

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Michał Terlecki

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej
u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi
w obserwacji szpitalnej i odległej

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Leszek Bryniarski, Prof. UJ

Pracę wykonano w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Kraków 2011

*Szanownemu Panu
Dr. hab. med. Leszkowi Bryniarskiemu, Prof. UJ,
składam serdeczne podziękowania
za opiekę naukową i okazaną pomoc w realizacji pracy*

*Szanownym Paniom:
Prof. dr hab. med. Kalinie Kaweckiej-Jaszczyk,
Prof. dr hab. med. Danucie Czarneckiej,
składam serdeczne podziękowania
za wsparcie oraz umożliwienie mi rozwoju
zawodowego i naukowego*

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	5
1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobie niedokrwiennej serca ..	5
1.1 Częstość występowania ..	5
1.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej jako czynnik ryzyka ..	6
1.3 Patofizjologia i obraz kliniczny choroby niedokrwiennej serca u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej ..	8
2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ostrych zespołach wieńcowych.	10
2.1 Hiperglikemia ostrej fazy – definicja i częstość występowania ..	10
2.2 Patofizjologia hiperglikemii ostrej fazy ..	14
2.3 Hiperglikemia w ostrych zespołach wieńcowych a rokowanie ..	18
2.4 Znaczenie wielokrotnych pomiarów glikemii ..	22
2.5 Hiperglikemia ostrej fazy a zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy ..	25
2.6 Postępowanie w hiperglikemii ostrej fazy w ostrych zespołach wieńcowych.	30
II. CELE PRACY	37
III. MATERIAŁ I METODYKA	38
1.1 Założenia ogólne ..	38
1.2 Dane demograficzne i antropometryczne ..	41
1.3 Czynniki ryzyka choroby wieńcowej ..	41
1.4 Oznaczenia laboratoryjne ..	42
1.5 Ocena aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala ..	44
1.6 Definicje ..	44
1.7 Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala ..	45
1.8 Charakterystyka badanych chorych ..	46
1.9 Analiza statystyczna ..	48
IV. WYNIKI	50
1.1 Wszyscy badani chorzy ..	50
1.2 Chorzy z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST ..	72
1.3 Chorzy z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST ..	80

1.4 Chorzy z rozpoznaniem cukrzycy	87
1.5 Chorzy bez rozpoznania cukrzycy	94
1.6 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a stężenie glukozy przy przyjęciu – obserwacja szpitalna i odległa	101
1.7 Ocena aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala	111
V. DYSKUSJA	116
VI. WNIOSKI	140
VII. STRESZCZENIE	141
VIII. SPIS TABEL I RYCIN	161
IX. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	164
X. PIŚMIENNICTWO	165
XI. ZAŁĄCZNIKI.....	176

I. WSTĘP

1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobie niedokrwiennej serca

1.1 Częstość występowania

Choroby układu krążenia, w tym choroba niedokrwienne serca i ostre zespoły wieńcowe (OZW), stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce. Cukrzyca, obok nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i palenia tytoniu, jest ważnym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, wiąże się także z gorszym rokowaniem.

Wyniki badań epidemiologicznych w Polsce i na świecie wskazują, że liczba osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej ciągle rośnie. W 1995 roku cukrzycę na świecie stwierdzano u 4% dorosłych. Prognozy wskazują, że w roku 2025 odsetek ten wzrośnie do 5,4%. Szacuje się, że na świecie liczba osób chorych na cukrzycę wzrośnie z 135 milionów w 1995 roku do 300 milionów w 2025 roku (1). Polskie dane epidemiologiczne nie odbiegają od światowych. Badania ośrodków łódzkiego, lubelskiego i krakowskiego wykazały, że częstość występowania cukrzycy u osób w wieku powyżej 35 roku życia wynosi odpowiednio 15,7%; 15,6%; 10,8%, co w populacji ogólnej daje szacunkową liczbę ponad 2 milionów chorych, z czego ponad połowa nie wie o tym, że ma cukrzycę (2).

Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wśród chorych z chorobą niedokrwinną serca oparta jest zarówno na małych badaniach, jak i na dużych rejestrach. W Rejestrze Euro Heart-Survey uprzednio rozpoznaną cukrzycę obserwowano u jednej trzeciej pacjentów hospitalizowanych z powodu stabilnej choroby wieńcowej i OZW. Przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) pozwoliło na rozpoznanie cukrzycy *de novo* u 37% chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy. Wśród hospitalizowanych w trybie pilnym (w tym 91% z powodu OZW) dysglikemia występowała u ponad dwóch trzecich chorych. W grupie bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy po wykonaniu OGTT nowe rozpoznanie cukrzycy postawiono u 22% chorych, u 32% stwierdzono upośledzoną

tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), a u 4% nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) (3).

W badaniu EUROASPIRE II (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events II) u 4489 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową częstość występowania cukrzycy wynosiła 28%. IFG stwierdzono u 19% pacjentów (4). W innym badaniu uwzględniającym oznaczenie glikemii na czczo i wyniki OGTT wśród 363 mężczyzn bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy przyjętych celem wykonania koronarografii u 16% stwierdzono cukrzycę, a u 36% IGT (5).

W Ogólnopolskim Rejestrze Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS obejmującym ponad 100 000 pacjentów (w latach 2003–2006) wykazano, że cukrzyca występuje u ponad 20% hospitalizowanych. Stwierdzono ją u 21,2% chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*), 28,1% chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST segment elevation myocardial infarction*) i 22,1% chorych z niestabilną dusznicą bolesną (UA, *unstable angina*) (6).

1.2 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej jako czynnik ryzyka

Od czasu opublikowania analizy Haffnera i wsp., obejmującej 1059 chorych z cukrzycą i 1373 chorych bez tego rozpoznania, cukrzycę określa się ekwiwalentem choroby niedokrwiennej serca. Haffner wykazał, że ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego u chorych na cukrzycę bez uprzednio rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca jest porównywalne do ryzyka wystąpienia ponownego incydentu sercowego u chorych bez cukrzycy po przebytym zawale (7). Współistnienie choroby niedokrwiennej serca oraz cukrzycy powoduje zaś podwojenie tego ryzyka. Śmiertelność pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca i cukrzycą wynosi 45% w ciągu 7 lat (7). Gorsze rokowanie pacjentów z cukrzycą dotyczy zarówno chorych ze stabilną chorobą wieńcową, jak i z OZW. Chorzy z cukrzycą i niestabilną dusznicą mają większe ryzyko zawału serca, chorzy z cukrzycą i zawałem serca są natomiast bardziej zagrożeni zgonem w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy (8). W badaniu GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded

Coronary Arteries) obejmującym 5944 chorych z cukrzycą oraz 34 888 osób bez tego rozpoznania w obserwacji 30-dniowej u chorych ze STEMI oraz cukrzycą wykazano istotnie większą śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do chorych bez cukrzycy (10,5% vs 6,2%) (9). Również w badaniu OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), obejmującym 8013 chorych z UA i NSTEMI, w grupie z cukrzycą potwierdzono większą śmiertelność oraz częstsze występowanie powikłań po zawale serca w obserwacji 2-letniej (10). Współczesne badania, prowadzone w erze nowoczesnego leczenia, szeroko rozpowszechnionych zabiegów reperfuzyjnych oraz uwzględniające aktualne zasady rozpoznawania cukrzycy, potwierdzają, że cukrzyca jest nadal czynnikiem istotnie gorszego rokowania u chorych z zawałem serca. U chorych ze wszystkimi typami klinicznymi OZW i z cukrzycą obserwowana jest większa śmiertelność 30-dniowa oraz roczna w porównaniu do chorych bez cukrzycy (11). W obserwacji rocznej stwierdzono podobne ryzyko zgonu u chorych z cukrzycą i UA/NSTEMI oraz ze STEMI bez cukrzycy (7,2% vs 8,1%) (11).

Pacjenci, u których występują stany przedcukrzycowe, czyli nieprawidłowa glikemia na czczo oraz upośledzona tolerancja glukozy, są zagrożeni nie tylko rozwojem cukrzycy, ale obciążeni także dwu-, trzykrotnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (12–14). Próg odcięcia poziomu glukozy na czczo oraz po 2-godzinym obciążeniu glukozą upoważniający do postawienia rozpoznania cukrzycy oraz IGT został zdefiniowany celem identyfikacji chorych ze zwiększonym ryzykiem retinopatii oraz nefropatii, nie był natomiast określany w aspekcie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związanego z zaburzeniami metabolizmu glukozy (15–17). Mimo że znacznie mniej badań analizuje wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej innych niż cukrzyca na zdarzenia sercowo-naczyniowe, to wyniki metaanaliz DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) i DECODA (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Asia) wskazują, że IGT jest silnym czynnikiem rokowniczym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (18, 19). Z kolei Coutinho i wsp. wykazują, że w obserwacji długoterminowej istnieje zależność między wzrostem poziomu glukozy na czczo a zwiększoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zależność ta jest istotna również dla wartości glukozy poniżej poziomu definiującego rozpoznanie cukrzycy (20). Wyniki te są zgodne z badaniami epidemiologicznymi, dowodzącymi, że związek pomiędzy wzrostem stężenia

glukozy a większą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy zarówno pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej (21).

Stanom przedcukrzycowym towarzyszy zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, ponieważ upośledzonemu metabolizmowi glukozy towarzyszą najczęściej insulinooporność, otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub zaburzenia fibrynolizy. Współwystępowanie wyżej wymienionych czynników ryzyka jest charakterystyczne dla zespołu metabolicznego, w którym ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zwiększone dwukrotnie (22).

1.3 Patofizjologia i obraz kliniczny choroby niedokrwiennej serca u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej spowodowane jest częstszym występowaniem uznanych czynników ryzyka, takich jak otyłość czy nadciśnienie tętnicze. Jednakże głównymi czynnikami patogenetycznymi odpowiedzialnymi za gorsze rokowanie w tej grupie pacjentów są hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność, dyslipidemia, przewlekły proces zapalny oraz stan prozakrzepowy (23). Zwiększone wewnątrzkomórkowe stężenie glukozy, bezpośrednio lub w wyniku wzmożonej produkcji złożonych końcowych produktów glikacji białek, powoduje dysfunkcję śródbłonna poprzez stymulację odpowiedzi zapalnej, zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych, czynników wzrostu oraz naczyniowych molekuł adhezyjnych, prowadząc w konsekwencji do wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego naczyń (24). Przewlekła hiperglikemia sprzyja także wzmożonej proliferacji mięśniówki gładkiej, powodując zwiększoną sztywność naczyń.

Charakterystyczne dla cukrzycy zaburzenia gospodarki lipidowej obejmują zwiększone uwalnianie z tkanki tłuszczowej wolnych kwasów tłuszczowych i ich upośledzony wychwyt przez mięśnie szkieletowe, prowadzący do podwyższenia stężenia trójglicerydów. Obserwujemy ponadto niskie stężenie frakcji HDL-cholesterolu, zwiększony stopień utleniania cząsteczek LDL oraz podwyższone stężenie cząsteczek VLDL – molekuł o silnym działaniu aterogennym, które po

związaniu się z proteoglikanami błony wewnętrznej ulegają utlenieniu, a następnie są wychwytywane przez monocyty i komórki mięśni gładkich ścian naczyń (25, 26).

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wzmagają aktywność prozakrzepową oraz obniżają aktywność fibrynolityczną. Hiperglikemia poprzez zaburzoną homeostazę wapnia zmienia właściwości płytek krwi, prowadząc w konsekwencji do ich aktywacji i agregacji oraz uwalniania mediatorów płytkowych. Zwiększona ekspresja glikoproteiny Ib i IIb/IIIa wzmacnia interakcję pomiędzy płytkami krwi a czynnikiem von Willebranda oraz między płytkami krwi a fibryną. Zwiększenie stężenia czynnika VII, trombiny, czynnika tkankowego oraz inhibitora aktywatora plazminogenu przy jednoczesnym zmniejszeniu aktywności antykoagulantów (trombomodulina, białko C) nasila procesy krzepnięcia (24).

Cukrzyca odpowiada za wcześniejsze powstawanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. U chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej częściej występuje zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, choroba wielonaczyniowa, a zmiany miażdżycowe mają charakter rozsiany i obejmują tętnice mniejszego kalibru (23). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej powodują zmniejszenie rezerwy wieńcowej poprzez zwiększenie grubości błony środkowej i zmniejszenie średnicy światła naczyń wieńcowych. Upośledzenie rezerwy wieńcowej może być spowodowane także zmianami czynnościowymi, na które wpływa aktualna glikemia i hiperinsulinizm oraz postępująca neuropatia. Zmniejszona ekspresja VEGF (*vascular endothelial growth factor*) indukowanego przez tlenek azotu oraz osłabienie migracji monocytów do ściany naczynia prowadzi do upośledzenia powstawania krążenia obocznego. Choroba wieńcowa u chorych na cukrzycę ma gorszy przebieg kliniczny. Wczesny początek, często bezobjawowy przebieg, upośledzony mechanizm reagowania bólem dławicowym na niedokrwienie mięśnia serowego z powodu neuropatii autonomicznej to cechy typowe dla chorych z cukrzycą. Szczególne znaczenie w tej grupie chorych ma nieme niedokrwienie, czyli występowanie obiektywnych wskaźników niedokrwienia miokardium przy braku objawów klinicznych, które jest często stwierdzane u chorych na cukrzycę, a spowodowane jest przez bezobjawowe, ale istotne hemodynamicznie, zwężenia tętnic wieńcowych oraz zaburzenia mikrokrążenia (27).

Zaburzenia patofizjologiczne (insulinooporność, upośledzona funkcja wydzielnicza komórek beta trzustki) odpowiedzialne za rozwój cukrzycy typu 2 występują z podobnym nasileniem u chorych z IFG lub IGT (12). U pacjentów z tzw.

stanami przedcukrzycowymi stwierdzone są te same czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (dysglukemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, siedzący tryb życia, insulinooporność, wzmożona aktywność prozakrzepowa, dysfunkcja śródbłonna), które występują u chorych z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (12).

2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ostrych zespołach wieńcowych

2.1 Hiperglikemia ostrej fazy – definicja i częstość występowania

U pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW obserwowany jest również, dotychczas słabiej poznany, stan zaburzeń gospodarki węglowodanowej określany mianem ostrej hiperglikemii. Pierwsze doniesienia dotyczące hiperglikemii występującej u pacjentów krytycznie chorych, autorstwa francuskiego fizjologa Claude'a Bernarda, pochodzą z XIX wieku (28). W 1931 roku u pacjentów z zawałem serca bez rozpoznania cukrzycy zaobserwowano częste występowanie glikozurii, z czego u prawie połowy z tej grupy chorych potwierdzono obecność podwyższonego poziomu glukozy we krwi (29). W latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych zeszłego wieku zauważono, że hiperglikemia związana jest ze zwiększoną częstością zgonów z powodu zawału serca (30–32). Jednak zagadnienie to wzbudziło szersze zainteresowanie dopiero w 2000 roku, kiedy ukazała się duża metaanaliza Capes'a i wsp. (33).

Badania epidemiologiczne wskazują, że ostra hiperglikemia występuje we wszystkich klinicznych typach OZW (STEMI, NSTEMI, UA), niezależnie od rozpoznania cukrzycy (34). Jest to szczególnie istotne, ponieważ wykazano, że istnieje liniowa zależność pomiędzy poziomem glukozy przy przyjęciu a rokowaniem u tych pacjentów, tzn. wraz ze wzrostem poziomu glikemii rośnie ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (35). W badaniu przeprowadzonym przez Foo i wsp. w grupie 2127 pacjentów ze wszystkimi typami klinicznymi OZW (1255 z rozpoznaniem UA, 221 z NSTEMI i 651 ze STEMI) stwierdzono poziom glukozy przy przyjęciu >10 mmol/l (180 mg/dl) u 21,5% chorych z UA (n=275) oraz u 29% (n=253) z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI)

(36). Badacze podkreślają, że na wartość rokowniczą poziomu glikemii przy przyjęciu u pacjentów z OZW nie wpływa obecność lub brak rozpoznania cukrzycy ani typ kliniczny OZW (36).

Pomimo istnienia szeregu publikacji dotyczących tego tematu liczne jego aspekty pozostają niewyjaśnione, a samo zaburzenie występujące w ostrej fazie zawału często bywa pomijane i nieleczone. Zagadnienie ostrej hiperglikemii nadal wymaga wnikliwej analizy, ponieważ większość dotychczas opublikowanych badań pochodzi sprzed ery współczesnych technik inwazyjnego leczenia OZW oraz nie uwzględnia aktualnej definicji OZW z podziałem na poszczególne postaci kliniczne, a rokowanie odległe oceniane jest jedynie w okresie dwuletnim lub krótszym. Istnieją także rozbieżności dotyczące znaczenia rokowniczego hiperglikemii u pacjentów z OZW w zależności od współistnienia cukrzycy. Brak również w tej grupie pacjentów sprecyzowanych strategii postępowania wewnątrzszpitalnego oraz odległego, mających na celu poprawę rokowania. Dotychczas nie określono ponadto, czy istnieje związek między hiperglikemią obserwowaną w ostrej fazie OZW a rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w obserwacji odległej u pacjentów, u których w trakcie hospitalizacji z powodu OZW wykluczono cukrzycę.

Zgodnie z definicją, hiperglikemia ostrej fazy, zwana także hiperglikemią stresową lub ostrą hiperglikemią, jest przejściowym wzrostem poziomu glukozy we krwi i stanowi odpowiedź organizmu na stres, jakim jest na przykład zawał serca czy udar mózgu. Podwyższony poziom glukozy we krwi jest niezależny od rozpoznania cukrzycy i mogą mu towarzyszyć prawidłowe wartości HbA_{1C}. Analiza piśmiennictwa wskazuje, że pacjenci z hiperglikemią przyjęci do oddziałów intensywnej opieki, wliczając w to chorych z OZW, mogą mieć znacząco zwiększone ryzyko zgonu i gorsze rokowanie w porównaniu do pacjentów z normoglikemią lub nawet z cukrzycą (37, 38). Co więcej, prowadzone na modelach zwierzęcych badania dotyczące udaru mózgu sugerują, że obniżanie poziomu glikemii redukuje stopień uszkodzenia mózgu (39). Ostra hiperglikemia może być zatem, przynajmniej w pewnym zakresie, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka.

Dotychczas nie określono precyzyjnie ogólnie akceptowanego stężenia glukozy we krwi stanowiącego punkt odcięcia dla ostrej hiperglikemii. W zależności od badania za punkt odcięcia definiujący hiperglikemię przyjmowano wartości glukozy we krwi mieszczące się w przedziałach 6,7–11,1 mmol/l (120–200 mg/dl)

dla glikemii przy przyjęciu oraz 6,1–8,0 mmol/l (110–144 mg/dl) dla pierwszej glikemii na czczo (33, 40–42). Metaanaliza Capes’a i wsp. wykazuje, że w niektórych badaniach rolę hiperglikemii u pacjentów z OZW analizowano poprzez glikemię rozumianą jako zmienną ciągłą, w innych natomiast glikemię oceniano w różnych przedziałach wartości stężenia glukozy, w jeszcze innych badaniach za punkt odcięcia przyjmowano medianę glikemii (33). Próby określenia wartości stężeń glukozy przy przyjęciu związanych ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń z zastosowaniem krzywej ROC wskazują, że ryzyko to może wzrastać już przy poziomach glukozy uznawanych powszechnie za prawidłowe. Badacze argentyńscy stwierdzili, że stężenie glukozy we krwi przekraczające 128 mg/dl (7,11 mmol/l) u chorych z zawałem serca lub UA związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji rocznej niezależnie od rozpoznania cukrzycy z czułością na poziomie 85% i swoistością 62% (43). Z kolei Sanjuán i wsp. wyliczyli, że u pacjentów ze STEMI wartość glikemii przy przyjęciu równa 140 mg/dl (7,8 mmol/l) jest optymalnym punktem odcięcia, powyżej którego występuje większe ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oraz poważnych zaburzeń rytmu, choć należy zaznaczyć, że próg ten charakteryzował się niższą swoistością w porównaniu do danych argentyńskich (43, 44).

Nie ma konsensusu, czy ostrą hiperglikemię należy oceniać na podstawie oznaczenia glikemii przy przyjęciu czy pierwszej glikemii na czczo. U pacjentów z OZW oba parametry, czyli glikemia przy przyjęciu oraz pierwsza glikemia na czczo, są bardzo silnie ze sobą skorelowane i mogą być równie skuteczne w przewidywaniu zgonu w obserwacji jednorocznej (45, 46). Suleiman i wsp. wskazują natomiast na przewagę pierwszej glikemii na czczo nad glikemią przy przyjęciu w ocenie rokowania u pacjentów z OZW (45). Portugalscy badacze dowodzą z kolei, że to nie sama podwyższona wartość glikemii, ale nasilenie zmienności jej poziomu jest bardziej wiarygodnym czynnikiem prognostycznym (47). Za szczególnym znaczeniem glikemii przy przyjęciu przemawia jednak fakt, że jest ona parametrem możliwym do oceny już w momencie przyjęcia do szpitala. Mimo że szczególne znaczenie w rokowaniu u pacjentów z OZW ma zjawisko przetrwale podniesionych wartości glukozy ocenianych na podstawie wielokrotnych pomiarów w trakcie hospitalizacji (48, 49), to w ramach oddziału intensywnej opieki nie ma jednak prostego narzędzia diagnostycznego, zapewniającego na podstawie pojedynczego pomiaru (porównywalnego do HbA_{1c}) dokładną ocenę wyrównania

glikemii podczas pobytu w szpitalu. W aspekcie wiedzy wskazującej, że hiperglikemia – oceniana za pomocą pomiarów glikemii przy przyjęciu, pierwszej glikemii na czczo lub na podstawie wielokrotnych oznaczeń – jest czynnikiem związanym z gorszym rokowaniem, szczególnie istotne jest zatem to, że glikemia przy przyjęciu jest pierwszym parametrem oceny gospodarki węglowodanowej wskazującym, że mamy do czynienia z pacjentem wysokiego ryzyka.

Rozbieżności w definiowaniu poziomu glukozy uznawanego za podwyższony w ostrej fazie OZW utrudniają dokładną ocenę badań, sprawiają, że wartość lub przedział wartości poziomu glukozy, któremu towarzyszy gorsze rokowanie u pacjentów leczonych z powodu OZW, nie został dotychczas precyzyjnie określony.

Kolejną niejasną kwestią pozostaje definicja hiperglikemii w zależności od rozpoznania cukrzycy. Ostra hiperglikemia jest obserwowana zarówno w grupie chorych na cukrzycę, jak i wśród pacjentów nieobciążonych tą chorobą. Nie ma odpowiedzi na pytanie, czy w dwu różnych populacjach wartości glikemii stanowiące punkt odcięcia dla hiperglikemii powinny być takie same. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w zaleceniach klinicznych leczenia hipoglikemizującego u chorych z OZW za stan „względnej hiperglikemii” wymagający interwencji nakazują przyjąć glikemię powyżej 140 mg/dl (7,8 mmol/l) u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą lub powyżej 180 mg/dl (10,0 mmol/l) u osób bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy (50). Amerykańskie wytyczne z 2011 roku u pacjentów krytycznie chorych przyjmują za wartości hiperglikemii wymagające terapii hipoglikemizującej stężenie glukozy większe lub równe 180 mg/dl (10,0 mmol/l), choć definicją tą obejmują jedynie pacjentów z cukrzycą (51). Próg odcięcia dla hiperglikemii w grupie chorych bez cukrzycy nie został w powyższych zaleceniach jasno sprecyzowany (51).

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że podniesiony poziom glukozy we krwi jest często obserwowany w ostrej fazie OZW, zarówno u pacjentów z rozpoznaniem, jak i bez rozpoznania cukrzycy. Metaanaliza Capes’a obejmująca 15 badań podaje, że nieprawidłowo wysoka glikemia występuje u 25% do 50% chorych przyjętych do szpitala z powodu OZW, a odsetek pacjentów z hiperglikemią przy przyjęciu może się wahać w zakresie 3–71% w grupie chorych bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy oraz 46–84% w grupie osób z cukrzycą (33). W nowszej, pochodzącej z 2010 roku metaanalizie 24 badań częstość hiperglikemii u pacjentów z OZW bez cukrzycy wynosi 3–71% (52). Duży rozrzut częstości występowania

wynika z różnych definicji ostrej hiperglikemii we włączonych do metaanaliz pracach. Próg odcięcia dla hiperglikemii wahał się w przedziale od 6,1 mmol/l (110 mg/dl) do 17 mmol/l (306 mg/dl) dla stężenia glukozy ocenianego przy przyjęciu lub na czczo po upływie 8, 12 godzin, a nawet 72 godzin od przyjęcia.

Danych dotyczących częstości występowania ostrej hiperglikemii w polskiej populacji pacjentów z OZW dostarcza badanie Gąsiora i wsp., obejmujące 1310 pacjentów hospitalizowanych w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu, z czego ok. 27% stanowili chorzy z rozpoznaniem cukrzycy. W grupie z cukrzycą badacze stwierdzili hiperglikemię, definiowaną jako glikemię przy przyjęciu $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl), u ponad 82% pacjentów, a w grupie chorych bez rozpoznania cukrzycy – u prawie 40% chorych (53). W Krakowskim Rejestrze Ostrych Zespołów Wieńcowych spośród 607 pacjentów 71,5% chorych miało glukozę przy przyjęciu poniżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl), 17,6% w przedziale 7,8–11,1 mmol/l (140–200 mg/dl), a u 10,9% wartość glukozy przy przyjęciu przekraczała 11,1 mmol/l (200 mg/dl) (54).

2.2 Patofizjologia hiperglikemii ostrej fazy

Mechanizmy patofizjologiczne, które leżą u podłoża rozwoju ostrej hiperglikemii u pacjentów z OZW, nie zostały do końca poznane. Ostra hiperglikemia stanowi ogólnoustrojową odpowiedź organizmu na stres. W początkowej fazie zawału serca bodziec stresowy (hipoksja, hipotonia, miejscowe uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, ból, strach) wyzwała reakcję ukierunkowaną na krótkoterminową optymalizację czynności układu sercowo-naczyniowego (55). Dochodzi do zmian hormonalnych prowadzących do wzrostu stężenia kortyzolu, hormonu wzrostu, katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny), co nasila glikogenolizę i glukoneogenezę wątrobową, upośledza wydzielanie insuliny przez komórki trzustkowe, zwiększa insulinooporność oraz zmniejsza zużycie glukozy na obwodzie. Powyższe zmiany dają w efekcie wzrost stężenia glukozy we krwi (56). Upośledzone wydzielanie insuliny oraz insulinooporność mają udział w zmniejszonym wychwycie glukozy przez komórki mięśnia sercowego, nasilając przez to proces uszkodzenia kardiomiocytów towarzyszący niedokrwieniu (57). W świetle przedstawionego patomechanizmu występowanie oraz poziom ostrej

hiperglikemii, odzwierciedlając skalę reakcji stresowej organizmu oraz stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, są proporcjonalne do ciężkości zawału serca (32, 58).

Hiperglikemia może być także odzwierciedleniem dotychczasowego i aktualnego stanu wyrównania glukometabolicznego organizmu. U podłoża ostrej hiperglikemii obserwowanej w ostrej fazie zawału mogą leżeć uprzednio istniejące, nierozpoznane dotychczas zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Stany takie, jak upośledzona funkcja wydzielnicza komórek beta trzustki czy hiperinsulinemia, mające w warunkach braku obciążenia organizmu charakter subtelny, kompensowany i bezobjawowy, w sytuacji ciężkiej reakcji stresowej, wobec braku możliwości wyrównania nasilonych zmian hormonalnych, prowadzą do rozwoju hiperglikemii. Podobny mechanizm powstawania ostrej hiperglikemii ma miejsce u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą, tzn. w wyniku burzy hormonalnej towarzyszącej uszkodzeniu kardiomiocytów podczas niedokrwienia dochodzi do upośledzenia endogennych mechanizmów wyrównania glikemii.

Opisane powyżej stany, tzn. reakcja na stres oraz stopień wyrównania glukometabolicznego, mogą wspólnie uczestniczyć, nakładać się i potęgować nasilenie hiperglikemii u pacjentów w ostrej fazie zawału. Odpowiedź hiperglikemiczna na stres, insulinooporność, upośledzenie wydzielania komórek beta wysp trzustkowych, reakcja emocjonalna na ból towarzysząca zawałowi mogą zatem powodować znaczące różnice osobnicze w występowaniu oraz stopniu nasilenia ostrej hiperglikemii w początkowej fazie zawału serca.

Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia, czy hiperglikemia ostrej fazy jest mediatorem czy markerem gorszego rokowania u pacjentów z zawałem serca.

Przy założeniu, że wystąpienie oraz nasilenie hiperglikemii w początkowej fazie OZW stanowi odzwierciedlenie rozległości zawału oraz współwystępujących powikłań hemodynamicznych, poziom glikemii byłby jedynie markerem wskazującym na wielkość dysfunkcji układu krążenia (41, 48, 58). Należy jednak podkreślić, że istnieją badania, w których potwierdzono istnienie zależności między glikemią a rokowaniem także w grupie pacjentów z zawałem niepowikłanym niewydolnością serca, a także z niestabilną dusznicą bez uszkodzenia mięśnia sercowego (36, 59).

Opisano szereg mechanizmów, poprzez które ostra hiperglikemia wywiera bezpośredni niekorzystny wpływ na niedokrwione miokardium, co potwierdza

założenie, że hiperglikemia może być mediatorem wpływającym na niekorzystne rokowanie u pacjentów z zawałem serca. Hiperglikemia może wywoływać bezpośredni toksyczny wpływ na niedokrwione kardiomiocyty, indukując apoptozę oraz prowadząc do niekorzystnej przebudowy lewej komory, co wykazano w badaniu na zwierzętach (60).

Niekorzystne rokowanie pacjentów z zawałem serca może wynikać ze związku między hiperglikemią a nasileniem procesu zapalnego. Podwyższony poziom markerów zapalnych, takich jak białko C-reaktywne, TNF-alfa, wzmożona aktywacja cząstek adhezyjnych, podwyższona ilość oraz aktywność cytotoksyczna leukocytów, wzrost produkcji wolnych rodników to stany wynikające z hiperglikemii, które prowadzą do nasilenia martwicy kardiomiocytów i upośledzenia mikrokrażenia (61–63). Istnieją przesłanki, wskazujące, że ostra hiperglikemia jest związana z bardziej nasilonym stanem zapalnym oraz towarzyszącym wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego w grupie chorych bez rozpoznania cukrzycy w porównaniu do osób z cukrzycą (61). Hiperglikemia nasila także dysfunkcję śródbłonna oraz prowadzi do upośledzenia zależnej od przepływu wazodylatacji naczyń wieńcowych. Efekt ten jest wywołany przypuszczalnie zmniejszeniem dostępności tlenu azotu (64).

Zaobserwowano również, że hiperglikemia związana jest z nasileniem procesów zakrzepowych. Ostra hiperglikemia wywołuje skrócenie okresu półtrwania fibrynogenu, wzrost stężenia fibrynopeptydu A, czynnika VII, fragmentów protrombiny, nasila aktywność czynnika tkankowego będącego aktywatorem zewnątrzpochodnego czynnika krzepnięcia, co prowadzi do powstania trombiny – silnego czynnika agregacyjnego płytek krwi wykazującego właściwości prozapalne (55, 57). W badaniach na modelu zwierzęcym w grupie ostrej hiperglikemii wykazano mniejszą aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu i wyższy poziom inhibitora aktywatora plazminogenu (65). Wymienione wyżej mechanizmy charakteryzujące stan prozakrzepowy mogą być skutecznym wytłumaczeniem upośledzonej reperfuzji – zjawiska często obserwowanego u pacjentów z zawałem serca i ostrą hiperglikemią (66, 67). Dysfunkcja mikrokrażenia została udowodniona także u pacjentów z zawałem serca poddanych reperfuzji. Iwakura i wsp. stwierdzili, że w grupie pacjentów z podwyższonym poziomem glukozy pomimo skutecznej reperfuzji, ocenianej na podstawie przepływu TIMI (tromboliza w zawałe serca, *Thrombolysis In Myocardial Infarction*), częściej dochodzi do zjawiska no-reflow,

czyli braku nawrotu przepływu, mimo udrożnienia naczynia wieńcowego (34, 68). Chińscy badacze w grupie 267 pacjentów po skutecznym udrożnieniu tętnicy odpowiedzialnej za zawał wykazali, że u chorych z hiperglikemią przy przyjęciu rzadziej obserwowano normalizację odcinka ST, będącą elektrokardiograficzną oznaką reperfuzji (69). U pacjentów z zawałem serca oraz ostrą hiperglikemią prawdopodobnie częściej dochodzi do zjawiska reokluzji, prowadzącej do ponownego zwężenia lub całkowitego zablokowania światła naczynia wieńcowego (70).

W niewydolności serca, w wyniku działania mechanizmu Franka-Starlinga, poprzez wzrost objętości końcowo-rozkurczowej dochodzi do zwiększenia objętości wyrzutowej. Hiperglikemia ostrej fazy u chorych z OZW może prowadzić do nasilenia diurezy osmotycznej i spadku objętości wewnątrznacyniowej, wywołując upośledzenie opisanego powyżej mechanizmu kompensacyjnego (71).

W grupie pacjentów bez cukrzycy po przebyciu pierwszego w życiu zawału serca ściany przedniej wykazano, że hiperglikemia stresowa stanowi główny i niezależny czynnik predykcyjny pozawałowego remodelingu lewej komory. Francuscy badacze, analizując 162 chorych, zaobserwowali 20-procentowy wzrost objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory u prawie połowy (46%) pacjentów z hiperglikemią. U chorych bez hiperglikemii zmiany w zakresie objętości końcowo-rozkurczowej stwierdzone zostały jedynie u 19% pacjentów (72).

Podwyższony poziom glikemii w ostrej fazie OZW związany jest także ze zwiększonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych, co wraz z insulinoopornością i upośledzonym wychwytem oraz utylizacją glukozy przez niedokrwione miokardium zwiększa zapotrzebowanie na tlen i wobec nasilenia zaburzeń równowagi energetycznej kardiomiocytów może w efekcie prowadzić do zwiększenia obszaru ischemii (57). Wynika to z faktu, że dokonująca się w warunkach fizjologicznych oksydacja glukozy wymaga mniej tlenu niż oksydacja kwasów tłuszczowych zachodząca w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ostra hiperglikemia bezpośrednio oraz poprzez wyższy poziom wolnych kwasów tłuszczowych wpływa także na wzrost częstości występowania groźnych arytmii komorowych (73). W grupie 197 kolejnych pacjentów przyjętych do oddziału intensywnej terapii wykazano istnienie korelacji między wzrostem poziomu glikemii a wydłużeniem odstępu QT oraz wzrostem dyspersji odstępu QT (74).

Zaobserwowano zależność między hiperglikemią a zwiększonym tworzeniem wolnych rodników tlenowych oraz nasileniem stresu oksydacyjnego, co może zwiększać stopień uszkodzenia miokardium (75). Badania wskazują, że u pacjentów z cukrzycą znaczne krótkotrwałe wahania poziomu glukozy mogą mieć większy niekorzystny wpływ na nasilenie stresu oksydacyjnego niż stan hiperglikemii utrzymującej się przewlekłe na określonym poziomie (76, 77).

Wymienione powyżej mechanizmy leżące u podstaw niekorzystnego wpływu podwyższonego poziomu glukozy na układ sercowo-naczyniowy pozwalają wnioskować, że słaba kontrola glikemii może *per se* dodatkowo pogarszać rokowanie u pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW. Istnieją przesłanki wskazujące, że normoglikemia osiągnięta za pomocą insulinoterapii oraz bezpośredni efekt insuliny mogą znosić w pewnym zakresie szkodliwy wpływ hiperglikemii. Wiadomo bowiem, że insulina charakteryzuje się działaniem profibrynolitycznym, antyoksydacyjnym, kardioprotekcyjnym i hamującym apoptozę oraz właściwościami naczyniorozszerzającymi, przeciwzapalnymi i przeciwkrzepliwymi (78, 79). Niedobór insuliny oraz oporność na jej działanie występujące u pacjentów z OZW mogą w pewnym zakresie wpływać na cięższy przebieg i gorsze rokowanie po zawale serca. Należy jednak podkreślić, że dyskusyjne pozostaje, czy korzystny efekt terapii hipoglikemizującej jest osiągnięty dzięki normalizacji poziomu glukozy, podaży insuliny czy pod wpływem obu mechanizmów. Istnieją bowiem dane wskazujące, że insulinoterapia bezpośrednio, bez osiągnięcia normoglikemii, nie poprawia rokowania chorych z zawałem serca (57).

2.3 Hiperglikemia w ostrych zespołach wieńcowych a rokowanie

Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że hiperglikemia ostrej fazy występująca często u pacjentów z zawałem serca jest czynnikiem ryzyka zgonu oraz powikłań wewnątrzszpitalnych oraz odległych, choć prace z obserwacją dłuższą niż rok są nieliczne (31–33, 36, 53, 54). Istnieją rozbieżności dotyczące związku hiperglikemii przy przyjęciu z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów w zależności od rozpoznania cukrzycy (36, 80). Wyniki niektórych prac wskazują, że zależność między hiperglikemią a częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń

u pacjentów z cukrzycą i bez niej jest porównywalna, z kolei inni badacze dowodzą, że gorsze rokowanie związane z hiperglikemią ostrej fazy dotyczy pacjentów z OZW bez rozpoznania cukrzycy (33, 35, 53). Część badaczy podkreśla ponadto, że hiperglikemia przy przyjęciu u chorych z zawałem jest nie tylko niezależnym od cukrzycy, ale także zdecydowanie silniejszym od niej czynnikiem złego rokowania (70). Związek między poziomem glikemii przy przyjęciu a niekorzystnymi zdarzeniami wydaje się dotyczyć wszystkich typów klinicznych OZW (36). Należy jednak zaznaczyć, że większość prac dotyczących tego zagadnienia odnosi się do grupy chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, a badania analizujące wpływ hiperglikemii na rokowanie u pacjentów z niestabilną dusznicą czy zawałem serca bez uniesienia odcinka ST są nieliczne.

Wykazano, że podwyższony poziom glukozy u chorych w ostrej fazie zawału serca związany jest z większym uszkodzeniem mięśnia sercowego wyrażonym wyższym maksymalnym poziomem enzymów martwicy mięśnia sercowego oraz niższą frakcją wyrzutową lewej komory serca (36, 68, 81). W metaanalizie Capes'a u pacjentów bez cukrzycy wykazano zależność między wyższym poziomem glukozy a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca i wstrząsu kardiogenego (33).

Wskazuje się na znacznie częstsze występowanie groźnych arytmii (częstoskurczu lub migotania komór, migotania przedsionków), obrzęku płuc, infekcji wewnątrzszpitalnych w grupie chorych z wyższymi wartościami glikemii w ostrej fazie zawału (55). Niektórzy badacze dowodzą częstszego występowania epizodów krwawień z przewodu pokarmowego i związanej z tym konieczności przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Wydaje się, że mogło być to raczej związane z częstszym leczeniem fibrynolitycznym u tych pacjentów i obecnie wobec szerokiego rozpowszechnienia zabiegów przezskórnej angioplastyki w tej grupie chorych spostrzeżenie to przestało być aktualne, tym bardziej, że w przytaczanych pracach nie wykazano różnic w zakresie średniego poziomu erytrocytów przy przyjęciu u chorych z hiperglikemią i bez niej (59, 70).

Wyniki badań dowodzą, że podwyższony poziom glukozy w ostrej fazie OZW związany jest z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej (33, 44, 52, 54, 82). Interesujące jest jednak, że powyższy związek jest silniej wyrażony u chorych bez rozpoznania cukrzycy (33, 54). W metaanalizie Capes'a względne ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego

związanego z hiperglikemią u chorych z cukrzycą było zwiększone prawie dwukrotnie, a w grupie bez rozpoznania cukrzycy prawie czterokrotnie (33). Wy tłumaczeniem może być fakt, że próg odcięcia glikemii w prowadzonych badaniach mógł być za niski dla wyodrębnienia chorych z hiperglikemią ostrej fazy wśród pacjentów z cukrzycą. Ze względu na brak możliwości określenia niestresowego, wyjściowego poziomu glukozy u chorych z rozpoznaniem cukrzycy hiperglikemia stresowa w tej populacji jest trudna do zdefiniowania. Ponadto, u pacjentów z cukrzycą częściej stosowana jest insulinoterapia jako leczenie hipoglikemizujące, co może ograniczać wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, ułatwiać wychwyt glukozy przez kardiomiocyty, zmniejszać nasilenie stanu prozakrzepowego i w konsekwencji zmniejszać niekorzystny wpływ ostrej hiperglikemii (79).

Hiperglikemia przy przyjęciu może być też niezależnym predyktorem śmiertelności długoterminowej (83). Stwierdzono związek pomiędzy glikemią przy przyjęciu a śmiertelnością w rocznej obserwacji (35, 53, 84). Kosiborod i wsp. w badaniu obejmującym prawie 150 000 pacjentów z OZW w wieku powyżej 65 lat zaobserwowali, że u chorych bez rozpoznania cukrzycy wzrostowi poziomu glukozy w szerokim zakresie towarzyszy wzrost śmiertelności w okresie 30-dniowym i rocznym. U pacjentów z cukrzycą taką zależność zaobserwowano jedynie dla chorych z glikemią przekraczającą 240 mg/dl (13,3 mmol/l). Zależności te zostały wykazane po uwzględnieniu innych czynników niekorzystnego rokowania, takich jak poprzednio przebyty zawał serca, niewydolność serca, klasa Killipa czy niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca (35). Istnieją jednak badania wskazujące, że u pacjentów ze STEMI leczonych angioplastyką hiperglikemia przy przyjęciu jest markerem ryzyka krótkoterminowego, nie wpływając na śmiertelność pomiędzy 30 dniem i 3 rokiem od zawału (42). Natomiast cukrzyca nie wykazuje związku ze śmiertelnością krótkoterminową, ale obciąża rokowanie odległe. Ishihara i wsp. postulują zatem, że glikemia przy przyjęciu i cukrzyca to dwa odmienne czynniki ryzyka chorych z zawałem serca, które służą do stratyfikacji ryzyka chorych w odmiennych horyzontach czasowych (42). Badania oceniające wpływ ostrej hiperglikemii na śmiertelność w okresie obserwacji dłuższym niż 1 rok, a zwłaszcza oceniające chorych leczonych angioplastyką, są mniej liczne, choć również wskazują na zwiększone ryzyko zgonu w grupie osób z hiperglikemią w ostrej fazie zawału serca w porównaniu do pacjentów z normoglikemią (85).

Timmer i wsp. dowodzą, że hiperglikemia ostrej fazy związana jest z bardziej zaawansowanymi zmianami w naczyniach wieńcowych, ocenianymi za pomocą skali TIMI (86). Gąsior i wsp. wskazują ponadto na istnienie związku między hiperglikemią a częstszym występowaniem choroby trójnaczyniowej u chorych z wyższymi poziomami glikemii (70). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki innych prac nie potwierdzają istotnego związku między chorobą trójnaczyniową a podwyższonym poziomem glikemii (81). Rozbieżności dotyczące związku hiperglikemii z występowaniem choroby trójnaczyniowej w populacjach ocenianych przez wspomnianych badaczy wynikać mogą z różnic dotyczących częstości występowania cukrzycy w omawianych pracach, dla której związek z częstszym występowaniem choroby wielonaczyniowej nie podlega dyskusji (23). Wykazano również, że poziom glikemii przy przyjęciu jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zjawiska no-reflow, który znacząco obciąża rokowanie i zwiększa śmiertelność (68).

Opisane zależności wskazują na duże znaczenie rokownicze poziomu glukozy przy przyjęciu u pacjentów z OZW. Należy jednak podkreślić, że częstsze występowanie niekorzystnych zdarzeń w tej grupie chorych wynika po części także z wzajemnego wpływu wielu innych czynników, które są charakterystyczne dla populacji z gorszym rokowaniem. Pacjenci z OZW z hiperglikemią przy przyjęciu w porównaniu do chorych z normoglikemią są zwykle starsi, częściej mają nadciśnienie tętnicze, przebyły zawał serca i gorszy stan hemodynamiczny przy przyjęciu (70). Wydaje się także, że odmienne przyczyny wpływają na niekorzystne rokowanie w obserwacji krótkoterminowej (wewnątrzszpitalnej) oraz odległej. Można założyć, że w perspektywie krótkoterminowej większą rolę wywiera wpływ hormonów stresowych uwalnianych w zależności od rozległości zawału i związanego z tym uszkodzenia serca (87). W odniesieniu do rokowania długoterminowego wydaje się, że większe znaczenie ma wynikające z hiperglikemii nasilenie stanu prozakrzepowego, upośledzenie krążenia obocznego i nasilenie stanu zapalnego (68). Wyżej wymienione przykłady wskazują na istotny wpływ ostrej hiperglikemii na rokowanie u pacjentów z OZW. Zagadnienie to wymaga dalszych wnikliwych analiz. Dotyczy to szczególnie związku hiperglikemii z niekorzystnymi zdarzeniami w zależności od typu OZW oraz rozpoznania cukrzycy lub jej braku w obserwacji krótkoterminowej, a zwłaszcza odległej (dłuższej niż rocznej).

2.4 Znaczenie wielokrotnych pomiarów glikemii

W większości dotychczas opublikowanych badań związek między zmianami poziomu glukozy w ostrej fazie zawału serca a rokowaniem oceniano na podstawie stężenia glukozy przy przyjęciu. Wydaje się to słuszne w aspekcie klinicznym, ponieważ glikemia przy przyjęciu jest pierwszym i szybko dostępnym parametrem oceny gospodarki węglowodanowej wskazującym, że mamy do czynienia z pacjentem szczególnie wysokiego ryzyka. Należy jednak podkreślić, że analiza hiperglikemii w oparciu o poziom glukozy przy przyjęciu cechuje się pewnymi ograniczeniami. Ze względu na fakt, że nie jest to w zdecydowanej większości glikemia na czczo, wpływ innych czynników modyfikujących jej poziom jest bardzo istotny, m.in. czas od ostatniego posiłku, indeks glikemiczny oraz ładunek glikemiczny spożywanych pokarmów.

Prawdopodobnie poziom glukozy przy przyjęciu i poziom pierwszej glukozy oznaczanej na czczo mają w niektórych aspektach inne znaczenie w określaniu rokowania u pacjentów z OZW i oba powinny być uwzględniane jako czynniki predykcyjne niekorzystnych zdarzeń. Istotne jest to, że parametry te mają odmienne znaczenie praktyczne, ponieważ poziom pierwszej glukozy na czczo nie może być oceniony u pacjentów z zawałem serca bezpośrednio przy przyjęciu, z kolei glikemia przy przyjęciu, będąc pierwszym, szybko dostępnym parametrem wyrównania glukometabolicznego, jest zależna od czasu od ostatniego posiłku i jego rodzaju.

Pierwszy pomiar glukozy na czczo jest równie istotnym, a niekiedy nawet lepszym, predyktorem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jak oznaczenie glukozy przy przyjęciu (45, 46, 88). Analiza danych pochodzących z rejestru GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) wykazała, że podwyższony poziom glukozy na czczo związany był ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji 30-dniowej oraz półrocznej zarówno w grupie pacjentów z cukrzycą, jak i bez tego rozpoznania (89). Z kolei izraelscy badacze wykazali, że u pacjentów z zawałem serca wraz ze wzrostem glikemii w pierwszym pomiarze na czczo wzrasta ryzyko zgonu w obserwacji dwuletniej, choć należy podkreślić, że dotyczyło to jedynie chorych bez cukrzycy (90). Dane francuskie z pracy obejmującej 320 pacjentów ze STEMI oraz 404 z NSTEMI bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy wskazują, że stężenie pierwszej glukozy na czczo przekraczające 7,7 mmol/l (138,6 mg/dl) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem

śmiertelności w obserwacji rocznej i jest porównywalne do ryzyka w grupie chorych z rozpoznaną uprzednio cukrzycą (91).

Wobec faktu, że stężenie glukozy w ostrej fazie zawału serca jest zazwyczaj najwyższe w pierwszych chwilach niedokrwienia, a następnie stopniowo maleje proporcjonalnie do zmniejszenia nasilenia stresu, istotne jest przeanalizowanie znaczenia zmian stężenia glukozy w ostrej fazie zawału serca.

U pacjentów bez rozpoznania cukrzycy, na podstawie danych pochodzących z badania CARDINAL (Complement And ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics), wykazano, że nie tylko wyjściowy poziom glukozy, ale także stopień nasilenia zmian w pierwszych 24 godzinach zawału serca ma znaczenie prognostyczne w określaniu ryzyka zgonu po 30 dniach i 180 dniach. Wykazano, że spadek glukozy o każde 10 mg/dl (0,6 mmol/l) w ciągu pierwszych 24 godzin OZW związany był ze zmniejszeniem śmiertelności 30-dniowej o 9% oraz 180-dniowej o 8%. Autorzy nie wykazali takiego związku dla chorych z cukrzycą. Zaobserwowano, że choć stężenie glukozy spada w ciągu pierwszej doby zawału serca, to jednak u 26% pacjentów po upływie 24 godzin poziom glukozy jest nadal wyższy niż wyjściowo. Wydaje się, że na opisywaną zależność nie wpłynęło leczenie hipoglikemizujące, ponieważ autorzy szacują, że u pacjentów bez cukrzycy insulinoterapię stosowano sporadycznie. Obserwacja ta jest istotna w aspekcie ewentualnych interwencji terapeutycznych mających na celu poprawę rokowania w tej grupie pacjentów (92). Również Monteiro i wsp. wykazali, że nasilenie zmian glikemii, definiowane jako różnica między stężeniem glukozy przy przyjęciu a najniższą wartością poziomu glukozy na czczo podczas hospitalizacji, jest silnym, niezależnym predyktorem niekorzystnych zdarzeń (ponowny OZW, pogorszenie niewydolności serca, nieplanowy zabieg rewaskularyzacji oraz zgon) w obserwacji 18-miesięcznej w populacji chorych bez cukrzycy (47).

Zmienność poziomu glukozy jest zatem udokumentowanym czynnikiem determinującym rokowanie. Stosując systemy oceny wahań glikemii, takie jak indeks zmienności glukozy (GLI, *glucose liability index*) czy średnia amplituda wahań glukozy (MAGE, *mean amplitude of glycemic excursions*), wykazano istnienie związku między nasileniem zmian glikemii a niekorzystnym rokowaniem wewnątrzszpitalnym u pacjentów z innym stanem krytycznym – sepsą (93). Możliwym wytłumaczeniem jest większy wpływ krótkotrwałych zmian glikemii na

nasilanie stresu oksydacyjnego w porównaniu do przetrwale podniesionych wartości glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 (94).

Ważnym parametrem rokowniczym może być także przetrwała hiperglikemia, której monitorowanie wymaga jednak wielokrotnych pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji. W celu analizy związku przetrwałej glikemii z rokowaniem podejmowane są próby zastosowania różnych skal umożliwiających ocenę tego parametru, takich jak średni poziom glukozy czy szacowane średnie stężenie glukozy. Jednak dotychczasowe dane dotyczące usystematyzowanej oceny ich skuteczności są nieliczne (57). Van der Horst i wsp. definiowali przetrwałą hiperglikemię na podstawie wielokrotnie powtarzanych oznaczeń poziomu glukozy oraz przy użyciu krzywej rozkładu glikemii w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji, a następnie określali jej związek z częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej u 417 pacjentów leczonych interwencyjnie z powodu STEMI. Wyniki wskazują, że przetrwała hiperglikemia określona w opisany powyżej sposób może być silniejszym predyktorem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż hiperglikemia przy przyjęciu (48).

Niezwykle ważną rolę odgrywa wykonywanie doustnego testu obciążenia glukozą po ostrej fazie zawału u pacjentów bez dotychczasowego rozpoznania cukrzycy. Badanie GAMI (Glucose tolerance in Acute Myocardial Infarction) obejmujące 122 pacjentów wskazuje, że OGTT wykonany po ostrej fazie zawału serca jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, co potwierdzono powtarzając OGTT po 3 i 12 miesiącach od zawału (95). Istnieją dowody, że OGTT jest także istotnym czynnikiem predykcyjnym rokowania w grupie pacjentów bez cukrzycy hospitalizowanych z powodu zawału serca (96, 97). Bartnik i wsp. wskazują, że zarówno nowo rozpoznana cukrzyca, jak i nieprawidłowa tolerancja glukozy stanowią silny wskaźnik rokowniczy wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 34-miesięcznej (97). Również badacze japońscy dowodzą związku między poziomem glukozy w 120 minucie OGTT a rokowaniem w grupie 422 pacjentów po przebytych zawale serca. Wskazują, że stężenie glukozy w 120 minucie testu OGTT ≥ 160 mg/dl (8,9 mmol/l) w obserwacji odległej stanowi niezależny czynnik wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem,

hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz rewaskularyzacja z powodu restenozy lub nowo powstałego zwężenia (96).

2.5 Hiperglikemia ostrej fazy a zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy

Jak wiadomo, cukrzyca typu 2 jest chorobą metaboliczną charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem i zaburzeniem czynności, a w konsekwencji niewydolnością różnych narządów i tkanek, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Jest to istotne, ponieważ cukrzyca jest często diagnozowana dopiero w momencie pojawienia się objawów związanych z obecnością powikłań i uszkodzeń narządowych. Dlatego też, celem wczesnego wykrycia, wprowadzenia leczenia, a przez to zahamowania progresji choroby oraz zmniejszenia ryzyka powikłań, zgodnie z wytycznymi zaleca się czynną diagnostykę w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów należących do grup ryzyka, czyli m.in. osób z chorobą niedokrwinną serca, w tym z OZW (50, 98).

Wobec powyższego zasadne wydaje się pytanie, czy hiperglikemia obserwowana przy przyjęciu do szpitala z powodu OZW u pacjentów bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy mogłaby być markerem wcześniej istniejących, ale nierozpoznanych nieprawidłowości w tolerancji glukozy (IGT, DM), a także czy istnieje związek między ostrą hiperglikemią a częstością rozpoznawania nowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej w grupie chorych z zawałem serca w obserwacji odległej.

Dane dotyczące związku między glikemią przy przyjęciu lub pierwszą glikemią na czczo a zaburzeniami metabolizmu glukozy w obserwacji wewnątrzszpitalnej są nieliczne. Obserwacje zależności między hiperglikemią ostrej fazy u chorych z OZW a częstością występowania zaburzeń glukozy w obserwacji odległej są jeszcze bardziej skąpe.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są częste u pacjentów z OZW bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy. Norhammar i wsp. wykazali, że u pacjentów z zawałem serca i hiperglikemią przy przyjęciu występowanie nowych przypadków cukrzycy sięga 45% (99). Husband i wsp. donosili, że w grupie z wyjściową

glikemią przekraczającą 10 mmol/l (180 mg/dl) odsetek nierozpoznanej cukrzycy wynosi 65% (100). Kilka innych, małych badań również wskazywało, że od 25 do 70% pacjentów z hiperglikemią podczas OZW mogło w rzeczywistości mieć nierozpoznaną cukrzycę.

Badacze z Wielkiej Brytanii u 140 pacjentów z OZW (zawał serca lub UA) na podstawie stężenia glukozy przy przyjęciu, glukozy na czczo oraz OGTT wykonywanego przed wypisem oceniali status glikemiczny bez znanych uprzednio zaburzeń metabolizmu glukozy (101). Wykazali, że najlepszą czułością charakteryzuje się łączna ocena poziomu glukozy przy przyjęciu oraz glukozy na czczo. Wyniki wskazują, że próg odcięcia dla glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) i/lub $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) dla glukozy przy przyjęciu ma wartość rokowniczą rozpoznawania cukrzycy z czułością na poziomie 89,5% w porównaniu do wyników OGTT wykonywanego przed wypisem ze szpitala. Biorąc pod uwagę niedoszacowanie rozpoznania cukrzycy na podstawie pojedynczego parametru (stężenia glukozy na czczo lub glukozy przy przyjęciu), podkreślono, że mimo słabej specyficzności prosty algorytm uwzględniający zarówno wartość glikemii przy przyjęciu, jak i stężenie glukozy na czczo jest dobrym i praktycznym narzędziem skriningu w kierunku cukrzycy u chorych z OZW (101).

Ishihara i wsp. badali związek hiperglikemii przy przyjęciu z nowymi przypadkami IGT stwierdzanymi na podstawie OGTT wykonywanego tydzień po ostrej fazie zawału w grupie 200 pacjentów bez cukrzycy. Nie potwierdzili związku między hiperglikemią przy przyjęciu a upośledzoną tolerancją glukozy. Podkreślili, że wobec małej czułości, jaką charakteryzują się zarówno glikemia przy przyjęciu oraz poziom glukozy na czczo w przewidywaniu zaburzeń metabolizmu glukozy, OGTT jest najlepszym narzędziem rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie chorych (40).

Tenerz i wsp. wśród pacjentów z zawałem serca bez uprzednio stwierdzonej cukrzycy, z poziomem glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), rozpoznali cukrzycę po 3 miesiącach obserwacji u połowy z nich (w oparciu o kryteria rozpoznawania cukrzycy wg WHO, *World Health Organisation*, z 1985 i 1998 roku oraz ADA, *American Diabetes Association*, z 1997 roku) (17, 102, 103). Autorzy podkreślają jednak, że wysokie stężenie glukozy przy przyjęciu ($\geq 11,1$ mmol/l) nie jest wiarygodnym parametrem umożliwiającym rozpoznanie cukrzycy (104).

Na podstawie wymienionych prac można stwierdzić, że nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca są częste u pacjentów z zawałem serca bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy. Ograniczeniem przytaczanych badań jest jednak brak danych dotyczących częstości zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zależności od typu OZW zgodnie ze współczesną klasyfikacją.

Podsumowując, należy podkreślić, że stwierdzenie bardzo wysokiego przygodnego stężenia glukozy, nawet w warunkach ostrego stresu, może budzić uzasadnione podejrzenie obecności cukrzycy, a przynajmniej upośledzonej tolerancji glukozy. Rozpoznanie cukrzycy nie może być jednak dokonane wyłącznie na podstawie pojedynczego oznaczenia stężenia glukozy, a hiperglikemia przy przyjęciu nie może być utożsamiana z uprzednio nierozpoznanymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Wydaje się wysoce prawdopodobne, iż hiperglikemia obserwowana w ostrej fazie OZW może być bardzo wczesnym wykładnikiem rozpoczynających się zaburzeń homeostazy glukozy, które dopiero po dłuższym czasie osiągną kryteria diagnostyczne stanów przedcukrzycowych czy cukrzycy. Dotychczas opublikowano jedno duże badanie sugerujące istnienie zależności między podwyższonymi poziomami glukozy przy przyjęciu z powodu zawału serca w grupie pacjentów bez rozpoznania cukrzycy a częstością rozpoznawania cukrzycy w obserwacji odległej (105).

Dyskutowane jest, czy u chorych z zawałem serca występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w obserwacji odległej. Mozzafarian i wsp. oceniali zależność między przebyłym zawałem serca a częstością występowania dysglikemii u 8291 chorych. Średni okres obserwacji wynosił 3,2 lata (106). Roczna zapadalność na cukrzycę wynosiła 3,7%, w porównaniu do 0,8–1,6% w populacji ogólnej. Wśród pacjentów bez upośledzonej glikemii na czczo definiowanej jako glikemia $<6,1$ mmol/l (<110 mg/dl) cukrzyca lub wzrost glikemii powyżej podanej granicy występowały u 12,3% osób rocznie. Przy przyjęciu niższej wartości glikemii na czczo jako prawidłowej ($<5,6$ mmol/l, tj. <100 mg/dl) częstość rozpoznawania cukrzycy lub IFG w obserwacji 3,5-letniej wzrosła niemal trzykrotnie, osiągając bardzo wysoką wartość – 32% rocznie (106). Należy podkreślić, że chorzy byli diagnozowani w kierunku cukrzycy przy włączeniu do badania, nie były to zatem przypadki wcześniej niewykrytych zaburzeń metabolizmu glukozy. Wydaje się, że zawał serca i choroba wieńcowa to czynniki, które mogą być odpowiedzialne za

pogorszenie statusu metabolicznego tych pacjentów. Wraz ze wzrostem stężenia glukozy na czczo w badanej populacji istotnie rosło ryzyko zgonu. Wyniki omawianego badania mają ogromne znaczenie kliniczne. Diagnostyka w kierunku cukrzycy powinna być prowadzona u chorych po zawale serca ze szczególną starannością, zaś czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń węglowodanowych należy eliminować. Szczególnie ważną rolę w tej grupie chorych odgrywa zmiana stylu życia i modyfikacja diety. Jednak pomimo ogromnej wartości tej pracy ma ona pewne ograniczenia. Skrining zaburzeń homeostazy glukozy prowadzono jedynie na podstawie pomiarów glikemii na czczo. W badaniu tym nie gromadzono także szczegółowych informacji na temat aktywności fizycznej pacjentów, co mogłoby mieć wpływ na częstość nowo wykrytych zaburzeń węglowodanowych i na rokowanie.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca, aby u każdego pacjenta z OZW, poza chorymi z uprzednio rozpoznaną cukrzycą, przed opuszczeniem szpitala przeprowadzić diagnostykę w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wykonując doustny test tolerancji glukozy (50). Istnieją jednak pewne kontrowersje dotyczące wiarygodności OGTT wykonywanego u chorych hospitalizowanych z powodu OZW. Badacze norwescy stwierdzili obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej podczas hospitalizacji (IFG, IGT lub cukrzyca) u ok. 50% spośród 200 pacjentów ze STEMI (na podstawie OGTT wykonanego we wczesnej fazie OZW u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez znanych zaburzeń metabolizmu glukozy). Zaburzenia metabolizmu glukozy oceniane na podstawie OGTT ponownie po 3 miesiącach zaobserwowano u około 25% osób. Ponadto, tylko 54% pacjentów wykazywało ten sam status glukometaboliczny podczas hospitalizacji oraz po 3 miesiącach (107). Należy jednak podkreślić, że OGTT w trakcie hospitalizacji wykonywano bardzo wcześnie (w pierwszej dobie hospitalizacji, mediana czasu między rozprężeniem balonu podczas angioplastyki a 2-godzinnym testem z obciążeniem 75 g glukozy wynosiła 16 godzin i 35 minut, a mediana czasu między wystąpieniem bólu w klatce piersiowej a rozprężeniem balonu podczas angioplastyki wynosiła 3 godziny i 16 minut). Autorzy wykazali ponadto, że poziom glukozy przy przyjęciu oraz HbA_{1c} były istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej po 3 miesiącach od hospitalizacji ($p=0,04$ i $p<0,001$, odpowiednio). Również poziom glukozy na czczo stanowił czynnik predykcyjny, ale jedynie po wykluczeniu chorych z rozległym

zawałem serca (z wyższymi wartościami markerów martwicy mięśnia sercowego) (107).

Próbie oceny wartości OGTT w ostrej fazie zawału serca podjęli także badacze z Bydgoszczy (108). W grupie 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI zaobserwowali, że po ponownym wykonaniu OGTT po 3 miesiącach od wypisu zaburzenia metabolizmu glukozy nie potwierdziły się u 63% pacjentów z IGT oraz u 36% pacjentów z cukrzycą rozpoznanymi na podstawie OGTT przeprowadzonego przed wypisem ze szpitala. Wyniki tej pracy wskazują jednak, że starszy wiek, wysoki poziom glukozy stwierdzany w 120 minucie OGTT oraz średni poziom glukozy w 2 dniu hospitalizacji mogą być niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zaburzeń metabolizmu glukozy w obserwacji 3-miesięcznej (108).

Tenerz i wsp. na podstawie analizy modelu do oceny insulinooporności u pacjentów z OZW bez rozpoznania cukrzycy nie wykazali, aby u chorych dochodziło do zmian w insulinooporności po 3 miesiącach od hospitalizacji w porównaniu do pobytu w szpitalu, a ponadto udowodnili, że OGTT przeprowadzony przed wypisem ze szpitala z powodu zawału serca (wykonywany zwykle w piątej dobie hospitalizacji) jest skuteczny w przewidywaniu diagnozy cukrzycy lub IGT po 3 miesiącach (109).

Celowość wczesnej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z zawałem serca przy pomocy testu obciążenia glukozą była także przedmiotem analizy badania GAMI (Glucose tolerance in Acute Myocardial Infarction) (95). Autorzy uzyskali dużą zgodność pomiędzy OGTT wykonywanym przy wypisie ze szpitala z powodu zawału serca a testem powtarzanym w 3 oraz 12 miesiącu ($\kappa=0,35$; $p<0,001$ oraz $\kappa=0,43$; $p<0,001$, odpowiednio). Dowiedli, że wynik OGTT u pacjentów bez cukrzycy przed wypisem ze szpitala z powodu OZW jest wiarygodnym narzędziem informującym o stanie glukometabolicznym w obserwacji odległej (95). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu tym oceniano poziom glukozy po 60 minutach od obciążenia glukozą.

Rozbieżności dotyczące oceny OGTT u chorych po zawale serca mogą po części wynikać z pewnych czynników zakłócających i nakładających się na wynik testu. Należy tu zaliczyć m.in. efekt unieruchomienia podczas hospitalizacji, wpływ edukacji prozdrowotnej obejmującej sposoby żywienia i wysiłku fizycznego oraz realizację tych zaleceń po wypisie ze szpitala wpływającą na normalizację glikemii. Istnieje również problem stosunkowo małej powtarzalności wyników glikemii po

obciążeniu glukozą, choć wiadomo, że różnice te nie wpływają w znaczący sposób na rozpowszechnienie zaburzeń metabolizmu glukozy, ponieważ wykazano, że nawet jednokrotnie stwierdzony nieprawidłowy wynik próby obciążeniowej związany jest z obecnością gorszego profilu pozostałych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do chorych z prawidłowymi wynikami obserwowanymi podczas powtarzanych dwukrotnie prób obciążenia glukozą (110). Ważnym argumentem popierającym celowość przeprowadzania OGTT w grupie pacjentów po zawale serca tuż przed wypisem, po ustąpieniu ostrej fazy OZW, jest fakt, że ogranicza się wówczas do minimum wpływ ostrego stresu i związanego z nim wyrzutu hormonów, takich jak kortyzol czy katecholamin, na wynik próby obciążeniowej.

2.6 Postępowanie w hiperglikemii ostrej fazy w ostrych zespołach wieńcowych

Wykazano, że u pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia w ostrej fazie zawału serca, a poziom glukozy osiągnął wartości prawidłowe w ciągu pierwszej doby, przeżycie w obserwacji 30-dniowej, jak i 6-miesięcznej jest istotnie wyższe (92). Niesie to poważne implikacje kliniczne. Można domniemywać, że interwencje skierowane na kontrolę wartości glikemii w tej grupie pacjentów mogą powodować ograniczenie niekorzystnego wpływu wysokich stężeń glukozy na organizm. Potencjalne korzyści mogłyby wynikać z redukcji glukotoksyczności, lipotoksyczności oraz z bezpośredniego działania insuliny w przypadku insulinoterapii. Należy jednak pamiętać o negatywnym wpływie hipoglikemii na przeżycie w grupie chorych z zawałem serca (111). Osiągnięcie optymalnego profilu glikemii, sposób uzyskania efektu oraz jego kontrola mają zatem szczególnie ważne znaczenie w tej grupie chorych.

Spośród prac oceniających wpływ leczenia hipoglikemizującego na rokowanie u pacjentów z zawałem serca na uwagę zasługuje m.in. badanie DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction), w którym 620 pacjentów z zawałem serca (definiowanym jako obecność bólu stenokardialnego trwającego ponad 15 minut, podwyższonego poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego i nowych załamków Q w sąsiadujących odprowadzeniach w EKG) oraz

hiperglikemią (średni poziom glukozy podczas randomizacji wynosił $>15,3$ mmol/l, tj. 275 mg/dl) zostało zrandomizowanych do grupy, w której prowadzono intensywną infuzję insuliny i glukozy w ostrej fazie zawału, a następnie kontynuowano intensywną insulinoterapię przez 3 miesiące, lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie (112). Średni wiek włączonych do badania wynosił $67,9 \pm 9$ lat w grupie intensywnie leczonej oraz 68 ± 9 lat w grupie kontrolnej ($p=NS$). W grupie intensywnie leczonej zaobserwowano mniejszą o 18% ($p=NS$) śmiertelność szpitalną (w porównaniu do grupy kontrolnej), natomiast śmiertelność po roku była niższa o około 30% ($p=0,0273$) (112). Autorzy wnioskują, że czynnikami wpływającymi na śmiertelność u chorych z zawałem serca jest wiek, poprzednio stwierdzona niewydolność serca, czas trwania cukrzycy, poziom HbA_{1C} oraz stężenie glukozy przy przyjęciu, a intensywna insulinoterapia redukuje niekorzystny wpływ hiperglikemii na śmiertelność w obserwacji odległej (112). W ogłoszonym w 2004 roku badaniu DIGAMI 2 nie wykazano jednak, aby długoterminowa intensywna insulinoterapia poprawiała przeżycie u chorych na cukrzycę z zawałem serca, a dożylna infuzja insuliny w pierwszym okresie zawału zmniejszała śmiertelność (113). Po raz kolejny udowodniono istnienie związku między śmiertelnością w zawale serca u chorych na cukrzycę a stężeniem glukozy podczas ostrej fazy OZW (w badaniu DIGAMI 2 była to glikemia na czczo). W związku z powyższym u pacjentów z hiperglikemią ostrej fazy w OZW należy dążyć do jak najszybszej, pewnej i stałej normalizacji glikemii. Zgodnie z zaleceniami PTD u chorych z ostrym zawałem serca leczonych na oddziale intensywnej terapii najlepszym, najszybszym i najbezpieczniejszym sposobem uzyskania normoglikemii jest dożylna infuzja insuliny z równoczesnym wlewem glukozy o odpowiedniej kaloryczności (50).

Autorzy badania HI-5 (Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction) przeprowadzili analizę wpływu kontroli glikemii, osiągniętej za pomocą dożylnych wlewów insuliny oraz dekstrozy, na przeżycie u 240 chorych z hiperglikemią i zawałem serca z cukrzycą lub bez rozpoznania cukrzycy, ale ze stężeniem glukozy przy przyjęciu $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl). Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 63 ± 11 lat. Chorzy byli zrandomizowani do grupy otrzymującej dożylny wlew insuliny oraz dekstrozy przez co najmniej 24 godziny lub do grupy kontrolnej. W badaniu nie osiągnięto istotnej różnicy poziomów glukozy w grupie intensywnego leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie

zaobserwowano także różnicy w śmiertelności w obu grupach chorych. Stwierdzono jednak rzadsze występowanie ponownego zawału oraz niewydolności serca w populacji leczonej intensywnie (114).

Z kolei w badaniu NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation), które obejmowało 6104 pacjentów przyjętych do 42 oddziałów intensywnej terapii z przyczyn chirurgicznych oraz internistycznych, w grupie intensywnego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono zwiększoną śmiertelność oraz zwiększoną częstość występowania hipoglikemii. Wykazano, że poziom glukozy ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) wiązał się z mniejszą częstością zgonów niż stężenie glukozy w zakresie 81–108 mg/dl (4,5–6 mmol/l) (115). Metaanaliza 26 randomizowanych badań klinicznych dotyczących intensywnej insulinoterapii, do której włączono 13 567 pacjentów (obejmująca również badanie NICE-SUGAR), wykazała, że choć intensywna insulinoterapia może być korzystna w grupie pacjentów z chorobami chirurgicznymi leczonymi w warunkach oddziału intensywnej terapii, to w całej populacji krytycznie chorych nie wpływa na śmiertelność, zwiększając jednocześnie częstość występowania hipoglikemii (116).

Spośród innych prac dotyczących wpływu insulinoterapii u pacjentów z zawałem serca należy wymienić badanie POL-GIK (Polish Glucose-Insulin-Potassium), a także znacznie większe CREATE-ECLA (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation – Estudios Cardiológicos Latin America Study Group), w których insulinę stosowano łącznie z wlewami glukozy oraz potasu (117, 118). W obu badaniach nie wykazano korzyści ze stosowania wlewów insuliny, glukozy oraz potasu u chorych z zawałem serca (117, 118).

Wyniki wymienionych prac, wskazujących, że krzywa rokowania w zależności od wartości glikemii u chorych z zawałem serca może mieć kształt litery U, oraz dowodzących, że nie tylko hiper-, ale także hipoglikemia wiąże się z gorszym rokowaniem, wywołały szeroką dyskusję na temat pożądanych stężeń glukozy oraz sposobu ich osiągnięcia u pacjentów krytycznie chorych, w tym populacji z OZW. Skłoniły ponadto kardiologiczne oraz diabetologiczne towarzystwa naukowe do rewizji zaleceń dotyczących terapii hipoglikemizującej u pacjentów w ostrej fazie zawału serca (50, 51, 119). W wytycznych z 2011 roku Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca normalizację glikemii w OZW za

pomocą dożylnego wlewu insuliny w stanach „względnej hiperglikemii”, za które uznaje stężenia glukozy >140 mg/dl (7,8 mmol/l) u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą lub >180 mg/dl (10,0 mmol/l) u osób bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Autorzy podkreślają, że należy utrzymywać stężenie glukozy w granicach 100–180 mg/dl (5,6–10 mmol/l), a dożylne podanie insuliny jest jedynym sposobem szybkiej normalizacji glikemii i poprawy rokowania po przebyciu OZW (50). Wytyczne amerykańskie z 2011 roku za docelowe stężenie glukozy uznają natomiast przedział wartości od 140 do 180 mg/dl (7,8–10 mmol/l) (51).

Szereg badań potwierdza, że pacjenci hospitalizowani z powodu zawału serca, u których obserwuje się hiperglikemię, w tym zarówno przewlekłą (stany przedcukrzycowe, cukrzyca), jak i przejściową (hiperglikemia ostrej fazy), mają gorsze rokowanie (33, 120, 121). Zalecenia dotyczące postępowania innego niż hipoglikemizujące u chorych z OZW są jednak szczegółowo opracowane głównie dla populacji pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Wyniki dużych badań wskazują, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą zastosowanie inwazyjnych metod leczenia oraz agresywnej terapii przeciwzakrzepowej skutkuje istotnym obniżeniem śmiertelności w tej grupie chorych w porównaniu do leczenia zachowawczego oraz trombolitycznego (122). Co więcej, w badaniu TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 investigators), w którym wszyscy pacjenci z UA lub NSTEMI otrzymywali aspirynę, kłopidogrel, tirofiban oraz heparynę, większą korzyść z wczesnej strategii inwazyjnej (do 48 godzin) zaobserwowano w grupie chorych z rozpoznaniem cukrzycy w porównaniu do populacji bez cukrzycy (123). W związku z tym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą zaleca się wczesne leczenie inwazyjne (124).

Pacjenci z OZW, niezależnie od rozpoznania cukrzycy, powinni otrzymać optymalne leczenie farmakologiczne. Są badania wskazujące na szczególne korzyści pewnych strategii postępowania w grupie chorych z cukrzycą. Metaanaliza obejmująca chorych leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST wykazała, że zastosowanie antagonisty receptora GP IIb/IIIa wiązało się ze szczególną poprawą rokowania w grupie chorych wysokiego ryzyka, w tym pacjentów z cukrzycą (125). Badanie TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibition with

prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction), porównujące efekty działania kłopidogrelu oraz prasugrelu, udowodniło, że zastosowanie prasugrelu wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem częstości występowania niekorzystnych zdarzeń w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem zarówno w grupie chorych z rozpoznaniem cukrzycy, jak i bez niego (126). Większe korzyści ze stosowania prasugrelu zaobserwowano w grupie chorych na cukrzycę (126).

Wyniki metaanalizy badań randomizowanych wskazują, że u pacjentów z cukrzycą poddawanych przezskórnej angioplastyce (PCI) w porównaniu do chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) częściej zachodzi konieczność wykonywania ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych (127). W grupie PCI obserwuje się ponadto wyższą śmiertelność pięcioletnią (127). W badaniu AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation) w obserwacji trzyletniej nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności pomiędzy pacjentami z cukrzycą leczonymi PCI vs CABG (128). Z kolei w badaniu SYNTAX częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po roku była dwukrotnie wyższa w grupie chorych leczonych PCI (z implantacją stentów uwalniających paklitaksel) w porównaniu do grupy poddanej CABG, a różnice wynikały z częstszej konieczności ponownej rewaskularyzacji w populacji PCI (129). Również badanie CARDia (Coronary Artery Revascularisation in Diabetes), oceniające rokowanie u pacjentów z cukrzycą po przebyciu PCI z zastosowaniem stentów niepowlekanych (BMS) lub uwalniających lek antymitotyczny (DES) w porównaniu do CABG, wskazuje na częstsze występowanie złożonego punktu obejmującego zgon, zawał serca lub udar mózgu, a także częstszą konieczność ponownej rewaskularyzacji w grupie PCI (130).

Chorzy z cukrzycą są narażeni na większe ryzyko restenozy po PCI, zarówno po angioplastyce balonowej, co potwierdził m.in. Przewłocki i wsp., jak i po wszczepieniu stentu metalowego (131, 132). W związku z powyższym stenty uwalniające leki antymitotyczne są preferowane w tej populacji (132). Choć wykazano, że użycie DES u chorych na cukrzycę skutkuje lepszymi wynikami angiograficznymi oraz klinicznymi, to jednak zastosowanie tego typu stentów niesie z sobą zwiększone ryzyko późnej zakrzepicy występującej częściej w grupie chorych z cukrzycą ze względu na zaburzenia układu krzepnięcia (132).

Wyniki badań chorych z cukrzycą, mają odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w ostrej fazie u chorych z ostrymi zespołami

wieńcowymi z towarzyszącą cukrzycą. Mając dowody, że wśród pacjentów z hiperglikemią ostrej fazy OZW obok chorych z jawną cukrzycą jest duża grupa pacjentów, u których dopiero w trakcie hospitalizacji z powodu zawału serca zostanie postawione świeże rozpoznanie cukrzycy, oraz podejrzewając, że ostra hiperglikemia może wiązać się ze zwiększoną częstością rozpoznawania cukrzycy w obserwacji odległej w populacji bez potwierdzonej cukrzycy przy wypisie ze szpitala zasadne wydaje się pytanie, czy ostra hiperglikemia może być stanem, który obliguje do zastosowania podobnej strategii postępowania okołozawałowego jak w populacji z cukrzycą. Dotychczas brak prac odnoszących się do tego zagadnienia.

Zalecenia dotyczące postępowania długoterminowego u chorych z hiperglikemią stwierdzaną w ostrej fazie OZW również nie zostały dotychczas sprecyzowane. Wiadomo jednak, że chorzy z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej po przebyciu zawału serca stanowią grupę szczególnie narażoną na progresję miażdżycy oraz wystąpienie niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej. Postępowanie odległe u tych chorych pełni zatem szczególną rolę. Zgodnie z zaleceniami u chorych po przebyciu OZW strategia mająca na celu poprawę rokowania powinna obejmować modyfikację stylu życia oraz optymalną farmakoterapię (119, 133). Najskuteczniejszym postępowaniem u chorych z cukrzycą po zawale serca jest interwencja wieloczynnikowa, co udowodniono w badaniu Steno 2. Autorzy pracy wykazali, że próba modyfikacji wielu czynników ryzyka jednocześnie (tzw. interwencja wielokierunkowa) przynosi chorym znaczącą korzyść. Obserwacji poddano 160 chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, których zrandomizowano do grupy leczonej intensywnie (leczenie farmakologiczne łącznie z intensywną modyfikacją zachowań dietetycznych dążące do obniżenia poziomu HbA_{1C} <6,5%, poziomu cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, trójglicerydów <150 mg/dl, a ciśnienia tętniczego do wartości <130/<80 mmHg) lub do grupy leczonej tradycyjnie. Po obserwacji wynoszącej średnio 7,8 lat, w grupie leczonej intensywnie, w porównaniu do grupy leczonej standardowo, stwierdzono mniej powikłań o typie makro- i mikroangiopatii (134).

Obok zgodnej z aktualnymi zaleceniami farmakoterapii optymalna strategia postępowania powinna obejmować także agresywne leczenie czynników ryzyka miażdżycy, długotrwałą rehabilitację kardiologiczną oraz właściwą dietę i zdrowy styl życia. Osoby bez rozpoznania cukrzycy, ale z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, a więc chorzy z chorobą sercowo-naczyniową, powinni przed

opuszczeniem szpitala zostać pouczone o korzyściach związanych z redukcją masy ciała, regularną aktywnością fizyczną i zaprzestaniem palenia tytoniu (50). U pacjentów tych, zgodnie z zaleceniami PTD, należy regularnie przeprowadzać badania w kierunku cukrzycy (50). Choć w wytycznych nie wymieniono osobno chorych z ostrą hiperglikemią podczas hospitalizacji z powodu OZW, wydaje się, że ta grupa pacjentów powinna zostać objęta szczególnie wnikliwą obserwacją pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ich leczenia. Wydaje się także, że chorzy ci mogliby odnieść szczególne korzyści z wdrożenia długofalowego oraz intensywnego programu edukacji dotyczącego zasad zdrowego stylu życia.

II. CELE PRACY

1. Ocena wpływu hiperglikemii ostrej fazy na rokowanie krótkoterminowe (szpitalne) i odległe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (zawał serca bez uniesienia odcinka ST i zawał serca z uniesieniem odcinka ST) z cukrzycą i bez cukrzycy.
2. Ocena znaczenia hiperglikemii ostrej fazy jako markera zaburzeń gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca) w okresie szpitalnym i w obserwacji odległej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy.
3. Ocena stosowania się pacjentów po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego do zalecanych form interwencji nefarmakologicznej.

III. MATERIAŁ I METODYKA

1.1 Założenia ogólne

Do badania włączono kolejnych chorych hospitalizowanych w latach 2004–2007 w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zakwalifikowanych do pilnej diagnostyki inwazyjnej choroby niedokrwiennej serca, spełniających kryteria włączenia.

Kryteria włączenia:

1. zgoda na udział w badaniu
2. obecność niezbędnych danych w dokumentacji medycznej podczas hospitalizacji.

Praca miała charakter retrospektywny z prospektywnym gromadzeniem zaplanowanych do analizy danych (przegląd oryginalnej dokumentacji medycznej z okresu hospitalizacji z powodu OZW oraz ocena prospektywna po zaplanowanym okresie od wypisu z Kliniki – średnio czteroletnim). Dane zostały zgromadzone w przygotowanej na potrzeby badania bazie w formacie programu Statistica PL. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET/47/B/2010).

Analizie poddano następujące parametry:

A. Dane z okresu hospitalizacji z powodu OZW:

1. Dane demograficzne i antropometryczne, czynniki ryzyka choroby wieńcowej.
2. Farmakoterapia zalecana przy wypisie.
3. Terapia przeciwcukrzycowa przed hospitalizacją i przy wypisie: dieta, leki doustne, insulina.
4. Oznaczenia laboratoryjne w trakcie pobytu w szpitalu:
 - maksymalny poziom troponiny I, CPK, CK-MB
 - kreatynina i wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)

- leukocytoza
- hematokryt
- lipidogram (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, trójglicerydy)
- glukoza przy przyjęciu, pierwsza glukoza na czczo, OGTT u osób bez rozpoznania cukrzycy w okresie przedwypisowym.

5. Punkty końcowe podczas hospitalizacji:

- zgon
- migotanie komór
- migotanie przedsionków
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- implantacja elektrody endokawitarnej
- ponowny zawał niezakończony zgonem
- powikłania krwotoczne (krwawienie z przewodu pokarmowego, udar krwotoczny potwierdzony w tomografii komputerowej)
- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych
- objawy niewydolności serca
- udar mózgu / przejściowy epizod niedokrwienności mózgu (TIA, *transient ischemic attack*)
- ponowna PCI w trakcie pobytu
- pilny zabieg CABG
- czas pobytu na Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej (OIOK)
- całkowity czas hospitalizacji.

6. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

B. Dane zebrane prospektywnie podczas wizyty w Poradni Przyklinicznej I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie:

1. Dane antropometryczne.
2. Punkty końcowe w okresie poszpitalnym:
 - ponowny zawał serca
 - ponowna PCI
 - CABG
 - udar mózgu / TIA
 - niewydolność serca wymagająca hospitalizacji
 - rozpoznanie cukrzycy po wypisie z kliniki.
3. Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy.
4. Ponowna analiza czynników ryzyka choroby wieńcowej.
5. Aktualne leczenie farmakologiczne.
6. Aktywność fizyczna po wypisie z kliniki.
7. Stosowanie się do obowiązujących zaleceń dietetycznych po wypisie z kliniki.

Podczas wizyty u wszystkich pacjentów wykonano oznaczenie lipidogramu, poziomu HbA_{1C}, kreatyniny oraz glukozy na czczo. U pacjentów, u których nie rozpoznano cukrzycy do momentu oceny, wykonano doustny test obciążenia glukozą (OGTT 75 g) celem ustalenia aktualnych zaburzeń homeostazy glukozy.

C. Dane zebrane prospektywnie podczas wywiadu telefonicznego od rodziny pacjentów zmarłych po wypisie ze szpitala oraz od pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, ale nie mogli przybyć na wizytę. Wystąpienie w okresie poszpitalnym:

1. ponownego zawału serca
2. rozpoznania cukrzycy
3. zgonu po wypisie ze szpitala.

1.2 Dane demograficzne i antropometryczne

W oparciu o ujednolicony kwestionariusz uzyskano następujące dane demograficzne i antropometryczne:

1. wiek pacjenta przy przyjęciu do szpitala z powodu OZW
2. płeć
3. masa ciała
4. wzrost.

Pomiary masy ciała przeprowadzano podczas hospitalizacji oraz na wizycie u wszystkich chorych, ubranych jedynie w lekką odzież lub bieliznę, używając wagi cyfrowej Seca 707 ze skalą. Pomiary wzrostu wykonywano za pomocą wagi cyfrowej Seca 707 ze skalą u chorych stojących na wadze bez obuwia, ze stopami płasko ułożonymi na podłożu, złączonymi piętami i głową w tzw. pozycji frankfurckiej, przy głębokim wdechu i maksymalnym wyproście ciała.

Na podstawie uzyskanych pomiarów obliczano wskaźnik masy ciała (BMI) w oparciu o wzór (135):

$$\text{BMI} = M / W^2 \text{ [kg/m}^2\text{]}$$

M – masa ciała (kg), W – wzrost (m)

Otyłość rozpoznawano, gdy wskaźnik BMI wynosił $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

1.3 Czynniki ryzyka choroby wieńcowej

Cukrzycę przed hospitalizacją z powodu OZW stwierdzano na podstawie wywiadu.

Cukrzycę w trakcie hospitalizacji u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy stwierdzano w oparciu o wytyczne diagnostyki cukrzycy na podstawie poziomu glukozy na czczo, glikemii przygodnej, objawów cukrzycy oraz testu OGTT wykonywanego przed wypisem ze szpitala, tzn. jeśli glikemia na czczo oznaczana w kolejnych dniach wynosiła dwukrotnie co najmniej 126 mg/dl ($7,0 \text{ mmol/l}$) lub jeśli stwierdzono objawy takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie, a stężenie glukozy przygodnej wynosiło co najmniej 200 mg/dl ($11,1 \text{ mmol/l}$), lub jeśli stężenie glukozy w 120 minucie OGTT wynosiło co najmniej 200 mg/dl ($11,1 \text{ mmol/l}$) (50).

Cukrzycę po wypisie ze szpitala (w obserwacji odległej) rozpoznawano na podstawie wywiadu lub na podstawie OGTT wykonywanego podczas wizyty w Poradni Przyklinicznej.

Za palaczy tytoniu uznawano osoby, które paliły tytoń do czasu hospitalizacji i/lub wizyty kontrolnej.

Dyslipidemię rozpoznawano, jeżeli stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych lub jeżeli wcześniej pacjent otrzymywał leczenie hipolipemizujące. Zgodnie z normami laboratoryjnymi i wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe wyniki uznawano: stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 4,5$ mmol/l, LDL cholesterolu $\geq 2,5$ mmol/l i trójglicerydów $\geq 1,7$ mmol/l (136).

Nadciśnienie tętnicze stwierdzano, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, jeśli obserwowano nieprawidłowo wysokie wartości ciśnienia tętniczego w trakcie hospitalizacji (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg) lub jeśli pacjent wcześniej otrzymywał leczenie przeciwnadciśnieniowe (137).

Za dodatni wywiad w kierunku cukrzycy uznawano występowanie cukrzycy wśród krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo).

1.4 Oznaczenia laboratoryjne

Oznaczenie troponiny I w surowicy wykonywano za pomocą analizatora „mini VIDAS” firmy BIO MERIEUX z zastosowaniem testu ilościowego w systemie Vidas (metoda enzymoimmunofluorescencyjna).

Oznaczenie kinazy fosfokreatynowej (CPK) w surowicy wykonywano za pomocą analizatora „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą kinetyczną kreatynofosforan / ADP-akcelerator NAC, temp. 37°C , a izoenzymu MB (CK-MB) jak CPK z przeciwciałem blokującym podjednostkę M.

Oznaczenie kreatyniny w surowicy wykonywano za pomocą analizatora „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą enzymatyczną (aminohydrolaza / oksydaza sarkozyny).

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wyliczano z wzoru Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (138):

$\text{eGFR} [\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2] = 186,3 \times \text{stężenie kreatyniny}^{1,154} [\text{mg}/\text{dl}] \times \text{wiek}^{0,203} \times 0,742$ (dla kobiet).

Oznaczenie leukocytów (WBC) w surowicy wykonywano metodą konduktometryczną, a hematokrytu (Hct) metodą impedancyjną za pomocą analizatora SYSMEX K 800 z krwi pełnej pobranej na EDTA.

Oznaczenie lipidów surowicy: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL oraz trójglicerydów, wykonywano za pomocą analizatora biochemicznego „Hitachi 917 Modular P”. Cholesterol całkowity oznaczano metodą enzymatyczną CHOD-PAP, a cholesterol HDL bezpośrednią enzymatyczno-kolorymetryczną wg Abell-Kendalla; cholesterol HDL oznaczono po wcześniejszym wytrąceniu cholesterolu LDL i VLDL mieszaniną heparyny i chlorku manganu. Trójglicerydy oznaczano metodą oksydazową GPO-PAP.

W oparciu o wzór Friedewalda obliczano cholesterol frakcji LDL (139):

$$\text{cholesterol LDL} = \text{cholesterol całkowity} - \text{cholesterol HDL} - \text{trójglicerydy}/2,19.$$

Stężenie cholesterolu LDL obliczano tylko wówczas, gdy stężenie trójglicerydów było mniejsze niż 4,6 mmol/l.

Oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) w surowicy podczas wizyty w Poradni Przyklinicznej wykonywano metodą HPLC (*high pressure liquid chromatography*) za pomocą analizatora „Variant” firmy Bio-Rad.

Oznaczenie glukozy w surowicy krwi żyłnej wykonywano za pomocą analizatora „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics lub „Hitachi 917 Modular P” metodą enzymatyczną GOD/- PAP.

Oznaczenie glukozy przy przyjęciu wykonywano bezpośrednio po przyjęciu do szpitala z powodu OZW.

Oznaczenie pierwszej glukozy na czczo wykonywano po >8 godzinach od ostatniego, wieczornego posiłku w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala.

OGTT wykonywano pod koniec hospitalizacji, w okresie przedwypisowym oraz w trakcie wizyty w Poradni Przyklinicznej zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przeprowadzania testu (103), tj. badanie wykonywano rano, na czczo, co najmniej 8 godzin po spożyciu ostatniego posiłku z zastosowaniem normalnej diety w ciągu co najmniej 72 godzin, bez ograniczenia spożycia węglowodanów (>150 g na dobę). Po pobraniu wyjściowej próbki krwi w celu wykonania oznaczenia stężenia glukozy w osoczu pacjent wypijał 75 g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w 250–300 ml

wody w ciągu 5 minut. Po obciążeniu pacjent pozostawał w spoczynku, w pozycji siedzącej, i nie mógł palić tytoniu. W 120 minucie po wypiciu glukozy pobierano drugą próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia glukozy w osoczu.

1.5 Ocena aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala

Dane dotyczące aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala uzyskano w oparciu o ujednolicony kwestionariusz (Załącznik 1 i Załącznik 2).

1.6 Definicje

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) definiowano jako obecność objawów klinicznych niedokrwienia, utrzymującego się uniesienia odcinka ST w co najmniej dwu sąsiednich odprowadzeniach lub świeżego bloku lewej odnogi pęczka Hisa w EKG z towarzyszącym wzrostem stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego (119). Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) definiowano jako obecność objawów klinicznych niedokrwienia, wzrost stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego bez świeżego uniesienia odcinka ST w co najmniej dwu sąsiednich odprowadzeniach w EKG (133).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w obserwacji szpitalnej zdefiniowano jako wystąpienie podczas hospitalizacji zgonu i/lub wstrząsu kardiogenego.

Drugorzędowy punkt końcowy w obserwacji szpitalnej zdefiniowano jako wystąpienie podczas hospitalizacji migotania przedsionków i/lub bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia i/lub niewydolności serca i/lub udaru mózgu / TIA.

Złożony punkt końcowy w obserwacji odległej zdefiniowano jako wystąpienie po wypisie ze szpitala zawału serca i/lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji i/lub udaru mózgu / TIA.

Wstrząs kardiogeny zdefiniowano jako obniżone ciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie <90 mmHg) lub spadek średniego ciśnienia tętniczego

>30 mmHg i/lub oligurię (<0,5 ml/kg/h) niespowodowane zaburzeniami rytmu serca oraz przy prawidłowej objętości śródnaczyniowej lub gdy do utrzymania ciśnienia skurczowego >90 mmHg konieczne były leki inotropowe i/lub kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (IABP) (140).

Niewydolność serca podczas hospitalizacji klasyfikowano na podstawie klasy Killipa (119). Za objawy niewydolności serca przyjmowano klasę Killipa >1.

Frakcję wyrzutową lewej komory u pacjentów szacowano metodą Simpsona, Teichholza lub na podstawie wizualnej oceny obrazu dwuwymiarowego podczas wykonywania przezklatkowego badania echokardiograficznego aparatem echokardiograficznym Sonos 5500 firmy HP według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (141).

Oceny przepływu w tętnicy nasierdziowej po PCI dokonywano na podstawie skali TIMI (tromboliza w zawale serca, *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (119).

Zjawisko braku powrotu przepływu (no-reflow) rozpoznawano, jeśli po zabiegu angioplastyki stwierdzono przepływ w naczyniu dozawałowym mniejszy od 3 w skali TIMI.

Elektrodę do stymulacji czasowej implantowano u pacjentów z objawową bradykardią (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia) lub z asystolią (podczas reanimacji).

1.7 Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala

Badanych chorych podzielono na 3 grupy, w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala:

G1: stężenie glukozy przy przyjęciu <7,8 mmol/l (<140 mg/dl)

G2: stężenie glukozy przy przyjęciu: 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)

G3: stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)

Wyodrębnione grupy porównano pod względem częstości występowania określonych parametrów i niekorzystnych zdarzeń w obserwacji szpitalnej oraz odległej. Średni okres obserwacji wynosił $48,3 \pm 13,9$ miesięcy.

1.8 Charakterystyka badanych chorych

Do badania włączono 307 osób: 209 mężczyzn (68,1%) oraz 98 kobiet (31,9%). Średni wiek pacjentów wynosił $63,9 \pm 11,6$ lat. U 246 chorych (80,1%) rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST, a u 61 (19,9%) zawał serca bez uniesienia odcinka ST. Otyłość stwierdzono u 66 osób (21,5%), 229 chorych (74,6%) miało nadciśnienie tętnicze, a 138 (44,9%) dyslipidemię, 127 osób (41,4%) paliło tytoń. Cukrzycę przed hospitalizacją stwierdzono u 69 chorych (22,5%), a IGT przed hospitalizacją było rozpoznane u 2 osób (0,7%). W trakcie hospitalizacji zmarło 19 osób (6,2%).

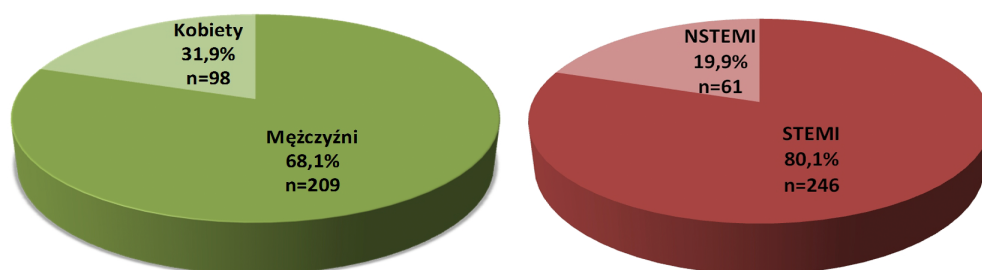
Po wykonaniu OGTT po ostrej fazie OZW u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy wyodrębniono grupę 104 osób z cukrzycą (33,9%) oraz grupę 203 pacjentów (66,1%) bez rozpoznania cukrzycy. Wśród chorych z cukrzycą u 76 pacjentów (73,1%) rozpoznano STEMI, a u 28 (26,9%) NSTEMI. Wśród chorych bez rozpoznania cukrzycy u 171 osób (84,2%) rozpoznano STEMI, a u 32 (25,8%) NSTEMI.

Średni poziom glukozy przy przyjęciu wynosił $9,3 \pm 4,0$ mmol/l, a średnie stężenie pierwszej glukozy na czczo wynosiło $6,8 \pm 2,9$ mmol/l.

Średni okres obserwacji wynosił $48,3 \pm 13,9$ miesięcy. Spośród 288 chorych wizytę w Poradni Przyklinicznej przeprowadzono u 179 osób (62,2%). Dane dotyczące stanu klinicznego 109 osób (37,8%) uzyskano telefonicznie. Po wypisie ze szpitala zmarło 66 osób (22,9%) (dane uzyskano od rodziny).

Obserwacji odległej poddano 228 pacjentów ze STEMI (79,2%) oraz 60 chorych z NSTEMI (20,8%). Wśród nich 98 osób (34,0%) miało cukrzycę rozpoznaną w czasie hospitalizacji, a u 190 chorych (66,0%) nie rozpoznano cukrzycy w czasie hospitalizacji.

Przed hospitalizacją zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 71 pacjentów (23,2%). Wśród tych chorych doustne leczenie przeciwcukrzycowe stosowało 25 osób (8,1%), insulinoterapię – 41 chorych (13,3%), a 5 osób (1,6%) – dietę cukrzycową jako jedyną metodę leczenia dysglikemii (w tym 2 osoby z IGT). Charakterystykę wyjściową badanych chorych zamieszczono na rycinie 1 i w tabeli 1.

Rycina 1. Płeć i typ kliniczny OZW w badanej populacji (n=307)**Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa badanych chorych (n=307)**

Średni wiek [lata]	63,9±11,6
Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	9,3±4,0
Średnie stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	6,8±2,9
Cukrzyca przed hospitalizacją, n (%)	69 (22,5)
Otyłość, n (%)	66 (21,5)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	229 (74,6)
Dyslipidemia, n (%)	138 (44,9)
Palenie tytoniu, n (%)	127 (41,4)
Przebyty zawał serca, n (%)	62 (20,2)
Doustne leki przeciwcukrzycowe przed hospitalizacją, n (%)	25 (8,1)
Insulinoterapia przed hospitalizacją, n (%)	41 (13,3)
Dieta cukrzycowa przed hospitalizacją, n (%)	5 (1,6)

1.9 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną podstawowych parametrów przeprowadzono przy pomocy pakietu STATISTICA 9.0 PL.

W celu podsumowania zebranych danych wyliczono statystyki opisowe. Dla zmiennych ciągłych obliczono wartość średnią oraz odchylenie standardowe. Dla zmiennych jakościowych wyliczono (dla poszczególnych grup) liczebności i procenty w stosunku do całej analizowanej grupy.

Do porównywania dwóch prób niepowiązanych zastosowano test t Studenta dla zmiennych niepowiązanych, a w przypadku braku spełnienia założeń (normalność, jednorodność wariancji) wykorzystano test nieparametryczny U Manna–Whitneya. W celu sprawdzenia, czy dana cecha ma rozkład normalny, wykorzystano test W Shapiro–Wilka, a dla zweryfikowania jednorodności wariancji pomiędzy grupami – test Levene’a. W przypadku porównywania wyników powiązanych zastosowano test t Studenta dla zmiennych powiązanych, a w przypadku braku spełnienia założeń (normalność różnicy) – test kolejności par Wilcoxon. Do porównywania kilku grup wykorzystano analizę wariancji lub, w przypadku niespełnienia założeń (normalność, jednorodność wariancji), jej nieparametryczny odpowiednik – test Kruskala–Wallisa. W przypadku efektów istotnych do porównań szczegółowych wykorzystano odpowiednie testy *post hoc*. Dla oceny zależności zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat (χ^2) Pearsona. W celu znalezienia istotnych czynników wpływających na wystąpienie punktu końcowego wykorzystano model regresji logistycznej. Dla istotnych czynników wyliczono jednostkowy iloraz szans (OR, *odds ratio*) i jego 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*).

Dla opisu przebiegu krzywych przeżycia wykorzystano krzywe Kaplana–Meiera.

We wszystkich opisywanych w pracy analizach za istotne przyjęto efekty, dla których wartość prawdopodobieństwa testowego była mniejsza od przyjętego poziomu istotności ($p < 0,05$).

Przy prezentacji wyników porównywania grup przedstawiono wartość prawdopodobieństwa p związaną z testem globalnym (test ANOVA lub test Kruskala–Wallisa). Dla wyniku $p < 0,05$ różnice istotne statystycznie pomiędzy

grupami oznaczono: ^a – $p < 0,05$ dla G1 vs G2, ^b – $p < 0,05$ dla G2 vs G3, oraz ^c – $p < 0,05$ dla G1 vs G3, i przedstawiono w odpowiednich tabelach.

IV. WYNIKI

1.1 Wszyscy badani chorzy

Charakterystyka kliniczna – obserwacja szpitalna

Chorych podzielono na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu (G1: stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l, tj. <140 mg/dl; G2: stężenie glukozy przy przyjęciu: $7,8$ – $11,0$ mmol/l, tj. 140 – 199 mg/dl; G3: stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl). W grupie G1 było 95 chorych (30,9%), w G2 – 142 (46,2%), a w G3 – 70 (22,9%) (ryc. 2).

Pacjenci z wyższymi poziomami glukozy byli starsi ($60,4 \pm 12,0$ vs $64,9 \pm 11,1$ vs $68,1 \pm 10,2$ lat, $p < 0,0001$). Wśród tych chorych stwierdzano większy odsetek kobiet (23,2% vs 31,7% vs 44,3%, $p = 0,016$). Pacjenci z wyższymi poziomami glukozy mieli wyższe BMI ($26,2 \pm 3,6$ vs $27,5 \pm 3,8$ vs $28,6 \pm 3,7$ kg/m², $p = 0,0008$), częściej byli otyli (14,7% vs 21,8% vs 30,0%, $p = 0,019$), rzadziej natomiast palili tytoń (52,6% vs 43,7% vs 21,4%, $p = 0,0003$), częściej stwierdzano u nich wcześniej cukrzycę (5,3% vs 16,9% vs 57,1%, $p < 0,0001$), cukrzycę *de novo* (po wykonaniu OGTT w szpitalu) (10,1% vs 16,8% vs 30,4%, $p = 0,0493$) oraz cukrzycę ogółem (rozpoznaną przed hospitalizacją z powodu OZW oraz *de novo*) (14,7% vs 30,3% vs 67,1%, $p < 0,0001$). Wraz ze wzrostem glikemii stwierdzono niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca ($50,8 \pm 5,4$ vs $50,4 \pm 10,2$ vs $43,9 \pm 11,7$ %, $p = 0,0002$).

Wśród pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu częściej rozpoznawano STEMI, rzadziej – NSTEMI, jednak różnice pomiędzy analizowanymi grupami (G1 vs G2 vs G3) nie były istotne.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, przebytego zawału serca, długości hospitalizacji oraz długości hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej (tab. 2).

Rycina 2. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – wszyscy badani chorzy

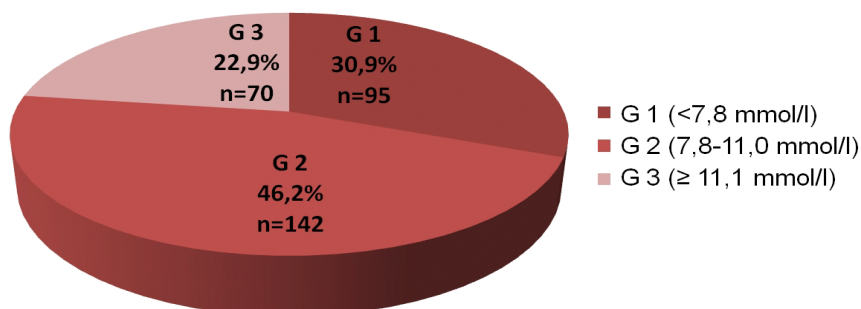


Tabela 2. Dane demograficzne i kliniczne

	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
Wiek [lata]	60,4±12,0	64,9±11,1	68,1±10,2	<0,0001 ^{a,c}
Płeć żeńska, n (%)	22 (23,2)	45 (31,7)	31 (44,3)	0,0160 ^c
STEMI, n (%)	71 (74,7)	115 (81,0)	60 (85,7)	0,203
NSTEMI, n (%)	24 (25,3)	27 (19,0)	10 (14,3)	0,203
BMI [kg/m ²] ^d	26,2±3,6	27,5±3,8	28,6±3,7	0,0008 ^{a,c}
Otyłość, n (%) ^d	14 (14,7)	31 (21,8)	21 (30,0)	0,0190 ^a
Palenie tytoniu, n (%)	50 (52,6)	62 (43,7)	15 (21,4)	0,0003 ^{b,c}
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	64 (67,4)	112 (78,9)	53 (75,7)	0,759
Dyslipidemia, n (%)	50 (52,6)	61 (43,0)	27 (38,6)	0,569
Długość hospitalizacji [dni]	8,0±5,4	8,1±4,5	8,3±4,4	0,204
Rozpoznanie cukrzycy przed hospitalizacją z powodu OZW, n (%)	5 (5,3)	24 (16,9)	40 (57,1)	<0,0001 ^{a,b,c}
Rozpoznanie cukrzycy <i>de novo</i> , n (%) ^e	9 (10,1)	19 (16,8)	7 (30,4)	0,0493 ^c
Rozpoznanie cukrzycy przy wypisie ze szpitala, n (%)	14 (14,7)	43 (30,3)	47 (67,1)	<0,0001 ^{a,b,c}
Przebyty zawał serca, n (%)	16 (16,8)	32 (22,5)	14 (20,0)	0,549
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	50,8±5,4	50,4±10,2	43,9±11,7	0,0002 ^{b,c}
Długość hospitalizacji [dni]	8,0±5,4	8,1±4,5	8,3±4,4	0,204
Długość hospitalizacji na OIOK [dni]	5,0±3,3	5,5±4,1	5,6±4,2	0,520

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane uzyskane dla 289 osób; ^e – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=225)

Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji

U pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu (G1 vs G2 vs G3) obserwowano istotnie wyższe maksymalne wartości markerów martwicy mięśnia sercowego: troponiny I ($10,5 \pm 12,8$ vs $12,2 \pm 14,3$ vs $19,2 \pm 17,7$ ng/ml, $p=0,0019$), CPK ($1679,1 \pm 2192,7$ vs $1885,3 \pm 2462,0$ vs $2708,2 \pm 2885,2$ U/l, $p=0,031$) i CK-MB ($198,4 \pm 250,1$ vs $203,4 \pm 227,1$ vs $311,7 \pm 354,7$ U/l, $p=0,042$). Chorzy z wyższymi wartościami glikemii mieli istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego – eGFR ($78,7 \pm 24,8$ vs $72,8 \pm 24,0$ vs $62,0 \pm 24,6$ ml/min/1,73m², $p=0,0004$), oraz wyższe wartości leukocytozy (WBC) ocenianej w ostrej fazie OZW ($10,3 \pm 3,2$ vs $10,6 \pm 3,4$ vs $12,3 \pm 4,1$ tys/mm³, $p=0,0019$).

Średnie stężenia glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 wynosiły odpowiednio: $6,2 \pm 1,0$ mmol/l, $8,7 \pm 0,8$ mmol/l i $14,7 \pm 2,8$ mmol/l (tab. 3 i wykr. 1).

Wraz ze wzrostem stężenia glukozy przy przyjęciu obserwowano również istotnie wyższe wartości poziomu pierwszej glukozy na czczo, oznaczanej po >8 godzinach od ostatniego, wieczornego posiłku w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala ($5,4 \pm 1,0$ vs $6,4 \pm 1,9$ vs $9,8 \pm 4,1$ mmol/l, $p<0,0001$), poziomu glukozy w 0 minucie OGTT ($4,9 \pm 0,9$ vs $5,3 \pm 0,9$ vs $6,0 \pm 1,8$ mmol/l, $p=0,021$) oraz stężenia glukozy w 120 minucie OGTT ($7,5 \pm 2,5$ vs $8,3 \pm 3,1$ vs $9,7 \pm 3,1$ mmol/l, $p=0,0004$). Test OGTT wykonano u 225 osób, które nie miały dotychczas rozpoznania cukrzycy.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, trójglicerydów oraz w wartościach hematokrytu (Hct) oznaczanego w ostrej fazie zawału serca pomiędzy grupami (tab. 3).

Wykres 1. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – wszyscy badani chorzy

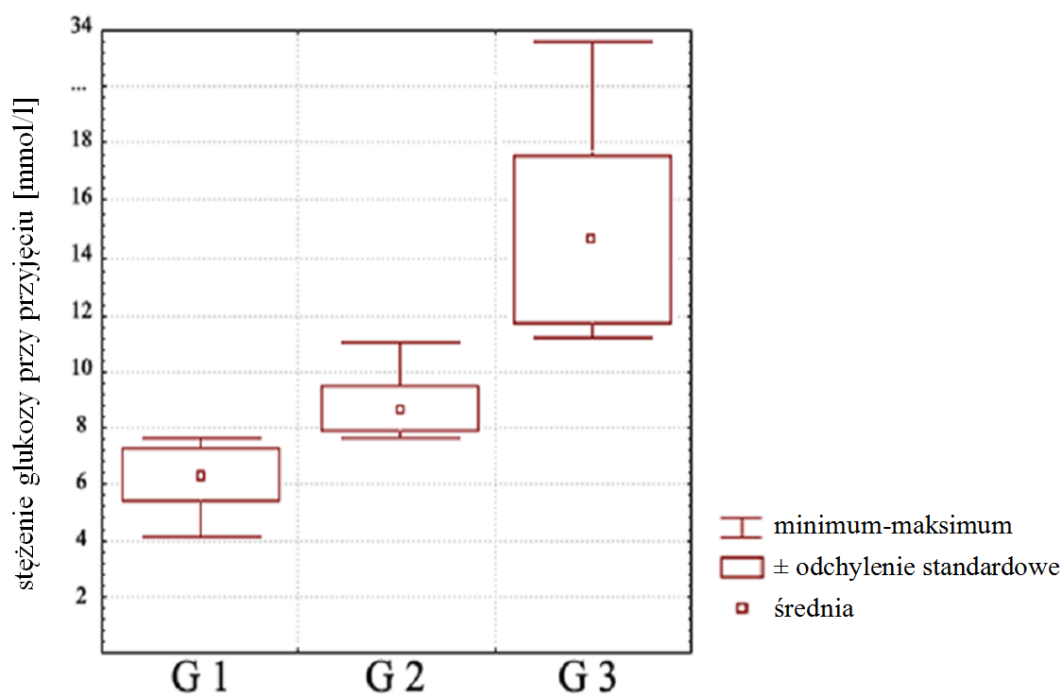


Tabela 3. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji

	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
Troponina I – max. [ng/ml]	10,5±12,8	12,2±14,3	19,2±17,7	0,0019^{b,c}
CPK – max. [U/l]	1679,1±2192,7	1885,3±2462,0	2708,2±2885,2	0,0310^c
CK-MB – max. [U/l]	198,4±250,1	203,4±227,1	311,7±354,7	0,0420^c
eGFR [ml/min/1,73m ²]	78,7±24,8	72,8±24,0	62,0±24,6	0,0004^{b,c}
WBC [tys/mm ³]	10,3±3,2	10,6±3,4	12,3±4,1	0,0019^{b,c}
Hct [%]	40,5±4,2	41,0±4,5	39,6±5,1	0,225
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,8±0,9	4,8±1,2	4,8±1,2	0,813
Cholesterol LDL [mmol/l]	2,9±0,8	2,8±1,0	2,7±0,9	0,355
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,3±0,3	1,3±0,4	1,3±0,3	0,355
Trójglicerydy [mmol/l]	1,5±0,9	2,3±8,7	1,8±1,3	0,139
Stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	6,2±1,0	8,7±0,8	14,7±2,8	<0,000^{a,b,c}
Stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	5,4±1,0	6,4±1,9	9,8±4,1	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie glukozy w 0 min OGTT [mmol/l] ^d	4,9±0,9	5,3±0,9	6,0±1,8	0,0210^c
Stężenie glukozy w 120 min OGTT [mmol/l] ^d	7,5±2,5	8,3±3,1	9,7±3,1	0,0004^{a,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=225)

Zdarzenia niepożądane – obserwacja szpitalna

W grupach z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu (G1 vs G2 vs G3) śmiertelność w czasie hospitalizacji była istotnie wyższa [1 (1,0%) vs 5 (3,5%) vs 13 (18,6%), $p<0,0001$]. Wraz ze wzrostem wartości glikemii przy przyjęciu obserwowano również istotnie częściej wstrząs kardiogeny [1 (1,0%) vs 6 (4,2%) vs 11 (15,7%), $p=0,0002$], niewydolność serca z klasą Killipa >1 [16 (16,8%) vs 45 (31,7%) vs 35 (50,0%), $p<0,0001$], migotanie komór [0 (0,0%) vs 3 (2,1%) vs 7 (10,0%), $p=0,001$], zaburzenia przewodnictwa, tj. blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia [3 (3,2%) vs 6 (4,2%) vs 8 (11,4%), $p=0,046$], a także częściej implantowano elektrodę endokawitarną [3 (3,2%) vs 7 (4,9%) vs 12 (17,1%), $p=0,001$]. U chorych z wyższymi poziomami glukozy częściej obserwowano pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy [odpowiednio: 1 (1,0%) vs 9 (6,3%) vs 18 (25,7%), $p<0,0001$, oraz 19 (20,0%) vs 54 (38,0%) vs 39 (55,7%), $p<0,0001$].

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania migotania przedsionków, udaru mózgu / TIA, epizodów krwawienia oraz przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, ponownego zawału serca, no-reflow, ponownego zabiegu angioplastyki oraz pilnego zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (tab. 4).

Oceniono średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w zależności od obecności niekorzystnych zdarzeń w obserwacji szpitalnej. Chorzy, którzy zmarli w czasie hospitalizacji, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych, którzy przeżyli ($13,6\pm 6,0$ vs $8,8\pm 3,4$ mmol/l, $p<0,0001$). U chorych ze wstrząsem kardiogenym w czasie hospitalizacji także stwierdzono istotnie wyższe średnie stężenie glukozy przy przyjęciu ($12,6\pm 3,9$ vs $8,9\pm 3,7$ mmol/l, $p=0,001$). Podobną zależność dla średniego stężenia glukozy stwierdzono u chorych z niewydolnością serca ($10,4\pm 4,4$ vs $8,6\pm 3,4$ mmol/l, $p=0,001$), blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia ($11,9\pm 5,1$ vs $9,0\pm 3,7$ mmol/l, $p=0,0023$), migotaniem komór ($12,5\pm 3,1$ vs $9,0\pm 3,8$ mmol/l, $p=0,043$), implantacją elektrody endokawitarnej ($13,3\pm 6,5$ vs $8,8\pm 3,3$ mmol/l, $p<0,0001$), ponownym zawałem serca w okresie hospitalizacji ($13,8\pm 4,0$ vs $9,1\pm 3,8$ mmol/l, $p=0,0339$), u których stwierdzono no-reflow ($14,1\pm 6,7$ vs $9,0\pm 3,6$ mmol/l, $p=0,004$) oraz

pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: $13,4 \pm 5,3$ vs $8,7 \pm 3,3$ mmol/l, $p < 0,0001$, oraz $10,4 \pm 4,3$ vs $8,4 \pm 3,3$ mmol/l, $p < 0,0001$).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w średnim stężeniu glukozy przy przyjęciu u chorych, u których wystąpiły takie zdarzenia jak: migotanie przedsionków, krwawienie, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, ponowna PCI, pilny zabieg CABG, udar mózgu / TIA, w porównaniu z chorymi, u których nie stwierdzono tych powikłań. Chorzy ze STEMI mieli wyższe średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w porównaniu do pacjentów z NSTEMI, jednak nie była to różnica istotna statystycznie (tab. 5).

W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej stwierdzono, że poziom glukozy przy przyjęciu oraz obecność choroby trójnaczyniowej to niezależne czynniki rokownicze wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w obserwacji szpitalnej, a jednostkowy iloraz szans (OR, *odds ratio*) wynosił odpowiednio 1,21 (95% CI 1,03–1,42, $p = 0,02$) oraz 4,37 (95% CI 1,01–19,08, $p = 0,04$). Czynnikiem niekorzystnego rokowania będącym na granicy istotności statystycznej był wiek (OR=1,09; 95% CI 0,99–1,19, $p = 0,05$).

Nie stwierdzono, aby zawał serca ściany przedniej (OR=3,51; 95% CI 0,81–15,29, $p = 0,09$), przepływ TIMI 0 przed PCI (OR=2,91; 95% CI 0,62–13,74, $p = 0,17$), palenie tytoniu (OR=2,72; 95% CI 0,53–13,87, $p = 0,22$), cukrzyca (OR=2,04; 95% CI 0,44–9,46, $p = 0,36$), dyslipidemia (OR=0,57; 95% CI 0,13–2,43, $p = 0,44$), nadciśnienie tętnicze (OR=1,68; 95% CI 0,16–18,05, $p = 0,67$) oraz otyłość (OR=0,81; 95% CI 0,14–4,56, $p = 0,81$) były istotnymi niezależnymi czynnikami złego rokowania w obserwacji szpitalnej (wykr. 2).

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji

	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
Zgon, n (%)	1 (1,0)	5 (3,5)	13 (18,6)	<0,0001^{b,c}
Wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,0)	6 (4,2)	11 (15,7)	0,0002^{b,c}
Niewydolność serca, n (%)	16 (16,8)	45 (31,7)	35 (50,0)	<0,0001^{a,b,c}
Blok A-V II lub III stopnia, n (%)	3 (3,2)	6 (4,2)	8 (11,4)	0,0460^{b,c}
Implantacja elektrody endokawitarnej, n (%)	3 (3,2)	7 (4,9)	12 (17,1)	0,0010^{b,c}
Migotanie przedsionków, n (%)	4 (4,2)	13 (9,1)	7 (10,0)	0,247
Migotanie komór, n (%)	0 (0,0)	3 (2,1)	7 (10,0)	0,0010^{b,c}
Krwawienie, n (%)	2 (2,1)	5 (3,5)	4 (5,7)	0,467
Przetoczenie KKCz, n (%)	2 (2,1)	3 (2,1)	4 (5,7)	0,291
Ponowny zawał serca, n (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (2,9)	0,165
Ponowna PCI, n (%)	1 (1,0)	4 (2,8)	4 (5,7)	0,213
Pilny zabieg CABG, n (%)	5 (5,3)	8 (5,6)	5 (7,1)	0,868
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,558
No-reflow, n (%) ^d	1 (1,3)	2 (1,6)	4 (6,7)	0,094
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,0)	9 (6,3)	18 (25,7)	<0,0001^{a,b,c}
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	19 (20,0)	54 (38,0)	39 (55,7)	<0,0001^{a,b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane dla pacjentów, u których wykonywano PCI (n=260)

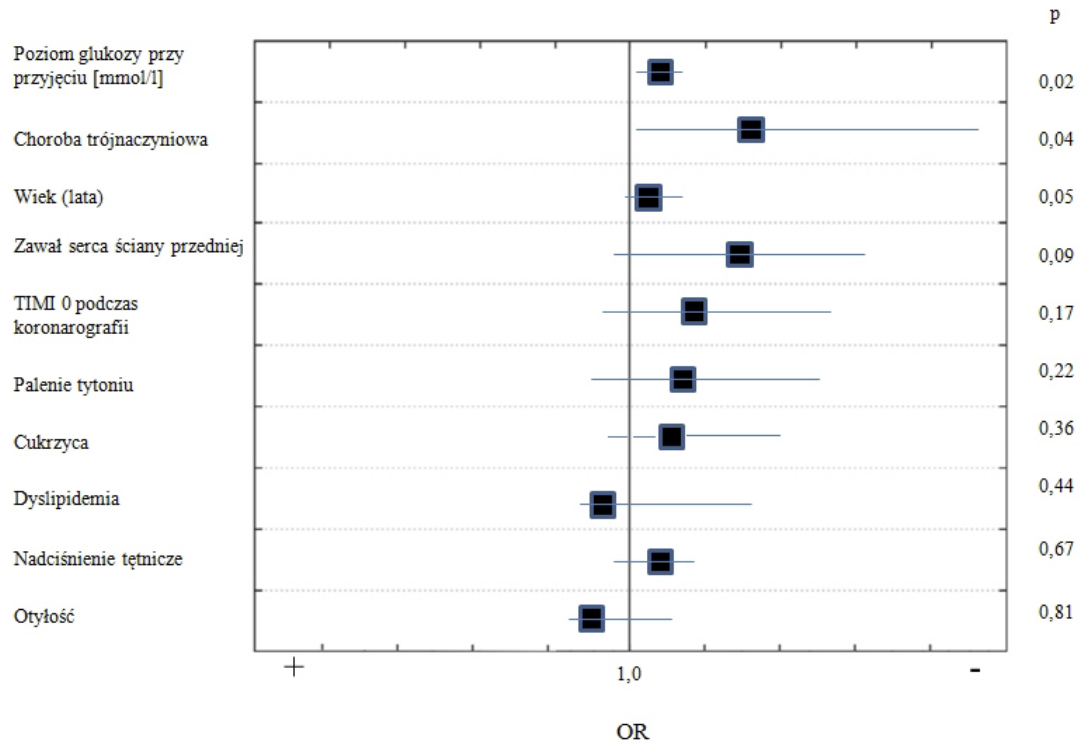
Tabela 5. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji oraz typ kliniczny OZW a średnie stężenie glukozy przy przyjęciu

	Wystąpienie zdarzenia niepożądanego	Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	p
Zgon	Tak, n=19 (6,2%)	13,6±6,0	<0,0001
	Nie, n=288 (93,8%)	8,8±3,4	
Wstrząs kardiogeny	Tak, n=18 (5,9%)	12,6±3,9	0,0010
	Nie, n=289 (94,1%)	8,9±3,7	
Niewydolność serca	Tak, n=96 (31,3%)	10,4±4,4	0,0010
	Nie, n=211 (68,7%)	8,6±3,4	
Blok A-V II lub III stopnia	Tak, n=17 (5,5%)	11,9±5,1	0,0023
	Nie, n=290 (94,5%)	9,0±3,7	
Implantacja elektrody endokawitarnej	Tak, n=22 (7,2%)	13,3±6,5	<0,0001
	Nie, n=285 (92,8%)	8,8±3,3	
Migotanie przedsionków	Tak, n=24 (7,8%)	10,0±3,1	0,248
	Nie, n=283 (92,2%)	9,1±3,7	
Migotanie komór	Tak, n=10 (3,2%)	12,5±3,1	0,0430
	Nie, n=297 (96,8%)	9,0±3,8	
Krwawienie	Tak, n=11 (3,6%)	10,3±3,7	0,304
	Nie, n=296 (94,4%)	9,1±3,8	
Przetoczenie KKCz	Tak, n=9 (2,9%)	10,5±3,8	0,277
	Nie, n=298 (97,1%)	9,1±3,8	
Ponowny zawał serca	Tak, n=3 (1,0%)	13,8±4,0	0,0339
	Nie, n=304 (99,0%)	9,1±3,8	
Ponowna PCI	Tak, n=9 (2,9%)	10,7±3,5	0,213
	Nie, n=298 (97,1%)	9,1±3,8	
Pilny zabieg CABG	Tak, n=18 (5,9%)	10,1±4,9	0,277
	Nie, n=289 (94,1%)	9,1±3,7	
Udar mózgu / TIA	Tak, n=1 (0,3%)	7,9	-
	Nie, n=306 (99,7%)	9,2±3,8	
No-reflow ^a	Tak, n=7 (2,7%)	14,1±6,7	0,0040
	Nie, n=253 (97,4%)	9,0±3,6	
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny	Tak, n=28 (9,1%)	13,4±5,3	<0,0001
	Nie, n=279 (90,9%)	8,7±3,3	
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA	Tak, n=112 (36,5%)	10,4±4,3	<0,0001
	Nie, n=195 (63,5%)	8,4±3,3	
STEMI	Tak, n=264 (80,1%)	9,3±3,9	0,093
	Nie, n=61 (19,9%)	8,4±3,2	

^a – dane dla 260 osób, u których wykonywano PCI

Wykres 2. Czynniki ryzyka wystąpienia zgonu i/lub wstrząsu kardiogennego w czasie hospitalizacji

Dla podsumowania wyników regresji logistycznej na wykresie (forest plot) przedstawiono iloraz szans (OR), 95% przedział ufności (95% CI) oraz istotność statystyczną (p).



Charakterystyka angiograficzna

U wszystkich pacjentów (n=307) włączonych do badania wykonano koronarografię. Nie obserwowano istotnego związku między stężeniami glukozy przy przyjęciu a lokalizacją tętnicy odpowiedzialnej za zawał: pień lewej tętnicy wieńcowej (LMCA), tętnica międzykomorowa przednia (LAD), tętnica okalająca (Cx), prawa tętnica wieńcowa (RCA).

Zabieg PCI wykonano u 260 pacjentów. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości wykonywania PCI. Stent implantowano u 216 osób. Stwierdzono istotne różnice w częstości implantacji stentu podczas PCI w tętnicy dozawałowej w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu (61,0% vs 76,1% vs 71,4%, $p=0,045$).

U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy istotnie częściej stwierdzano wyjściowy brak przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (TIMI 0) podczas koronarografii (40,0% vs 43,7% vs 61,4%, $p=0,0154$), rzadziej natomiast osiągnąto przepływ TIMI 3 po zabiegu PCI (94,9% vs 95,4% vs 81,7%, $p=0,0039$). Częstość występowania no-reflow była wyższa u pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu, ale nie osiągnęła istotności statystycznej (1,3% vs 1,6% vs 6,7%, $p=0,094$). Chorobę trójnaczyniową stwierdzono w grupie G1 u 14,7% osób, w G2 u 21,1%, a w G3 u 27,1% pacjentów, co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie (tab. 6).

Tabela 6. Charakterystyka angiograficzna

	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
PCI, n (%)	79 (83,1)	121 (85,2)	60 (85,7)	0,880
Implantacja stentu, n (%)	58 (61,0)	108 (76,1)	50 (71,4)	0,0450^a
TIMI 0 podczas koronarografii, n (%)	38 (40,0)	62 (43,7)	43 (61,4)	0,0154^{b,c}
TIMI 3 po PCI, n (%) ^d	75 (94,9)	115 (95,4)	49 (81,7)	0,0039^b
No-reflow, n (%) ^d	1 (1,3)	2 (1,6)	4 (6,7)	0,094
Choroba trójnaczyniowa, n (%)	14 (14,7)	30 (21,1)	19 (27,1)	0,142
Tętnica odpowiedzialna za zawał				
LAD, n (%)	25 (26,3)	48 (33,8)	26 (37,1)	0,288
RCA, n (%)	36 (37,9)	54 (38,3)	29 (41,4)	0,873
Cx, n (%)	14 (14,7)	18 (12,7)	4 (5,7)	0,146
LMCA, n (%)	3 (3,1)	3 (2,1)	1(1,4)	0,750

^a – $p < 0,05$ dla G1 vs G2, ^b – $p < 0,05$ dla G2 vs G3, ^c – $p < 0,05$ dla G1 vs G3;

^d – dane dla pacjentów, u których wykonywano PCI (n=260);

Skróty: Cx – tętnica okalająca, LAD – tętnica międzykomorowa przednia,

LMCA – pień lewej tętnicy wieńcowej, RCA – prawa tętnica wieńcowa

Terapia przeciwcukrzycowa przed hospitalizacją

Przed hospitalizacją zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 71 pacjentów (23,2%). Doustne leczenie przeciwcukrzycowe stosowało 25 chorych (8,1%), insulinoterapię 41 (13,3%), a 5 osób (1,6%), w tym 2 z IGT, dietę cukrzycową jako jedyną metodę leczenia (tab. 1).

Pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu istotnie częściej przed hospitalizacją z powodu OZW zażywali doustne leki przeciwcukrzycowe (2,1% vs 7,7% vs 17,1%, $p=0,0022$) oraz stosowali insulinoterapię (2,1% vs 8,4% vs 38,6%, $p<0,0001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości stosowania diety cukrzycowej przed przyjęciem do szpitala (tab. 7).

Tabela 7. Terapia przeciwcukrzycowa przed hospitalizacją

	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
Dieta cukrzycowa, n (%)	1 (1,0)	3 (2,1)	1 (1,4)	0,805
Doustne leki przeciwcukrzycowe, n (%)	2 (2,1)	11 (7,7)	12 (17,1)	0,0022^{b,c}
Insulinoterapia, n (%)	2 (2,1)	12 (8,4)	27 (38,6)	<0,0001^{a,b,c}

^a – $p<0,05$ dla G1 vs G2, ^b – $p<0,05$ dla G2 vs G3, ^c – $p<0,05$ dla G1 vs G3

Terapia zalecana przy wypisie ze szpitala

Częstość stosowanych leków przy wypisie ze szpitala oceniano u 288 osób. Insulinoterapię przy wypisie częściej zalecano u pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu (2,1% vs 9,5% vs 52,6%, $p<0,0001$). Nie było istotnych różnic w częstości stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz diety cukrzycowej pomiędzy grupami.

U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu istotnie rzadziej zalecano przy wypisie beta-bloker (94,7% vs 93,4% vs 82,5%, $p=0,0182$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości przepisywania kłopidogrelu, tiklopidyny, statyn oraz leków blokujących układ renina-angiotensyna (inhibitor ACE lub ARB) (tab. 8).

Tabela 8. Terapia zalecana przy wypisie ze szpitala

	G1 n=94	G2 n=137	G3 n=57	p
Kwas acetylosalicylowy, n (%)	93 (98,9)	133 (97,1)	57 (100)	0,199
Kłopidogrel, n (%)	37 (39,4)	62 (45,3)	25 (43,7)	0,667
Tiklopidyna, n (%)	29 (30,8)	50 (36,5)	21 (36,8)	0,626
Beta-bloker, n (%)	89 (94,7)	128 (93,4)	47 (82,5)	0,0182^{b,c}
Inhibitor ACE lub ARB, n (%)	80 (85,1)	114 (83,2)	45 (80,4)	0,752
Statyna, n (%)	90 (95,7)	129 (94,2)	56 (98,2)	0,401
Dieta cukrzycowa, n (%)	32 (34,0)	48 (35,0)	13 (22,8)	0,213
Doustne leki przeciwcukrzycowe, n (%)	6 (6,4)	17 (12,4)	7 (12,3)	0,267
Insulinoterapia, n (%)	2 (2,1)	13 (9,5)	30 (52,6)	<0,0001^{a,b,c}

^a – $p<0,05$ dla G1 vs G2, ^b – $p<0,05$ dla G2 vs G3, ^c – $p<0,05$ dla G1 vs G3

Charakterystyka kliniczna – obserwacja odległa

Spośród chorych wypisanych ze szpitala po przebyciu OZW (n=288) badanie w Poradni Przyklinicznej przeprowadzono u 179 osób (62,2%). Dane dotyczące stanu klinicznego 109 osób (37,8%) uzyskano telefonicznie (bezpośrednio od pacjentów lub w przypadku zgonu – od rodziny). Po wypisie ze szpitala zmarło 66 osób (22,9%). Średni okres obserwacji wynosił $48,3 \pm 13,9$ miesięcy.

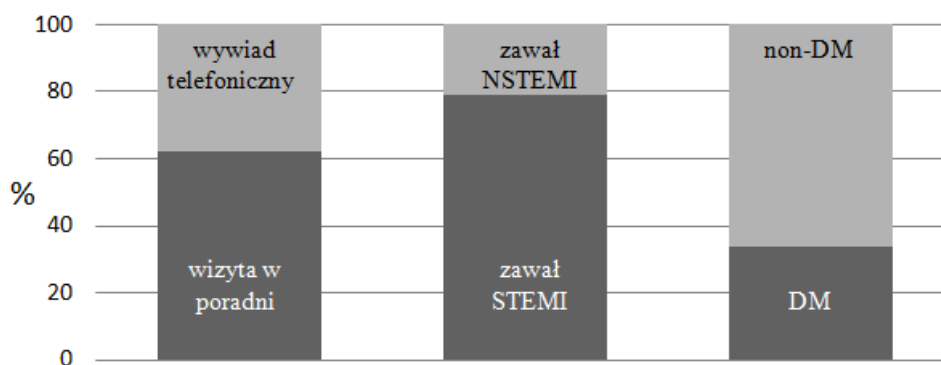
Obserwacji odległej poddano 228 pacjentów ze STEMI (79,2%) oraz 60 chorych z NSTEMI (20,8%). Wśród nich 98 osób (34,0%) miało cukrzycę rozpoznaną w czasie hospitalizacji, a u 190 chorych (66,0%) nie rozpoznano cukrzycy w czasie hospitalizacji.

Dane dotyczące sposobu uzyskania danych klinicznych (wizyta w poradni / wywiad telefoniczny), typu zawału (STEMI/NSTEMI) oraz obecności lub braku rozpoznania cukrzycy (DM/non-DM) przedstawia wykres 3.

W grupie G1 (stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l; <140 mg/dl) było 94 chorych (32,6%), w grupie G2 (stężenie glukozy przy przyjęciu: $7,8$ – $11,0$ mmol/l; 140 – 199 mg/dl) było 137 chorych (47,6%), a w grupie G3 (stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l; ≥ 200 mg/dl) – 57 (19,8%). Nie było istotnej różnicy w średnim czasie obserwacji pomiędzy grupami.

Spośród pacjentów, których badano w Poradni Przyklinicznej, w grupie G1 było 62 chorych (34,6%), w G2 było 86 chorych (48,0%), a w G3 – 31 (17,3%). 138 pacjentów przebyło STEMI (77,1%), a 41 (22,9%) – NSTEMI (n=41). Chorych z cukrzycą było 52 (37,4%), a bez rozpoznania cukrzycy 127 (62,6%). Analizowane grupy nie różniły się istotnie pod względem średniego czasu obserwacji.

Wykres 3. Rozkład procentowy sposobu uzyskania danych klinicznych w obserwacji odległej (wizyta w poradni / wywiad telefoniczny), typu zawału (STEMI/NSTEMI) oraz obecności lub braku rozpoznania cukrzycy (DM/non-DM)



Chorzy z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu do szpitala mieli w czasie wizyty w poradni istotnie wyższe wartości BMI ($27,5 \pm 4,3$ vs $28,7 \pm 3,6$ vs $29,9 \pm 4,0$ kg/m², $p=0,0064$). Podobną zależność wykazano dla częstości występowania otyłości (22,6% vs 30,2% vs 51,6%, $p=0,0167$). Nie stwierdzono różnic w częstości palenia tytoniu, występowaniu dyslipidemii oraz obecności dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy.

U pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu stwierdzono w obserwacji odległej istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego – eGFR ($90,3 \pm 23,4$ vs $83,6 \pm 23,2$ vs $76,8 \pm 25,1$ ml/min/1,73m², $p=0,0285$), oraz wyższe wartości stężenia glukozy na czczo / 0 min OGTT ($5,3 \pm 0,9$ vs $5,7 \pm 1,4$ vs $7,6 \pm 3,5$ mmol/l, $p=0,0019$). Podobną zależność stwierdzono dla wartości hemoglobiny glikowanej ($5,9 \pm 0,6$ vs $6,2 \pm 0,8$ vs $7,4 \pm 2,0$ %, $p=0,0019$). Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów, a także w stężeniu glukozy w 120 minucie po obciążeniu glukozą (OGTT wykonywano u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, $n=117$) (tab. 9).

Analiza stosowanej farmakoterapii wykazała, że pacjenci z grupy G2 i G3 częściej byli leczeni w obserwacji odległej insuliną (1,6% vs 7,0% vs 35,5%, $p<0,0001$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości stosowania kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu, beta-blokerów, leków wpływających na układ

renina-angiotensyna, statyny, a także diety cukrzycowej oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych (tab. 10).

Tabela 9. Dane antropometryczne, czynniki ryzyka oraz oznaczenia biochemiczne (n=179) – obserwacja odległa

	G1 n=62	G2 n=86	G3 n=31	p
BMI [kg/m ²]	27,5±4,3	28,7±3,6	29,9±4,0	0,0064 ^{b,c}
Otyłość, n (%)	14 (22,6)	26 (30,2)	16 (51,6)	0,0167 ^{b,c}
Dyslipidemia, n (%)	27 (33,9)	27 (31,4)	9 (29,0)	0,312
Palenie tytoniu, n (%)	14 (22,6)	20 (23,2)	3 (9,7)	0,203
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, n (%)	7 (11,3)	16 (18,6)	8 (25,8)	0,197
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,8±1,3	4,6±1,0	4,5±1,2	0,238
Cholesterol LDL [mmol/l]	2,6±1,0	2,5±0,9	2,3±1,0	0,229
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,4±0,5	1,3±0,5	1,4±0,5	0,512
Trójglicerydy [mmol/l]	1,7±1,4	1,7±0,9	1,7±1,3	0,527
eGFR [ml/min/1,73m ²]	90,3±23,4	83,6±23,2	76,8±25,1	0,0285 ^c
Stężenie glukozy na czczo / w 0 min. OGTT [mmol/l]	5,3±0,9	5,7±1,4	7,6±3,5	0,0019 ^{b,c}
Stężenie glukozy w 120 min. OGTT [mmol/l] ^d	6,2±2,7	6,7±2,5	6,0±2,0	0,274
Poziom HbA _{1c} [%]	5,9±0,6	6,2±0,8	7,4±2,0	0,0019 ^{b,c}
Czas obserwacji [miesiące]	48,3±11,9	48,2±14,2	48,1±16,0	0,247

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy (n=117)

Tabela 10. Terapia stosowana w obserwacji odległej (n=179)

	G1 n=62	G2 n=86	G3 n=31	p
Kwas acetylosalicylowy, n (%)	53 (85,4)	69 (80,2)	25 (80,6)	0,693
Klopidogrel, n (%)	5 (8,1)	9 (10,5)	4 (12,9)	0,754
Beta-bloker, n (%)	50 (80,6)	78 (90,7)	25 (80,6)	0,154
Inhibitor ACE lub ARB, n (%)	45 (72,6)	67 (77,9)	24 (77,4)	0,740
Statyna, n (%)	48 (77,4)	71 (82,6)	26 (83,9)	0,664
Dieta cukrzycowa, n (%)	2 (3,2)	7 (8,1)	1 (3,2)	0,352
Doustne leki przeciwcukrzycowe, n (%)	8 (12,9)	16 (18,6)	9 (29,1)	0,167
Insulinoterapia, n (%)	1 (1,6)	6 (7,0)	11 (35,5)	<0,0001 ^{a,b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

Zdarzenia niepożądane – obserwacja odległa

Istotnie wyższą śmiertelność po wypisie ze szpitala stwierdzono u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu [16 (17,0%) vs 29 (21,2%) vs 21 (36,8%), $p=0,0154$]. Wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu obserwowano również istotnie częstsze występowanie ponownego zawału serca [9 (9,6%) vs 17 (12,4%) vs 14 (24,6%), $p=0,0281$].

Wśród chorych z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu stwierdzono istotnie częstsze występowanie złożonego punktu końcowego [7 (11,3%) vs 16 (18,6%) vs 10 (32,3%), $p=0,0487$; dane z wizyty w poradni]. Nie zaobserwowano zależności między stężeniami glukozy przy przyjęciu a częstością występowania udaru mózgu / TIA, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji oraz ponownej PCI, a także CABG w obserwacji odległej (dane z wizyty w poradni).

Wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu do szpitala obserwowano wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) [17 (17,9%) vs 34 (24,0%) vs 34 (48,6%), $p<0,0001$] (tab. 11).

Oceniono średni poziom glukozy przy przyjęciu w grupach, które wyodrębniono w zależności od obecności niekorzystnego zdarzenia w obserwacji odległej. Na podstawie łącznej analizy danych z wizyty w poradni oraz wywiadu telefonicznego stwierdzono, że chorzy, którzy zmarli w okresie czteroletniej obserwacji, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych, którzy przeżyli ($9,9\pm 4,0$ vs $8,5\pm 3,2$ mmol/l, $p=0,0036$). Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu było wyższe także u chorych z ponownym zawałem serca w porównaniu do grupy, w której nie obserwowano ponownego zawału serca. Zależność ta nie była jednak istotna statystycznie ($10,2\pm 4,4$ vs $8,6\pm 3,2$ mmol/l, $p=0,060$).

Dla zdarzeń takich jak: ponowna PCI, CABG, udar mózgu / TIA, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, nie zaobserwowano różnic pomiędzy średnimi stężeniami glukozy przy przyjęciu (dane z wizyty w poradni) (tab. 12).

Prawdopodobieństwo przeżycia badanych chorych w obserwacji odległej oznaczone metodą Kaplana-Meiera było porównywalne dla grup G1 vs G2 ($p=0,445$) oraz dla grup G2 vs G3 (z tendencją do istotności, $p=0,051$). Grupa G3 miała istotnie niższe prawdopodobieństwo przeżycia w obserwacji odległej w porównaniu do grupy G1 ($p=0,0182$) (ryc. 3).

W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej stwierdzono, że obecność choroby trójnaczyniowej, wiek oraz poziom glukozy przy przyjęciu to niezależne czynniki rokownicze wystąpienia zgonu w obserwacji odległej. Jednostkowy OR dla choroby trójnaczyniowej, wieku oraz poziomu glukozy przy przyjęciu wynosił odpowiednio 5,98 (95% CI 2,52–14,21, $p<0,001$), 1,07 (95% CI 1,02–1,11, $p<0,001$) oraz 1,11 (95% CI 1,01–1,24, $p=0,04$).

Nie stwierdzono, aby zawał serca ściany przedniej (OR=1,89; 95% CI 0,85–4,19, $p=0,11$), przepływ TIMI 0 przed PCI (OR=1,31; 95% CI 0,62–2,78, $p=0,47$), palenie tytoniu (OR=0,56; 95% CI 0,22–1,39, $p=0,21$), cukrzyca (OR=0,43; 95% CI 0,16–1,11, $p=0,08$), dyslipidemia (OR=1,20; 95% CI 0,57–2,57, $p=0,62$), nadciśnienie tętnicze (OR=0,93; 95% CI 0,36–2,44, $p=0,89$) oraz otyłość (OR=1,74; 95% CI 0,70–4,33, $p=0,22$) były niezależnymi czynnikami zgonu w obserwacji odległej (wykr. 4).

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej

Dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego, n=288	G1 n=94	G2 n=137	G3 n=57	p
Zgon po wypisie ze szpitala, n (%)	16 (17,0)	29 (21,2)	21 (36,8)	0,0154 ^{b,c}
Ponowny zawał serca, n (%)	9 (9,6)	17 (12,4)	14 (24,6)	0,0281 ^{b,c}
Dane z wizyty w poradni, n=179	G1 n=62	G2 n=86	G3 n=31	p
Ponowna PCI, n (%)	16 (25,8)	18 (20,9)	8 (25,8)	0,743
CABG, n (%)	6 (9,7)	6 (7,0)	4 (12,9)	0,592
Udar mózgu / TIA, n (%)	1 (1,6)	5 (5,8)	3 (9,7)	0,196
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	4 (6,4)	3 (3,5)	4 (12,9)	0,172
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	7 (11,3)	16 (18,6)	10 (32,3)	0,0487 ^c
Zgony łącznie (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej), n (%)	G1 n=95	G2 n=142	G3 n=70	p
	17 (17,9)	34 (24,0)	34 (48,6)	<0,0001 ^{b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

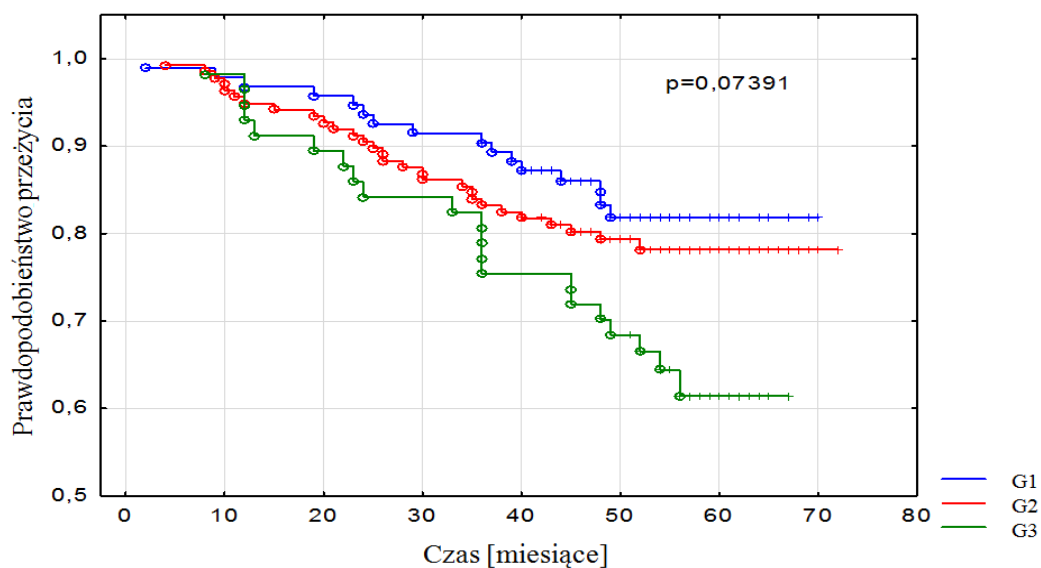
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej a średnie stężenie glukozy przy przyjęciu

	Wystąpienie zdarzenia niepożądanego	Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	p
Zgon po wypisie ze szpitala ^a	Tak, n=66 (22,9%)	9,9±4,0	0,0036
	Nie, n=222 (87,1%)	8,5±3,2	
Ponowny zawał ^a	Tak, n=40 (23,9%)	10,2±4,4	0,060
	Nie, n=248 (86,1%)	8,6±3,2	
Ponowna PCI ^b	Tak, n=42 (23,5%)	8,6±3,2	0,845
	Nie, n=137 (86,5%)	8,5±2,8	
CABG ^b	Tak, n=16 (8,9%)	9,4±4,6	0,266
	Nie, n=163 (91,1%)	8,5±2,9	
Udar mózgu / TIA ^b	Tak, n=9 (5,0%)	9,7±3,1	0,259
	Nie, n=170 (95,0%)	8,5±3,1	
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji ^b	Tak, n=11 (6,1%)	9,0±3,2	0,606
	Nie, n=168 (93,9%)	8,5±3,1	
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA ^b	Tak, n=33 (18,4%)	9,4±3,1	0,286
	Nie, n=146 (81,6%)	8,4±3,0	

^a – dane dla pacjentów z wizyty w poradni oraz wywiadu telefonicznego, n=288;

^b – dane dla pacjentów z wizyty w poradni, n=179

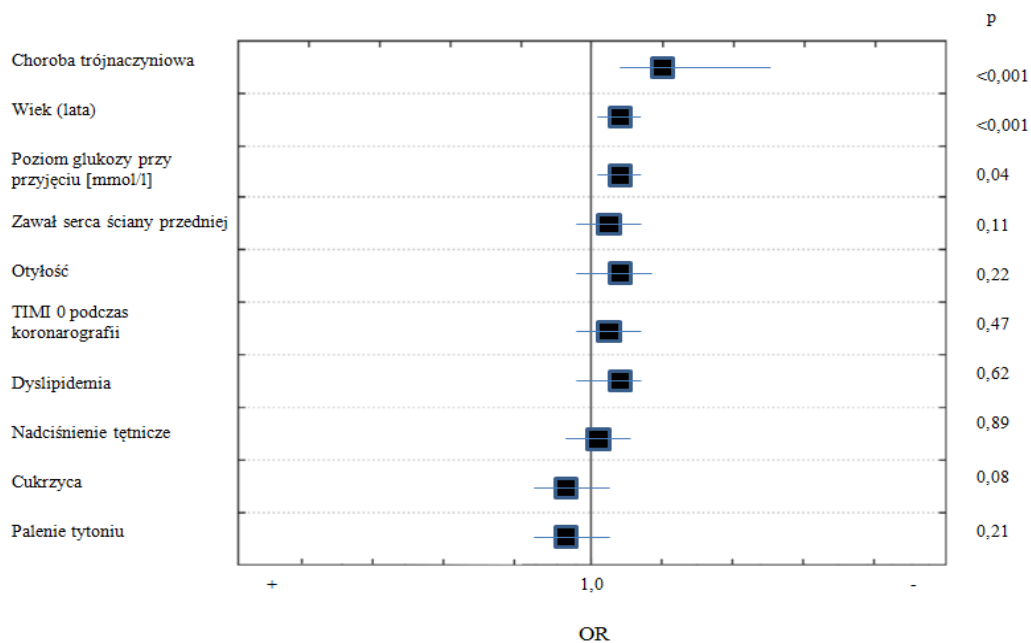
Rycina 3. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera badanych chorych w obserwacji odległej



$p=0,445$ dla G1 vs G2; $p=0,0510$ dla G2 vs G3; $p=0,0182$ dla G1 vs G3

Wykres 4. Czynniki ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji odległej

Dla podsumowania wyników regresji logistycznej na wykresie (forest plot) przedstawiono iloraz szans (OR), 95% przedział ufności (95% CI) oraz istotność statystyczną (p).



1.2 Chorzy z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST

Charakterystyka kliniczna – obserwacja szpitalna

W grupie G1 (stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l, tj. <140 mg/dl) było 71 pacjentów (28,9%), w G2 (stężenie glukozy przy przyjęciu: $7,8$ – $11,0$ mmol/l, tj. 140 – 199 mg/dl) – 115 (46,7%), a w G3 (stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl) – 60 (24,4%) (ryc. 4).

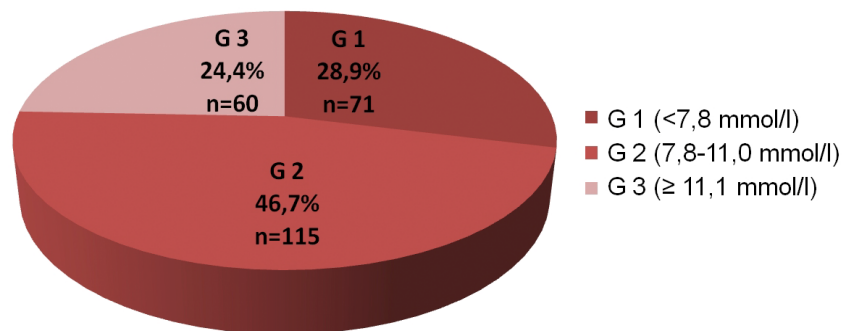
Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio $6,1 \pm 0,8$ mmol/l, $8,6 \pm 0,6$ mmol/l oraz $14,9 \pm 3,0$ mmol/l (wykr. 5).

Pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy byli starsi ($59,7 \pm 11,3$ vs $64,8 \pm 11,3$ vs $67,8 \pm 10,4$ lat, $p=0,0002$), mieli wyższe BMI ($25,9 \pm 3,5$ vs $27,4 \pm 3,9$ vs $28,7 \pm 3,7$ kg/m², $p=0,0003$) i istotnie częściej byli otyli (8,4% vs 20,0% vs 28,3%, $p=0,009$), rzadziej natomiast palili tytoń (59,1% vs 44,3% vs 23,3%, $p=0,0001$). Wraz ze wzrostem stężenia glukozy wyższy był odsetek kobiet (22,5% vs 33,4% vs 43,4%, $p=0,039$). U chorych z wyższymi stężeniami glukozy częściej stwierdzano cukrzycę przed przyjęciem do szpitala (2,8% vs 11,3% vs 55,0%, $p<0,0001$) oraz przy wypisie ze szpitala (14,1% vs 22,6% vs 65,0%, $p<0,0001$). W grupach z wyższymi stężeniami glukozy stwierdzono niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca ($50,4 \pm 9,0$ vs $50,0 \pm 10,2$ vs $43,4 \pm 11,2$, $p=0,0007$). Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, świeżo rozpoznanej cukrzycy w czasie hospitalizacji, zawału ściany przedniej oraz uprzednio przebytego zawału serca pomiędzy grupami. Podobnych zależności nie obserwowano również w długości hospitalizacji oraz hospitalizacji na OIOK (tab. 13).

U pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu (G1 vs G2 vs G3) istotnie wyższe były maksymalne wartości markerów martwicy mięśnia sercowego: troponiny I ($11,3 \pm 13,8$ vs $14,1 \pm 15,1$ vs $20,5 \pm 17,6$ ng/ml, $p=0,0021$), CPK ($1837,5 \pm 2397,8$ vs $2194,2 \pm 2612,8$ vs $2822,6 \pm 2859,3$ U/l, $p=0,037$), CK-MB ($220,3 \pm 278,3$ vs $234,6 \pm 239,1$ vs $328,1 \pm 350,5$ U/l, $p=0,035$). Chorzy z wyższymi wartościami glikemii mieli istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego – eGFR ($79,7 \pm 25,3$ vs $74,0 \pm 23,6$ vs $65,0 \pm 22,6$ ml/min/1,73m², $p=0,0049$). Grupy różniły się istotnie w zakresie wartości leukocytozy w ostrej fazie OZW ($10,6 \pm 3,5$ vs $10,8 \pm 3,5$ vs $12,7 \pm 3,8$ tys/mm³, $p=0,0005$). U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu obserwowano również istotnie

wyższe wartości poziomu pierwszej glukozy na czczo, oznaczanej po >8 godzinach od ostatniego, wieczornego posiłku w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala ($5,4 \pm 0,8$ vs $6,2 \pm 1,3$ vs $9,8 \pm 4,2$ mmol/l, $p < 0,0001$), oraz stężenia glukozy w 0 minucie OGTT wykonywanego w szpitalu ($4,9 \pm 0,8$ vs $5,2 \pm 1,0$ vs $6,1 \pm 1,9$ mmol/l, $p = 0,0044$). Dla stężenia glukozy w 120 minucie OGTT obserwowano trend w kierunku wyższych wartości w grupach z wyższą glikemią przy przyjęciu ($7,6 \pm 2,5$ vs $8,2 \pm 3,0$ vs $9,3 \pm 3,3$ mmol/l, $p = 0,061$) (tab. 14).

Rycina 4. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem STEMI



Wykres 5. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem STEMI

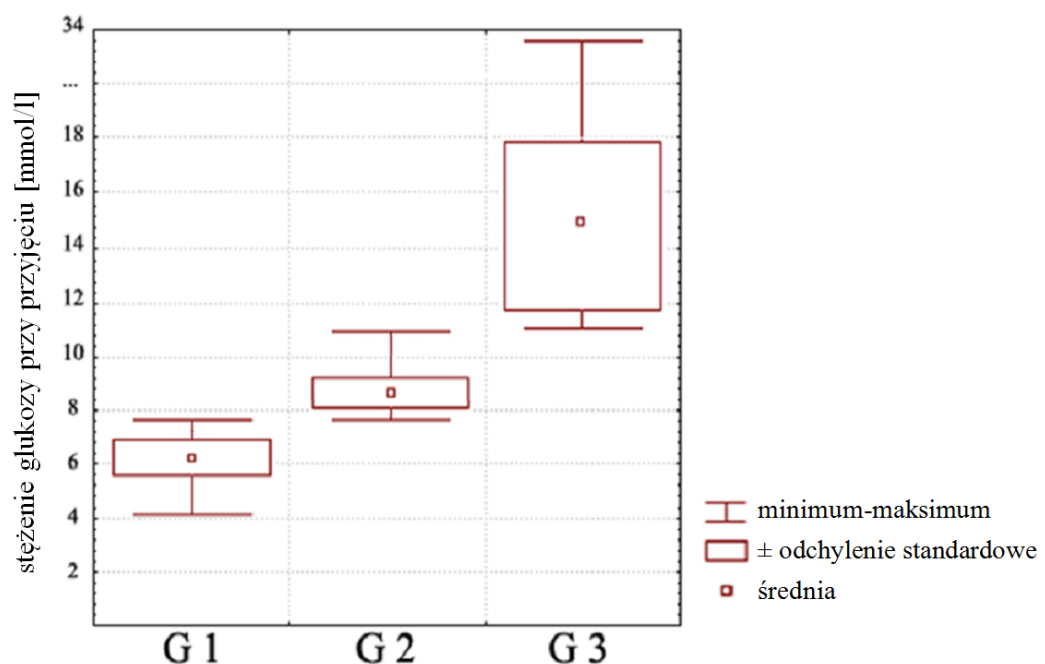


Tabela 13. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI

	G1 n=71	G2 n=115	G3 n=60	p
Wiek [lata]	59,7±11,3	64,8±11,3	67,8±10,4	0,0002 ^{a,c}
Płeć żeńska, n (%)	16 (22,5)	38 (33,4)	26 (43,3)	0,0390 ^c
BMI [kg/m ²] ^e	25,9±3,5	27,4±3,9	28,7±3,7	0,0003 ^{a,c}
Otyłość, n (%) ^e	6 (8,4)	23 (20,0)	17 (28,3)	0,0090 ^{a,c}
Palenie tytoniu, n (%)	42 (59,1)	51 (44,3)	14 (23,3)	0,0001 ^{b,c}
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	45 (63,4)	89 (77,4)	45 (75,7)	0,759
Dyslipidemia, n (%)	50 (52,6)	61 (43,0)	27 (38,6)	0,569
Rozpoznanie cukrzycy przed hospitalizacją z powodu OZW, n (%)	2 (2,8)	13 (11,3)	33 (55,0)	<0,0001 ^{a,b,c}
Rozpoznanie cukrzycy <i>de novo</i> , n (%) ^d	8 (11,8)	13 (13,4)	6 (30,0)	0,113
Rozpoznanie cukrzycy przy wypisie ze szpitala, n (%)	10 (14,1)	26 (22,6)	39 (65,0)	<0,0001 ^{a,b,c}
Przebyty zawał serca, n (%)	8 (11,3)	23 (20,2)	9 (15,0)	0,258
Zawał ściany przedniej, n (%)	17 (23,9)	33 (28,9)	17 (28,3)	0,741
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	50,4±9,0	50,0±10,2	43,4±11,2	0,0007 ^{b,c}
Długość hospitalizacji [dni]	7,9±5,6	8,0±4,7	7,8±3,7	0,293
Długość hospitalizacji na OIOK [dni]	4,8±3,2	5,3±4,3	5,5±4,0	0,584

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=185);

^e – dane uzyskane dla 170 osób

Tabela 14. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI

	G1 n=71	G2 n=115	G3 n=60	p
Troponina I – max. [ng/ml]	11,3±13,8	14,1±15,1	20,5±17,6	0,0021^{b,c}
CPK – max. [U/l]	1837,5±2397,8	2194,2±2612,8	2822,6±2859,3	0,0370^c
CK-MB – max. [U/l]	220,3±278,3	234,6±239,1	328,1±350,5	0,0350^c
eGFR [ml/min/1,73m ²]	79,7±25,3	74,0±23,6	65,0±22,6	0,0049^c
WBC [tys/mm ³]	10,6±3,5	10,8±3,5	12,7±3,8	0,0005^{b,c}
Stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	6,1±0,8	8,6±0,6	14,9±3,0	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	5,4±0,8	6,2±1,3	9,8±4,2	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie glukozy w 0 min. OGTT [mmol/l] ^d	4,9±0,8	5,2±1,0	6,1±1,9	0,0044^c
Stężenie glukozy w 120 min. OGTT [mmol/l] ^d	7,6±2,5	8,2±3,0	9,3±3,3	0,061

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=185)

Zdarzenia niepożądane – obserwacja szpitalna

U chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzono wyższą śmiertelność w okresie hospitalizacji [1 (1,4%) vs 5 (4,3%) vs 12 (20,0%), $p<0,0001$] i częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego [1 (1,4%) vs 6 (5,2%) vs 8 (13,3%), $p<0,0001$], niewydolności serca [14 (19,7%) vs 39 (33,9%) vs 29 (48,3%), $p=0,0022$] oraz migotania komór [0 (0,0%) vs 3 (2,6%) vs 6 (10,0%), $p=0,005$], istotnie częściej implantowano elektrodę endokawitarną [3 (4,2%) vs 7 (6,1%) vs 10 (16,7%), $p=0,019$]. Wraz z wyższymi wartościami glikemii istotnie częściej stwierdzano występowanie pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego [odpowiednio: 1 (1,4%) vs 9 (7,8%) vs 15 (25,0%), $p<0,0001$, oraz 17 (23,9%) vs 47 (40,1%) vs 33 (55,0%), $p=0,0011$].

Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, migotania przedsionków, krwawienia, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, ponownego zawału serca, ponownej angioplastyki, pilnego zabiegu CABG, udaru mózgu / TIA oraz no-reflow pomiędzy analizowanymi grupami (tab. 15).

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI

	G1 n=71	G2 n=115	G3 n=60	p
Zgon, n (%)	1 (1,4)	5 (4,3)	12 (20,0)	<0,0001^{b,c}
Wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,4)	6 (5,2)	8 (13,3)	<0,0001^c
Niewydolność serca, n (%)	14 (19,7)	39 (33,9)	29 (48,3)	0,0022^{a,c}
Blok A-V II lub III stopnia, n (%)	3 (4,2)	6 (5,2)	7 (11,7)	0,169
Implantacja elektrody endokawitarnej, n (%)	3 (4,2)	7 (6,1)	10 (16,7)	0,0190^{b,c}
Migotanie przedsionków, n (%)	3 (4,2)	10 (8,7)	6 (10,0)	0,404
Migotanie komór, n (%)	0 (0,0)	3 (2,6)	6 (10,0)	0,0050^{b,c}
Krwawienie, n (%)	1 (1,4)	4 (3,5)	3 (5,0)	0,474
Przetoczenie KKCz, n (%)	1 (1,4)	1 (0,9)	2 (3,3)	0,467
Ponowny zawał serca, n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)	0,184
Ponowna PCI, n (%)	0 (0,0)	4 (3,5)	3 (5,0)	0,079
Pilny zabieg CABG, n (%)	3 (4,2)	4 (3,5)	3 (5,0)	0,887
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0,466
No-reflow, n (%) ^d	1 (1,6)	2 (1,9)	3 (5,7)	0,320
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,4)	9 (7,8)	15 (25,0)	<0,0001^{b,c}
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	17 (23,9)	47 (40,1)	33 (55,0)	0,0011^{a,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane dla 220 osób, u których wykonywano PCI

Zdarzenia niepożądane – obserwacja odległa

Wśród wszystkich pacjentów ze STEMI (wywiad telefoniczny, n=90, oraz wizyta w poradni, n=138; razem n=228) u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie częstsze występowanie ponownego zawału serca w obserwacji odległej [5 (7,1%) vs 12 (10,9%) vs 11 (23,9%), p=0,031]. Stwierdzono także wyższą śmiertelność w okresie czteroletniej obserwacji w grupach z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu, jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej [11 (15,7%) vs 21 (19,1%) vs 16 (33,3%), p=0,054].

U pacjentów z rozpoznaniem STEMI z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu stwierdzono istotnie częstsze występowanie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji [1 (2,3%) vs 2 (3,0%) vs 4 (14,8%), p=0,036] oraz złożonego punktu końcowego [2 (4,5%) vs 9 (13,4%) vs 8 (29,6%), p=0,0118] (dane z wizyty w poradni). Nie zaobserwowano zależności między stężeniem glukozy przy przyjęciu a częstością występowania udaru mózgu / TIA oraz ponownego PCI, a także CABG po wypisie (dane z wizyty w poradni).

Wraz z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu obserwowano wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) [12 (16,9%) vs 26 (22,6%) vs 28 (46,7%), p=0,0002] (tab. 16).

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem STEMI

Dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego, n=228	G1 n=70	G2 n=110	G3 n=48	p
Zgon po wypisie ze szpitala, n (%)	11 (15,7)	21 (19,1)	16 (33,3)	0,054
Ponowny zawał serca, n (%)	5 (7,1)	12 (10,9)	11 (23,9)	0,0310^{b,c}
Dane z wizyty w poradni, n=138	G1 n=44	G2 n=67	G3 n=27	p
Ponowna PCI, n (%)	11 (25,0)	13 (19,4)	8 (29,6)	0,535
CABG, n (%)	3 (6,8)	2 (3,0)	2 (7,4)	0,540
Udar mózgu / TIA, n (%)	1 (1,3)	3 (4,5)	2 (7,4)	0,196
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	1 (2,3)	2 (3,0)	4 (14,8)	0,0360^{b,c}
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	2 (4,5)	9 (13,4)	8 (29,6)	0,0118^c
Zgony łącznie (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej), n (%)	G1 n=71	G2 n=115	G3 n=60	p
	12 (16,9)	26 (22,6)	28 (46,7)	0,0002^{b,c}

^a – $p < 0,05$ dla G1 vs G2, ^b – $p < 0,05$ dla G2 vs G3, ^c – $p < 0,05$ dla G1 vs G3

1.3 Chorzy z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST

Charakterystyka kliniczna – obserwacja szpitalna

W grupie G1 (stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l, tj. <140 mg/dl) było 24 chorych (39,3%), w G2 (stężenie glukozy przy przyjęciu: 7,8–11,0 mmol/l, tj. 140–199 mg/dl) – 27 (44,3%), a w G3 (stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl) – 10 (16,4%) (ryc. 5).

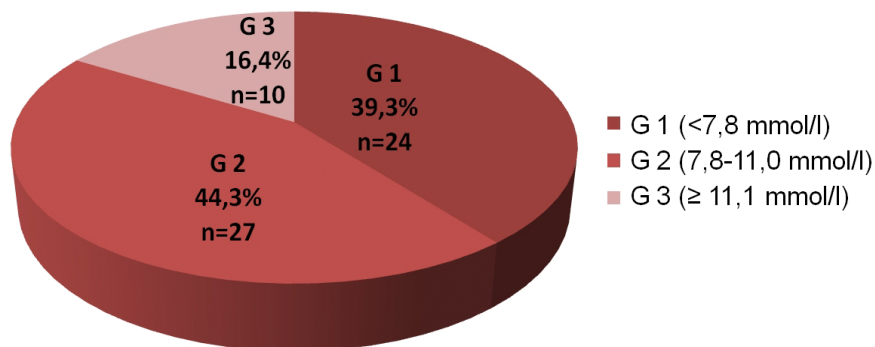
Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio $5,6 \pm 0,6$ mmol/l, $8,9 \pm 1,0$ mmol/l oraz $13,8 \pm 2,2$ mmol/l (wykr. 6).

U pacjentów z wyższym stężeniem glukozy istotnie częściej stwierdzano cukrzycę przed przyjęciem do szpitala (12,5% vs 40,7% vs 70,0%, $p=0,0028$), cukrzycę *de novo* (4,8% vs 37,5% vs 33,3%, $p=0,0302$) oraz cukrzycę ogółem (rozpoznaną przed hospitalizacją oraz *de novo*) (16,7% vs 62,9% vs 80,0%, $p=0,0002$). Chorzy z wyższymi stężeniami glukozy mieli rzadziej dyslipidemię (50,0% vs 29,6% vs 0,0%, $p=0,0039$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w wieku, płci, wartości BMI, częstości występowania otyłości, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu oraz przebytego zawału serca. Nie obserwowano także różnic w wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory serca, długości hospitalizacji oraz hospitalizacji na OIOK (tab. 17).

U pacjentów z wyższymi wartościami glikemii stwierdzono istotną różnicę w maksymalnych wartościach CPK ($1116,9 \pm 1080,0$ vs $489,4 \pm 514,3$ vs $2021,5 \pm 3101,1$ U/l, $p=0,0257$). Chorzy z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu mieli istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego ($75,7 \pm 23,6$ vs $67,6 \pm 25,7$ vs $44,8 \pm 29,9$ ml/min/1,73m², $p=0,002$). Analizowane grupy różniły się także istotnie pod względem stężenia pierwszej glukozy na czczo ($5,5 \pm 1,6$ vs $7,3 \pm 3,4$ vs $9,8 \pm 3,4$ mmol/l, $p=0,0003$).

Analizowane grupy nie różniły się pod względem wartości leukocytozy, maksymalnych wartości troponiny I oraz CK-MB, a także stężenia glukozy w 0 oraz 120 minucie OGTT wykonywanego przed wypisem (tab. 18).

Rycina 5. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI



Wykres 6. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI

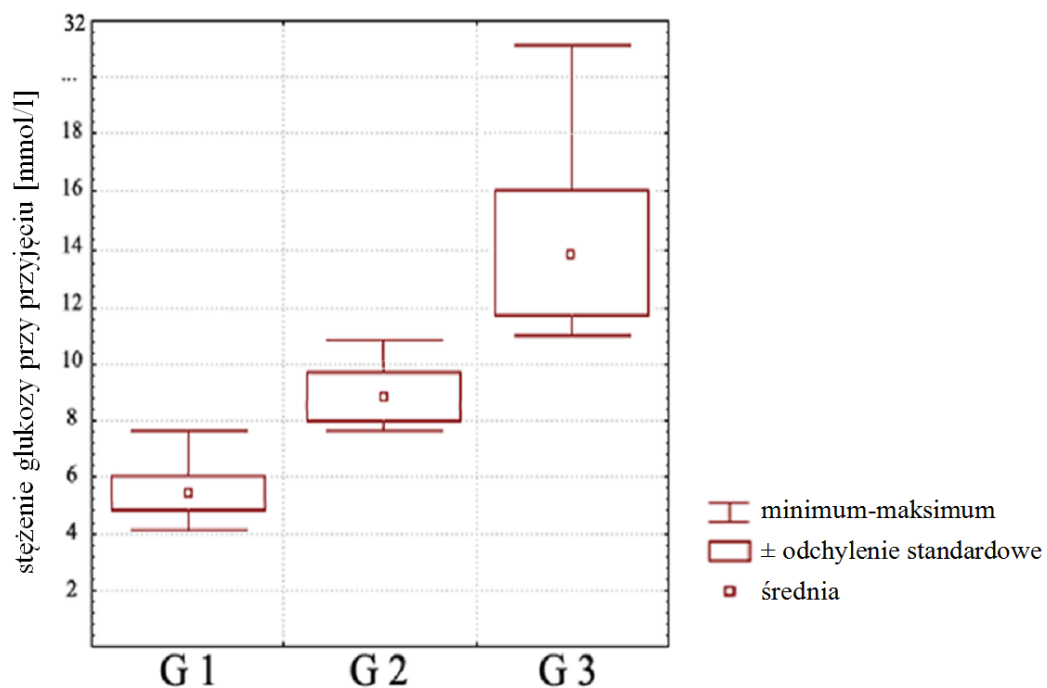


Tabela 17. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI

	G1 n=24	G2 n=27	G3 n=10	p
Wiek [lata]	62,5±14,0	65,6±10,5	69,8±9,6	0,305
Płeć żeńska, n (%)	6 (25,0)	7 (25,9)	5 (50,0)	0,298
BMI [kg/m ²] ^e	27,3±3,9	27,6±3,6	27,7±3,8	0,776
Otyłość, n (%) ^e	8 (33,3)	8 (29,6)	4 (40,0)	0,835
Palenie tytoniu, n (%)	8 (33,3)	11 (40,7)	1 (10,0)	0,162
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	19 (79,2)	23 (85,2)	8 (80,0)	0,840
Dyslipidemia, n (%)	12 (50,0)	8 (29,6)	0 (0,0)	0,0039^c
Rozpoznanie cukrzycy przed hospitalizacją z powodu OZW, n (%)	3 (12,5)	11 (40,7)	7 (70,0)	0,0028^{a,c}
Rozpoznanie cukrzycy <i>de novo</i> , n (%) ^d	1 (4,8)	6 (37,5)	1 (33,3)	0,0302^a
Rozpoznanie cukrzycy przy wypisie ze szpitala, n (%)	4 (16,7)	17 (62,9)	8 (80,0)	0,0002^{a,c}
Przebyty zawał serca, n (%)	8 (33,3)	9 (33,3)	5 (50,0)	0,604
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	52,2±6,8	52,1±10,4	46,3±13,9	0,411
Długość hospitalizacji [dni]	8,2±5,2	8,4±3,6	10,9±6,8	0,407
Długość hospitalizacji na OIOK [dni]	5,5±3,7	5,9±3,1	6,6±6,4	0,570

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=40);

^e – dane uzyskane dla 58 osób

Tabela 18. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI

	G1 n=24	G2 n=27	G3 n=10	p
Troponina I – max. [ng/ml]	8,1±9,4	4,2±5,9	10,9±16,9	0,412
CPK – max. [U/l]	1116,9±1080,0	489,4±514,3	2021,5±3101,1	0,0257^b
CK-MB – max. [U/l]	128,9±99,9	63,9±54,7	214,6±382,7	0,120
eGFR [ml/min/1,73m ²]	75,7±23,6	67,6±25,7	44,8±29,9	0,0020^c
WBC [tys/mm ³]	9,5±1,9	9,6±3,3	9,5±5,1	0,863
Stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	5,6±0,6	8,9±1,0	13,8±2,2	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	5,5±1,6	7,3±3,4	9,8±3,4	0,0003^{a,c}
Stężenie glukozy w 0 min. OGTT [mmol/l] ^d	4,8±0,9	5,3±0,7	5,7±1,1	0,068
Stężenie glukozy w 120 min. OGTT [mmol/l] ^d	7,3±2,3	8,7±3,4	10,2±1,6	0,170

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=40)

Zdarzenia niepożądane – obserwacja szpitalna

W grupie G3 obserwowano istotnie częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego [0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 3 (30,0%), $p=0,0003$]. U chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu istotnie częściej występowała niewydolność serca [2 (8,3%) vs 6 (22,2%) vs 6 (60,0%), $p=0,0048$] oraz pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy [odpowiednio: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 3 (30,0%), $p=0,0003$, oraz 2 (8,3%) vs 7 (25,9%) vs 6 (60,0%), $p=0,006$].

Nie obserwowano istotnych różnic w śmiertelności, częstości występowania migotania przedsionków, migotania komór, krwawienia, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, ponownego zawału serca, ponownej angioplastyki, bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, implantacji elektrody endokawitarnej, pilnego zabiegu CABG, udaru mózgu / TIA oraz no-reflow pomiędzy analizowanymi grupami (tab. 19).

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI

	G1 n=24	G2 n=27	G3 n=10	p
Zgon, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,074
Wstrząs kardiogeny, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0,0003 ^{b,c}
Niewydolność serca, n (%)	2 (8,3)	6 (22,2)	6 (60,0)	0,0048 ^{b,c}
Blok A-V II lub III stopnia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,074
Implantacja elektrody endokawitarnej, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0,051
Migotanie przedsionków, n (%)	1 (4,2)	3 (11,1)	1 (10,0)	0,625
Migotanie komór, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,074
Krwawienie, n (%)	1 (4,2)	1 (3,7)	1 (10,0)	0,717
Przetoczenie KKCz, n (%)	1 (4,2)	2 (7,4)	2 (20,0)	0,302
Ponowny zawał serca, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ponowna PCI, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,079
Pilny zabieg CABG, n (%)	2 (8,3)	4 (14,8)	2 (20,0)	0,613
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
No-reflow, n (%) ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,089
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0,0003 ^{b,c}
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	2 (8,3)	7 (25,9)	6 (60,0)	0,0060 ^c

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane dla 40 osób, u których wykonywano PCI

Zdarzenia niepożądane – obserwacja odległa

U pacjentów z NSTEMI w obserwacji odległej (wywiad telefoniczny, n=19, oraz wizyta w poradni, n=41; razem n=60) nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania ponownego zawału serca oraz śmiertelności po wypisie ze szpitala.

Nie obserwowano również istotnych różnic w częstości występowania udaru mózgu / TIA, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, ponownego PCI, a także CABG oraz złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami (dane z wizyty w poradni).

Nie stwierdzono istotnych różnic w łącznej śmiertelności (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) pomiędzy grupami (tab. 20).

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI

Dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego, n=60	G1 n=24	G2 n=27	G3 n=9	p
Zgon po wypisie ze szpitala, n (%)	5 (20,8)	8 (29,6)	5 (55,6)	0,152
Ponowny zawał serca, n (%)	4 (16,7)	5 (18,5)	3 (33,3)	0,547
Dane z wizyty w poradni, n=41	G1 n=18	G2 n=19	G3 n=4	p
Ponowna PCI, n (%)	5 (27,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	0,303
CABG, n (%)	3 (16,7)	4 (21,0)	2 (50,0)	0,343
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (25,0)	0,123
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	3 (16,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,339
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	5 (27,8)	7 (36,8)	2 (50,0)	0,659
Zgony łącznie (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej), n (%)	G1 n=24	G2 n=27	G3 n=10	p
	5 (20,8)	8 (29,6)	6 (60,0)	0,078

1.4 Chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

Charakterystyka kliniczna – obserwacja szpitalna

W grupie G1 (stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l, tj. <140 mg/dl) było 14 chorych (13,5%), w G2 (stężenie glukozy przy przyjęciu: $7,8$ – $11,0$ mmol/l, tj. 140 – 199 mg/dl) – 43 chorych (41,3%), a w G3 (stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl) – 47 (45,2%) (ryc. 6).

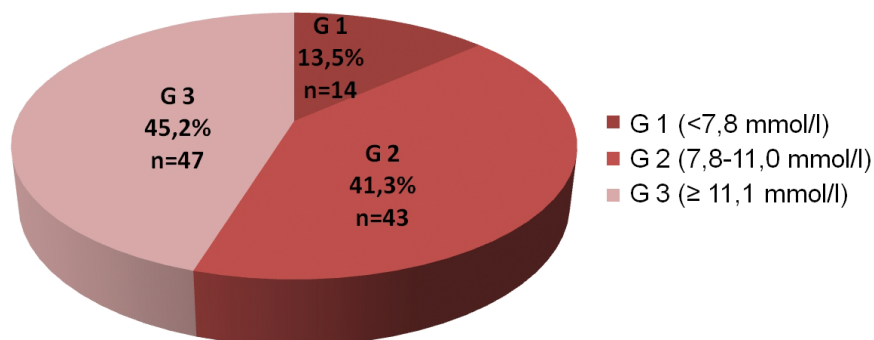
Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio $5,9 \pm 1,2$ mmol/l, $8,8 \pm 0,9$ mmol/l oraz $14,9 \pm 3,1$ mmol/l (wykr. 7).

U chorych z wyższymi stężeniami glukozy istotnie częściej występowała cukrzyca przed hospitalizacją (35,7% vs 55,8% vs 85,1%, $p=0,0003$). U tych chorych rzadziej natomiast rozpoznawano cukrzycę w czasie hospitalizacji (64,3% vs 44,2% vs 14,9%, $p=0,0003$). Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami co do średniej wieku, płci, wartości BMI, postaci klinicznej zawału (STEMI/NSTEMI), częstości otyłości, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, przebytego zawału serca, wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca, długości hospitalizacji oraz hospitalizacji na OIOK (tab. 21).

Pomiędzy grupami stwierdzono istotną różnicę w maksymalnych wartościach troponiny I ($8,8 \pm 11,3$ vs $8,1 \pm 10,7$ vs $15,8 \pm 16,8$ ng/ml, $p=0,0296$) oraz maksymalnych wartościach CPK ($1727,8 \pm 2316,7$ vs $1100,1 \pm 1234,7$ vs $2090,3 \pm 2039,3$ U/l, $p=0,0402$), stężeniach pierwszej glukozy na czczo ($6,5 \pm 1,8$ vs $7,6 \pm 2,7$ vs $11,2 \pm 4,0$ mmol/l, $p<0,0001$) oraz stężeniach glukozy w 0 minucie OGTT wykonywanego przed wypisem ($5,8 \pm 0,9$ vs $5,9 \pm 0,9$ vs $7,6 \pm 2,2$ mmol/l, $p=0,0088$).

Analizowane grupy nie różniły się pod względem wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, leukocytozy, maksymalnych wartości CK-MB, a także stężenia glukozy w 120 minucie OGTT (tab. 22).

Rycina 6. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy



Wykres 7. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

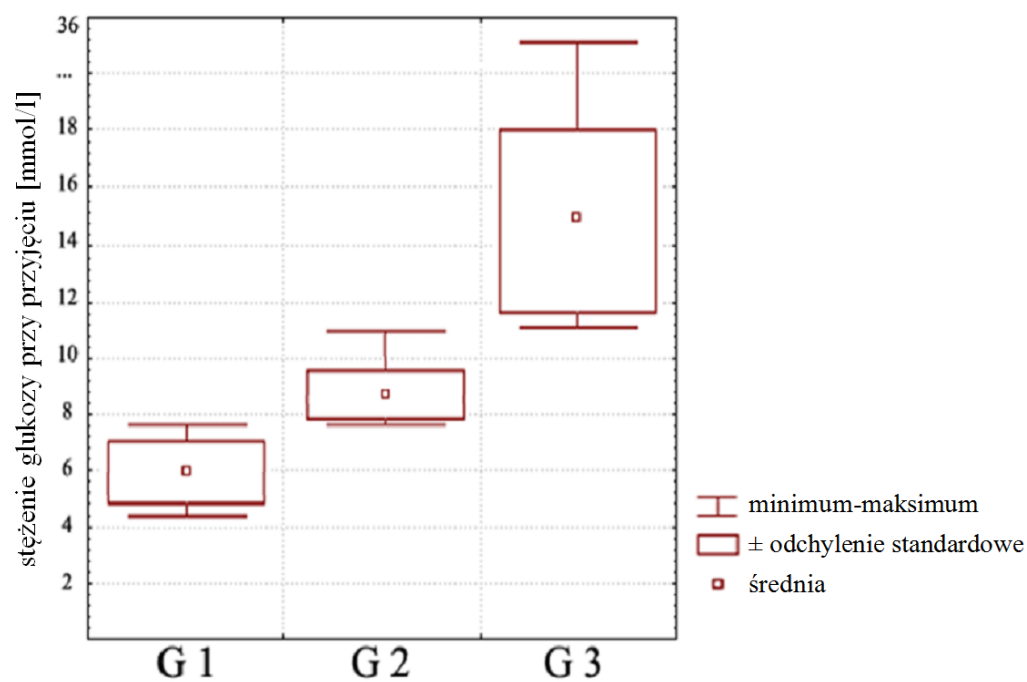


Tabela 21. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

	G1 n=14	G2 n=43	G3 n=47	p
Wiek [lata]	66,4±13,7	67,1±9,4	67,8±8,6	0,975
Płeć żeńska, n (%)	9 (64,3)	20 (46,5)	23 (48,9)	0,499
STEMI, n (%)	10 (71,4)	26 (60,5)	39 (83,0)	0,058
NSTEMI, n (%)	4 (28,6)	17 (39,5)	8 (17,0)	0,058
BMI [kg/m ²] ^d	28,3±4,7	28,1±3,6	29,1±3,9	0,776
Otyłość, n (%) ^d	4 (28,6)	14 (32,6)	19 (43,4)	0,621
Palenie tytoniu, n (%)	4 (28,6)	12 (27,9)	6 (12,8)	0,153
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	13 (92,9)	38 (88,4)	39 (83,0)	0,556
Dyslipidemia, n (%)	5 (35,7)	13 (30,2)	21 (44,7)	0,362
Rozpoznanie cukrzycy przed hospitalizacją z powodu OZW, n (%)	5 (35,7)	24 (55,8)	40 (85,1)	0,0003 ^{b,c}
Rozpoznanie cukrzycy <i>de novo</i> , n (%)	9 (64,3)	19 (44,2)	7 (14,9)	0,0003 ^{a,c}
Rozpoznanie cukrzycy przy wypisie ze szpitala, n (%)	14 (100,0)	43 (100,0)	47 (100,0)	-
Przebyty zawał serca, n (%)	4 (28,6)	12 (27,9)	11 (23,4)	0,863
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	49,4±12,6	49,8±11,4	44,9±11,4	0,108
Długość hospitalizacji [dni]	8,3±2,8	7,8±4,2	9,2±4,5	0,100
Długość hospitalizacji na OIOK [dni]	5,5±3,8	5,5±4,1	5,6±3,6	0,924

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane uzyskane dla 95 osób

Tabela 22. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

	G1 n=14	G2 n=43	G3 n=47	p
Troponina I – max. [ng/ml]	8,8±11,3	8,1±10,7	15,8±16,8	0,0296^b
CPK – max. [U/l]	1727,8±2316,7	1100,1±1234,7	2090,3±2039,3	0,0402^b
CK-MB – max. [U/l]	185,5±178,3	125,8±148,4	225,1±228,0	0,051
eGFR [ml/min/1,73m ²]	69,6±23,7	72,3±22,3	61,3±24,7	0,228
WBC [tys/mm ³]	9,9±2,0	10,2±3,4	11,2±3,6	0,199
Stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	5,9±1,2	8,8±0,9	14,9±3,1	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	6,5±1,8	7,6±2,7	11,2±4,0	<0,0001^{b,c}
Stężenie glukozy w 0 min. OGTT [mmol/l] ^e	5,8±0,9	5,9±0,9	7,6±2,2	0,0088^{b,c}
Stężenie glukozy w 120 min. OGTT [mmol/l] ^e	12,7±1,4	12,8±2,5	12,3±3,1	0,677

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^e – chorzy bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy, u których wykonano OGTT (n=35)

Zdarzenia niepożądane – obserwacja szpitalna

W grupie G3 obserwowano wyższą śmiertelność [0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 6 (12,8%), $p=0,0068$]. U chorych z wyższymi stężeniami glukozy istotnie częściej występował pierwszorzędowy punkt końcowy [0 (0,0%) vs 3 (7,0%) vs 10 (21,3%), $p=0,0188$].

Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania wstrząsu kardiogenego, niewydolności serca, bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, implantacji elektrody endokawitarnej, migotania przedsionków, migotania komór, krwawienia, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, ponownego zawału serca, ponownej angioplastyki, pilnego zabiegu CABG, udaru mózgu / TIA, no-reflow oraz drugorzędowego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami (tab. 23).

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

	G1 n=14	G2 n=43	G3 n=47	p
Zgon, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (12,8)	0,0068^b
Wstrząs kardiogeny, n (%)	0 (0,0)	3 (7,0)	6 (12,8)	0,166
Niewydolność serca, n (%)	4 (28,6)	13 (30,2)	21 (44,7)	0,291
Blok A-V II lub III stopnia, n (%)	1 (7,1)	1 (2,3)	3 (6,4)	0,580
Implantacja elektrody endokawitarnej, n (%)	1 (7,1)	2 (4,6)	6 (12,8)	0,374
Migotanie przedsionków, n (%)	1 (7,1)	5 (11,6)	5 (10,6)	0,885
Migotanie komór, n (%)	0 (0,0)	1 (2,3)	5 (10,6)	0,104
Krwawienie, n (%)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0,410
Przetoczenie KKCz, n (%)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (4,3)	0,564
Ponowny zawał serca, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,449
Ponowna PCI, n (%)	0 (0,0)	1 (2,3)	3 (6,4)	0,350
Pilny zabieg CABG, n (%)	0 (0,0)	4 (9,3)	4 (8,51)	0,296
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
No-reflow, n (%) ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)	0,132
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny, n (%)	0 (0,0)	3 (7,0)	10 (21,3)	0,0188^b
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	5 (35,7)	15 (34,9)	24 (51,1)	0,259

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane dla 82 osób, u których wykonywano PCI

Zdarzenia niepożądane – obserwacja odległa

Wśród pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy (wywiad telefoniczny, n=46, oraz wizyta w poradni, n=52; razem n=98) nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w śmiertelności oraz częstości występowania ponownego zawału serca w obserwacji odległej.

Nie obserwowano także istotnych różnic w częstości występowania udaru mózgu / TIA, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, ponownego PCI, a także CABG po wypisie oraz złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami (dane z wizyty w poradni).

U pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy obserwowano istotnie wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) u chorych z wyższymi stężeniami glukozy [3 (21,4%) vs 7 (16,3%) vs 20 (45,6%), p=0,0175] (tab. 24).

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy

Dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego, n=98	G1 n=14	G2 n=43	G3 n=41	p
Zgon po wypisie ze szpitala, n (%)	3 (21,4)	7 (16,3)	14 (34,1)	0,157
Ponowny zawał serca, n (%)	2 (14,3)	3 (7,0)	7 (17,1)	0,342
Dane uzyskane podczas wizyty w poradni, n=52	G1 n=7	G2 n=25	G3 n=20	p
Ponowna PCI, n (%)	3 (42,9)	7 (28,0)	6 (30,0)	0,750
CABG, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	3 (15,0)	0,235
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	3 (15,0)	0,235
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	2 (28,6)	1 (4,0)	3 (15,0)	0,164
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	2 (28,6)	4 (16,0)	7 (35,0)	0,329
Zgony łącznie (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej), n (%)	G1 n=14	G2 n=43	G3 n=47	p
	3 (21,4)	7 (16,3)	20 (45,6)	0,0175 ^{b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

1.5 Chorzy bez rozpoznania cukrzycy

Charakterystyka kliniczna – obserwacja szpitalna

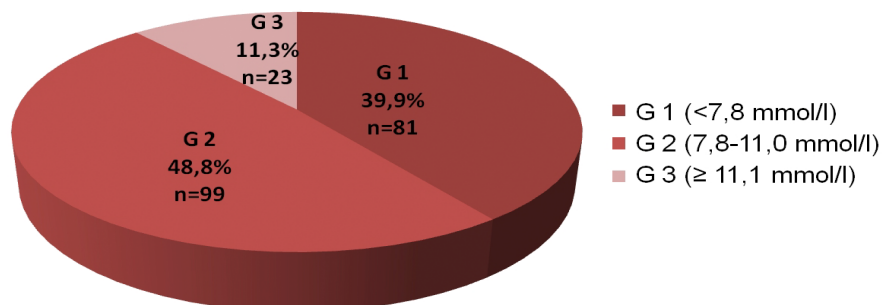
W grupie G1 (stężenie glukozy przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l, tj. <140 mg/dl) było 81 chorych (39,9%), w G2 (stężenie glukozy przy przyjęciu: $7,8$ – $11,0$ mmol/l, tj. 140 – 199 mg/dl) – 99 (48,8%), a w G3 (stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl) – 23 (11,3%) (ryc. 7).

Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio $5,9 \pm 0,7$ mmol/l, $8,9 \pm 0,9$ mmol/l oraz $14,2 \pm 3,0$ mmol/l (wykr. 8).

Wraz z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu pacjenci byli starsi ($59,3 \pm 11,5$ vs $63,9 \pm 11,7$ vs $68,7 \pm 13,1$ lat, $p=0,003$), mieli rzadziej dyslipidemię ($55,6\%$ vs $48,5\%$ vs $26,1\%$, $p=0,0397$). Istotnie częściej stwierdzano u nich STEMI ($75,3\%$ vs $89,9\%$ vs $91,3\%$, $p=0,0173$). Chorzy ci mieli niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca ($51,1 \pm 7,7$ vs $50,6 \pm 9,7$ vs $41,0 \pm 12,4$ %, $p=0,0038$). Nie obserwowano istotnych różnic w płci, wartości BMI, częstości występowania otyłości, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, przebytego zawału serca, długości hospitalizacji oraz hospitalizacji na OIOK (tab. 25).

U chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzono istotnie wyższe maksymalne wartości troponiny I ($10,8 \pm 13,1$ vs $14,2 \pm 15,5$ vs $27,2 \pm 17,9$ ng/ml, $p=0,0296$) i maksymalne wartości CPK ($1670,3 \pm 2185,2$ vs $2228,9 \pm 2773,3$ vs $3970,7 \pm 3864,1$ U/l, $p=0,0402$) oraz obserwowano trend w kierunku wyższych maksymalnych wartości CK-MB ($200,8 \pm 261,8$ vs $237,8 \pm 247,2$ vs $496,6 \pm 490,9$ U/l, $p=0,051$). Analizowane grupy różniły się istotnie pod względem wartości pierwszej glukozy na czczo ($5,3 \pm 0,7$ vs $5,8 \pm 1,0$ vs $6,3 \pm 1,6$ mmol/l, $p<0,0001$) oraz w zakresie poziomu glukozy w 0 minucie OGTT wykonywanego przed wypisem ($4,8 \pm 0,8$ vs $5,1 \pm 0,9$ vs $5,2 \pm 0,8$ mmol/l, $p=0,0088$). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach wskaźnika przesączania kłębuszkowego, leukocytozy oraz w stężeniu glukozy w 120 minucie OGTT pomiędzy grupami (tab. 26).

Rycina 7. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy bez rozpoznania cukrzycy



Wykres 8. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy bez rozpoznania cukrzycy

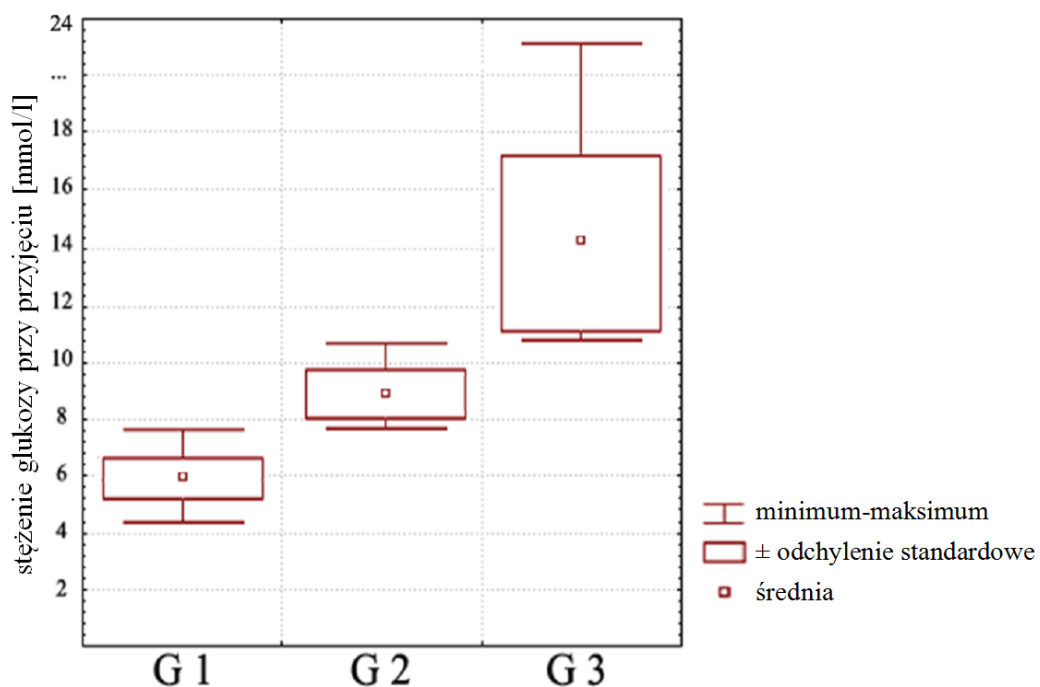


Tabela 25. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy

	G1 n=81	G2 n=99	G3 n=23	p
Wiek [lata]	59,3±11,5	63,9±11,7	68,7±13,1	0,0030^{a,c}
Płeć żeńska, n (%)	13 (16,0)	25 (25,2)	8 (34,8)	0,115
STEMI, n (%)	61 (75,3)	89 (89,9)	21 (91,3)	0,0173^a
NSTEMI, n (%)	20 (24,7)	10 (10,1)	2 (8,7)	0,0173^a
BMI [kg/m ²] ^d	25,9±3,3	27,0±3,8	27,3±2,7	0,124
Otyłość, n (%) ^d	10 (12,3)	17 (17,2)	2 (8,7)	0,457
Palenie tytoniu, n (%)	46 (56,8)	50 (50,5)	9 (39,1)	0,307
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	51 (63,0)	74 (74,7)	14 (60,9)	0,167
Dyslipidemia, n (%)	45 (55,6)	48 (48,5)	6 (26,1)	0,0397^c
Przebyty zawał serca, n (%)	12 (14,8)	20 (20,2)	3 (13,0)	0,539
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	51,1±7,7	50,6±9,7	41,0±12,4	0,0038^{a,b}
Długość hospitalizacji [dni]	7,9±5,8	8,2±4,7	6,3±3,4	0,087
Długość hospitalizacji na OIOK [dni]	4,9±3,3	5,4±4,1	5,6±5,4	0,399

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane uzyskane dla 194 osób

Tabela 26. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy

	G1 n=81	G2 n=99	G3 n=23	p
Troponina I – max. [ng/ml]	10,8±13,1	14,2±15,5	27,2±17,9	0,0296^b
CPK – max. [U/l]	1670,3±2185,2	2228,9±2773,3	3970,7±3864,1	0,0402^b
CK-MB – max. [U/l]	200,8±261,8	237,8±247,2	496,6±490,9	0,051
eGFR [ml/min/1,73m ²]	80,3±24,8	73,1±24,8	63,4±24,7	0,228
WBC [tys/mm ³]	10,4±3,3	10,7±3,4	14,7±4,4	0,199
Stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	5,9±0,7	8,9±0,9	14,2±3,0	<0,0001^{a,b,c}
Stężenie pierwszej glukozy na czczo [mmol/l]	5,3±0,7	5,8±1,0	6,3±1,6	<0,0001^{b,c}
Stężenie glukozy w 0 min. OGTT [mmol/l]	4,8±0,8	5,1±0,9	5,2±0,8	0,0088^{b,c}
Stężenie glukozy w 120 min. OGTT [mmol/l]	6,8±1,7	7,1±2,0	7,8±1,8	0,677

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

Zdarzenia niepożądane – obserwacja szpitalna

U chorych z wyższymi wartościami glikemii śmiertelność w czasie hospitalizacji była istotnie wyższa [1 (1,2%) vs 3 (5,0%) vs 7 (30,4%), $p<0,0001$] i istotnie częściej występował wstrząs kardiogeny [1 (1,2%) vs 3 (3,0%) vs 5 (21,7%), $p<0,0001$], niewydolność serca [12 (14,8%) vs 32 (32,3%) vs 14 (60,9%), $p<0,0001$] oraz blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia [2 (2,5%) vs 5 (5,0%) vs 5 (21,7%), $p=0,0022$]. U chorych tych istotnie częściej implantowano elektrodę endokawitarną [2 (2,5%) vs 5 (5,0%) vs 6 (26,9%), $p=0,0002$], częściej stwierdzano migotanie komór [0 (0,0%) vs 2 (2,0%) vs 2 (8,7%), $p=0,0299$], krwawienie [2 (2,5%) vs 4 (4,0%) vs 4 (17,4%), $p=0,012$] oraz pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy [odpowiednio: 1 (1,2%) vs 6 (6,1%) vs 8 (34,8%), $p<0,0001$, oraz 14 (17,3%) vs 39 (39,4%) vs 15 (65,2%), $p<0,0001$].

Nie obserwowano różnic w częstości występowania migotania przedsionków, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, ponownego zawału serca, ponownej angioplastyki, pilnego zabiegu CABG, udaru mózgu / TIA oraz no-reflow pomiędzy grupami (tab. 27).

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy

	G1 n=81	G2 n=99	G3 n=23	p
Zgon, n (%)	1 (1,2)	5 (5,0)	7 (30,4)	<0,0001^{b,c}
Wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,2)	3 (3,0)	5 (21,7)	<0,0001^{b,c}
Niewydolność serca, n (%)	12 (14,8)	32 (32,3)	14 (60,9)	<0,0001^{a,b,c}
Blok A-V II lub III stopnia, n (%)	2 (2,5)	5 (5,0)	5 (21,7)	0,0022^{b,c}
Implantacja elektrody endokawitarnej, n (%)	2 (2,5)	5 (5,0)	6 (26,9)	0,0002^{b,c}
Migotanie przedsionków, n (%)	3 (3,7)	8 (8,1)	2 (8,7)	0,414
Migotanie komór, n (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (8,7)	0,0299^{b,c}
Krwawienie, n (%)	2 (2,5)	4 (4,0)	4 (17,4)	0,0120^{b,c}
Przetoczenie KKCz, n (%)	2 (2,5)	2 (2,0)	2 (8,7)	0,222
Ponowny zawał serca, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (4,3)	0,176
Ponowna PCI, n (%)	1 (1,2)	3 (3,0)	1 (4,3)	0,600
Pilny zabieg CABG, n (%)	5 (6,7)	4 (4,0)	1 (4,3)	0,798
Udar mózgu / TIA, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,486
No-reflow, n (%) ^d	1 (1,5)	2 (2,2)	2 (10,0)	0,113
Zgon i/lub wstrząs kardiogeny, n (%)	1 (1,2)	6 (6,1)	8 (34,8)	<0,0001^{b,c}
Migotanie przedsionków i/lub blok A-V II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	14 (17,3)	39 (39,4)	15 (65,2)	<0,0001^{b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3;

^d – dane dla 178 osób, u których wykonywano PCI

Zdarzenia niepożądane – obserwacja odległa

Wśród pacjentów bez rozpoznania cukrzycy w obserwacji odległej (wywiad telefoniczny, n=63, oraz wizyta w poradni, n=127; razem n=190) śmiertelność po wypisie ze szpitala była istotnie wyższa u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu [13 (16,2%) vs 22 (23,4%) vs 7 (43,7%), p=0,0488]. Częściej u tych chorych występował także ponowny zawał serca [7 (8,7%) vs 14 (14,9%) vs 7 (43,7%), p=0,0015].

Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania udaru mózgu / TIA, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji oraz ponownego PCI, a także CABG oraz złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami (dane z wizyty w poradni).

Wśród pacjentów bez rozpoznania cukrzycy obserwowano istotnie wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) w grupach z wyższymi poziomami glukozy (17,3% vs 27,3% vs 60,9%, p=0,0002) (tab. 28).

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy bez rozpoznania cukrzycy

Dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego, n=190	G1 n=80	G2 n=94	G3 n=16	p
Zgon po wypisie ze szpitala, n (%)	13 (16,2)	22 (23,4)	7 (43,7)	0,0488^c
Ponowny zawał serca, n (%)	7 (8,7)	14 (14,9)	7 (43,7)	0,0015^{b,c}
Dane z wizyty w poradni, n=127	G1 n=55	G2 n=61	G3 n=11	p
Ponowna PCI, n (%)	13 (32,6)	11 (18,0)	2 (18,2)	0,742
CABG, n (%)	6 (10,9)	5 (8,2)	1 (9,0)	0,883
Udar mózgu / TIA, n (%)	1 (1,8)	4 (6,6)	0 (0,0)	0,269
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	2 (3,6)	2 (3,3)	1 (9,1)	0,652
Zawał serca i/lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji i/lub udar mózgu / TIA, n (%)	5 (9,1)	12 (19,7)	3 (27,3)	0,156
Zgony łącznie (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej), n (%)	G1 n=81	G2 n=99	G3 n=23	p
	14 (17,3)	27 (27,3)	14 (60,9)	0,0002^{b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

1.6 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a stężenie glukozy przy przyjęciu – obserwacja szpitalna i odległa

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej – obserwacja szpitalna

Dane dotyczące częstości występowania cukrzycy przed hospitalizacją, cukrzycy *de novo* po wykonaniu OGTT przed wypisem ze szpitala oraz częstości występowania cukrzycy ogółem (rozpoznanej przed hospitalizacją oraz *de novo*) w całej badanej grupie, w grupach ze STEMI, NSTEMI i z rozpoznaniem cukrzycy w czasie hospitalizacji w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu przedstawiono w tabeli 2, tabeli 13, tabeli 17, tabeli 21 i na wykresie 9.

Spośród wszystkich chorych bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, po wykonaniu OGTT przed wypisem (n=225), cukrzycę *de novo* stwierdzono u 35 osób (15,6%), IFG u 15 pacjentów (6,7%), IGT u 62 pacjentów (27,6%). U tych chorych wraz z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzano istotnie częstsze występowanie cukrzycy *de novo* [9 (10,1%) vs 19 (16,8%) vs 7 (30,4%), p=0,0493]. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania IFG, IGT oraz stanów przedcukrzycowych ocenianych łącznie, tj. IFG lub IGT, pomiędzy grupami.

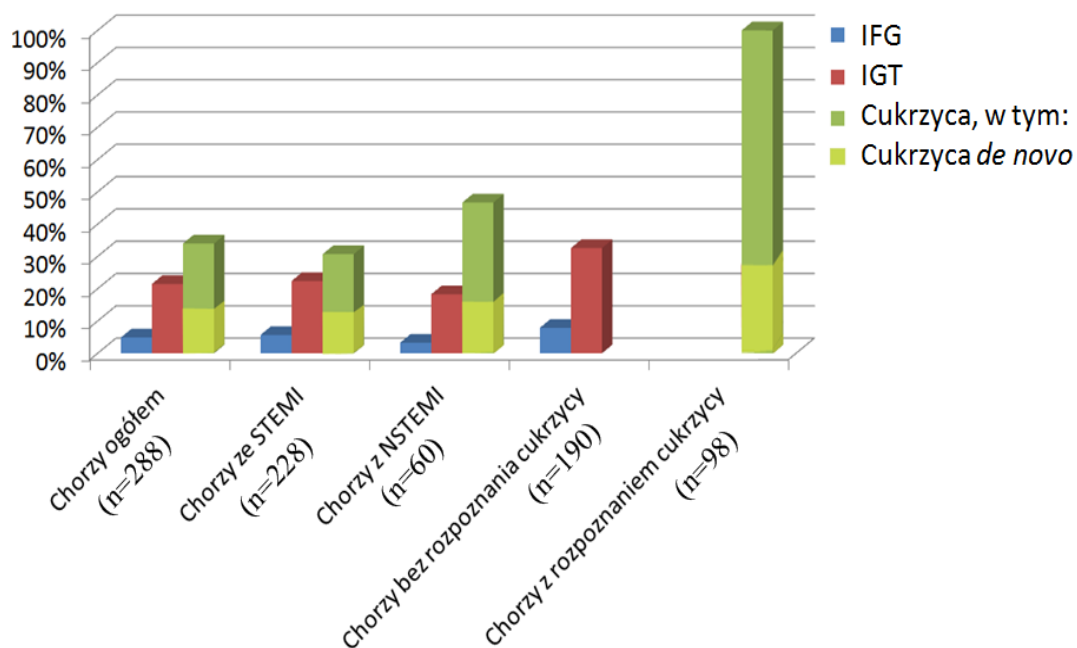
Spośród pacjentów ze STEMI bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, po wykonaniu OGTT przed wypisem (n=185), cukrzycę *de novo* stwierdzono u 27 osób (14,6%), IFG u 13 pacjentów (7,0%), IGT u 51 pacjentów (27,6%). U tych chorych nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania cukrzycy *de novo*, IFG, IGT oraz stanów przedcukrzycowych ocenianych łącznie, tj. IFG lub IGT, pomiędzy grupami.

Spośród pacjentów z NSTEMI bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, po wykonaniu OGTT przed wypisem (n=40), cukrzycę *de novo* stwierdzono u 8 osób (20,0%), IFG u 2 pacjentów (5,0%), IGT u 11 pacjentów (27,5%). U tych chorych wraz z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzano istotnie częstsze występowanie cukrzycy *de novo* [1 (4,8%) vs 6 (37,5%) vs 1 (33,3%), p=0,0302]. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania IFG, IGT oraz stanów przedcukrzycowych ocenianych łącznie, tj. IFG lub IGT, pomiędzy grupami.

Wśród chorych, u których po wykonaniu OGTT w szpitalu wykluczono rozpoznanie cukrzycy, wraz z wyższymi wartościami glukozy przy przyjęciu stwierdzono istotnie częstsze występowanie IGT [20 (25,0%) vs 33 (35,1%) vs

9 (56,2%), $p=0,0399$]. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania IFG oraz stanów przedcukrzycowych ocenianych łącznie, tj. IFG lub IGT, pomiędzy grupami (tab. 29).

Wykres 9. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w obserwacji szpitalnej



**Tabela 29. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w obserwacji szpitalnej
(chorzy, u których wykonano OGTT, n=225)**

Chorzy ogółem	G1 n=89	G2 n=113	G3 n=23	p
IFG, n (%)	9 (10,1)	6 (5,3)	0 (0,0)	0,082
IGT, n (%)	20 (22,5)	33 (29,2)	9 (39,1)	0,241
IFG lub IGT, n (%)	29 (32,6)	39 (34,5)	9 (39,1)	0,837
Cukrzyca <i>de novo</i> , n (%)	9 (10,1)	19 (16,8)	7 (30,4)	0,0493^c
Chorzy z rozpoznaniem STEMI	G1 n=68	G2 n=97	G3 n=20	p
IFG, n (%)	8 (11,8)	5 (5,2)	0 (0,0)	0,065
IGT, n (%)	14 (20,6)	30 (30,9)	7 (35,0)	0,244
IFG lub IGT, n (%)	22 (32,4)	35 (36,1)	7 (35,0)	0,883
Cukrzyca <i>de novo</i> , n (%)	8 (11,8)	13 (13,4)	6 (30,0)	0,113
Chorzy z rozpoznaniem NSTEMI	G1 n=21	G2 n=16	G3 n=3	p
IFG, n (%)	1 (4,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,836
IGT, n (%)	6 (28,6)	3 (18,8)	2 (66,7)	0,231
IFG lub IGT, n (%)	7 (33,3)	4 (25,0)	2 (66,7)	0,366
Cukrzyca <i>de novo</i> , n (%)	1 (4,8)	6 (37,5)	1 (33,3)	0,0302^a
Chorzy bez rozpoznania cukrzycy	G1 n=80	G2 n=94	G3 n=16	p
IFG, n (%)	9 (11,2)	6 (6,4)	0 (0,0)	0,131
IGT, n (%)	20 (25,0)	33 (35,1)	9 (56,2)	0,0399^c
IFG lub IGT, n (%)	29 (36,2)	39 (41,5)	9 (56,2)	0,319

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

Nowe przypadki cukrzycy – obserwacja odległa

W obserwacji odległej było 190 chorych bez rozpoznania cukrzycy. Po okresie czteroletniej obserwacji stwierdzono częstsze występowanie nowych przypadków cukrzycy u pacjentów, którzy mieli wyższe wartości glukozy przy przyjęciu. Zależność ta była istotna statystycznie dla całej grupy [4 (5,0%) vs 7 (7,4%) vs 4 (25,0%), $p=0,0249$] oraz dla chorych z NSTEMI [2 (10,0%) vs 1 (10,0%) vs 2 (100%), $p=0,0031$] (dane z wywiadu telefonicznego, $n=63$, oraz wizyty w poradni, $n=127$) (wykr. 10, tab. 30).

Podobną zależność stwierdzono dla całej grupy [2 (3,6%) vs 7 (11,5%) vs 3 (27,3%), $p=0,0378$] oraz dla chorych ze STEMI [0 (0,0%) vs 6 (11,1%) vs 2 (20,0%), $p=0,0138$] (dane z wizyty w poradni) (wykr. 10, tab. 31).

Stwierdzono istotnie wyższe średnie stężenie glukozy przy przyjęciu u chorych z cukrzycą wśród wszystkich badanych chorych ($11,2 \pm 4,6$ vs $8,1 \pm 2,8$ mmol/l, $p<0,0001$), u chorych ze STEMI ($11,3 \pm 4,5$ vs $7,9 \pm 2,3$ mmol/l, $p<0,0001$) oraz chorych z NSTEMI ($9,5 \pm 2,2$ vs $7,3 \pm 3,5$ mmol/l, $p=0,0058$) w porównaniu do pacjentów bez rozpoznania cukrzycy w wymienionych podgrupach.

W obserwacji odległej chorych bez rozpoznania cukrzycy u tych pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca, stwierdzono istotnie wyższe średnie wartości glukozy przy przyjęciu wśród wszystkich badanych ($9,4 \pm 4,3$ vs $7,7 \pm 2,3$ mmol/l, $p=0,0125$) oraz w podgrupie z NSTEMI ($11,2 \pm 7,2$ vs $6,6 \pm 1,8$ mmol/l, $p=0,005$) (w porównaniu do odpowiednich grup, w których nie stwierdzono cukrzycy w okresie czteroletniej obserwacji; dane z wywiadu telefonicznego oraz wizyty w poradni).

Wśród wszystkich chorych bez rozpoznania cukrzycy, a także w podgrupach ze STEMI oraz NSTEMI, nie stwierdzono istotnych różnic w średnich wartościach glukozy pomiędzy pacjentami, u których w obserwacji odległej rozwinęła się cukrzyca, a chorymi, u których nie stwierdzono cukrzycy w okresie czteroletniej obserwacji (dane z wizyty w poradni) (tab. 32).

Na podstawie oceny modelu regresji logistycznej stwierdzono, że stężenie glukozy przy przyjęciu do szpitala jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej z jednostkowym ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,25, 95% CI 1,03–1,52, $p=0,02$.

Nie stwierdzono, aby obecność choroby trójnaczyniowej (OR=0,30, 95% CI 0,03–3,06, $p=0,30$), otyłość (OR 0,38, 95% CI 0,04–3,86, $p=0,41$), rozpoznanie STEMI (OR=0,39, 95% CI 0,05–3,18, $p=0,37$), dyslipidemia (OR=0,58, 95% CI 0,15–2,21, $p=0,42$), wiek w dniu zawału (OR=0,91, 95% CI 0,93–1,05, $p=0,74$), zawał serca ściany przedniej (OR=1,29, 95% CI 0,34–4,94, $p=0,71$), przebyty zawał w wywiadzie (OR=2,1, 95% CI 0,45–9,9, $p=0,34$), nadciśnienie tętnicze (OR 6,37, 95% CI 0,59–68,49, $p=0,12$) były niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej (wykr. 11).

Wykres 10. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej

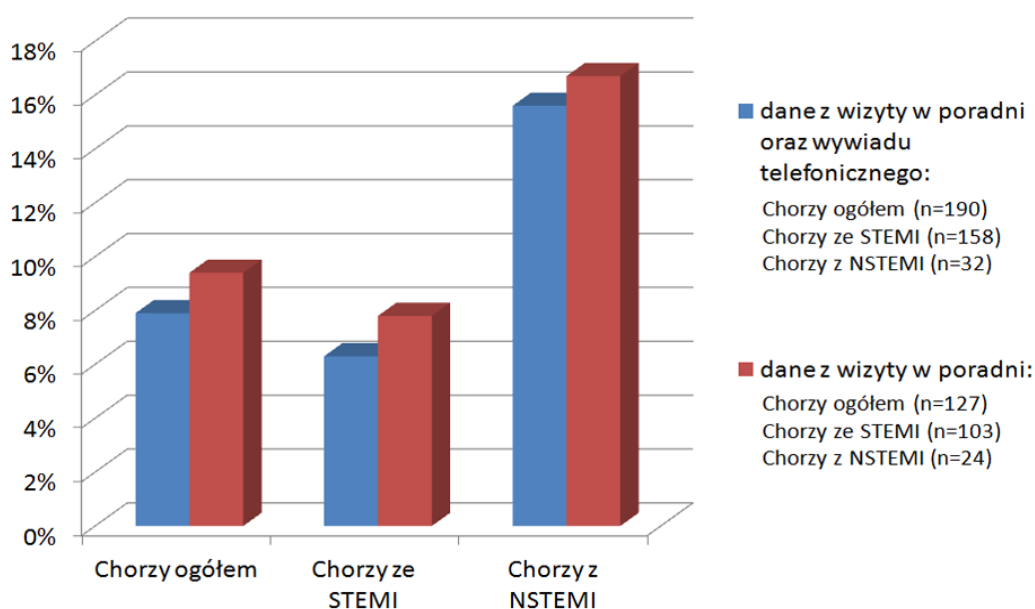


Tabela 30. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej
(dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego; n=190)

Chorzy bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=80	G2 n=94	G3 n=16	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	4 (5,0)	7 (7,4)	4 (25,0)	0,0249 ^{b,c}
Chorzy ze STEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=60	G2 n=84	G3 n=14	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	2 (3,3)	6 (7,1)	2 (14,3)	0,287
Chorzy z NSTEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=20	G2 n=10	G3 n=2	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	2 (10,0)	1 (10,0)	2 (100,0)	0,0031 ^{b,c}

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

Tabela 31. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej
(dane z wizyty w poradni; n=127)

Chorzy bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=55	G2 n=61	G3 n=11	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	2 (3,6)	7 (11,5)	3 (27,3)	0,0378 ^c
Chorzy ze STEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=39	G2 n=54	G3 n=10	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	0 (0,0)	6 (11,1)	2 (20,0)	0,0138 ^{a,c}
Chorzy z NSTEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=16	G2 n=7	G3 n=1	p
Nowe przypadki cukrzycy po wypisie ze szpitala, n (%)	2 (12,5)	1 (14,3)	1 (100,0)	0,0732

^a – p<0,05 dla G1 vs G2, ^b – p<0,05 dla G2 vs G3, ^c – p<0,05 dla G1 vs G3

Tabela 32. Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu a nowe przypadki cukrzycy w czasie hospitalizacji oraz w obserwacji odległej – chorzy bez rozpoznania cukrzycy przy wypisie

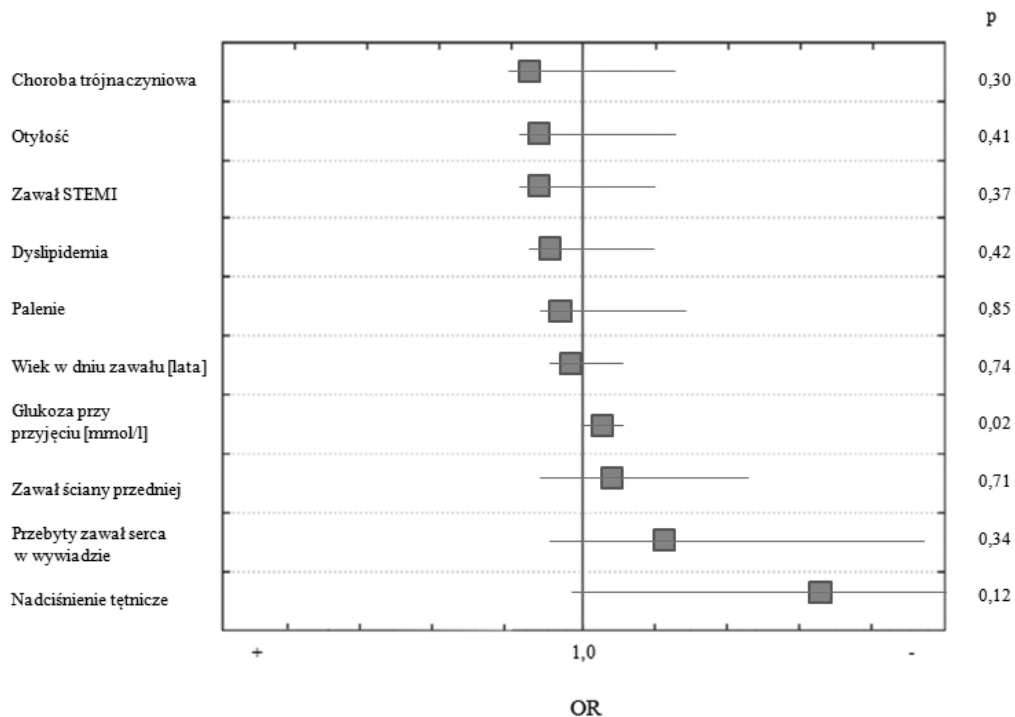
	Nowe przypadki cukrzycy	Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l]	p
Cukrzyca <i>de novo</i> w czasie hospitalizacji – cała grupa	Tak, n=104 (33,9%)	11,2±4,6	<0,0001
	Nie, n=203 (66,1%)	8,1±2,8	
Cukrzyca <i>de novo</i> w czasie hospitalizacji – chorzy ze STEMI	Tak, n=70 (30,7%)	11,3±4,5	<0,0001
	Nie, n=158 (69,3%)	7,9±2,3	
Cukrzyca <i>de novo</i> w czasie hospitalizacji – chorzy z NSTEMI	Tak, n=28 (46,7%)	9,5±2,2	0,0058
	Nie, n=32 (53,3%)	7,3±3,5	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – cała grupa ^a	Tak, n=15 (7,9%)	9,4±4,3	0,0125
	Nie, n=175 (92,1%)	7,7±2,3	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – cała grupa ^b	Tak, n=12 (18,5%)	8,8±2,5	0,106
	Nie, n=115 (81,5%)	7,7±2,2	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – chorzy ze STEMI ^a	Tak, n=10 (6,3%)	8,5±1,8	0,439
	Nie, n=148 (93,7%)	7,9±2,4	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – chorzy ze STEMI ^b	Tak, n=8 (7,8%)	9,1±1,6	0,135
	Nie, n=95 (92,2%)	7,9±2,2	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – chorzy z NSTEMI ^a	Tak, n=5 (18,5%)	11,2±7,2	0,0050
	Nie, n=27 (81,5%)	6,6±1,8	
Nowe przypadki cukrzycy w obserwacji odległej – chorzy z NSTEMI ^b	Tak, n=4 (16,7%)	8,4±4,1	0,138
	Nie, n=20 (83,5%)	6,5±1,8	

^a – dane pacjentów z wizyty w poradni oraz wywiadu telefonicznego;

^b – dane pacjentów z poradni

Wykres 11. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej

Dla podsumowania wyników regresji logistycznej na wykresie (forest plot) przedstawiono iloraz szans (OR), 95% przedział ufności (95% CI) oraz istotność statystyczną (p).



Stany przedcukrzycowe – obserwacja odległa

Wśród wszystkich chorych bez rozpoznania cukrzycy, a także w podgrupach ze STEMI i NSTEMI, w obserwacji odległej nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania IFG, IGT oraz IFG lub IGT ocenianych łącznie pomiędzy zdefiniowanymi uprzednio grupami w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu (wykr. 12, tab. 33).

Wykres 12. Występowanie stanów przedcukrzycowych w obserwacji odległej u chorych bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji (dane z wizyty w poradni)

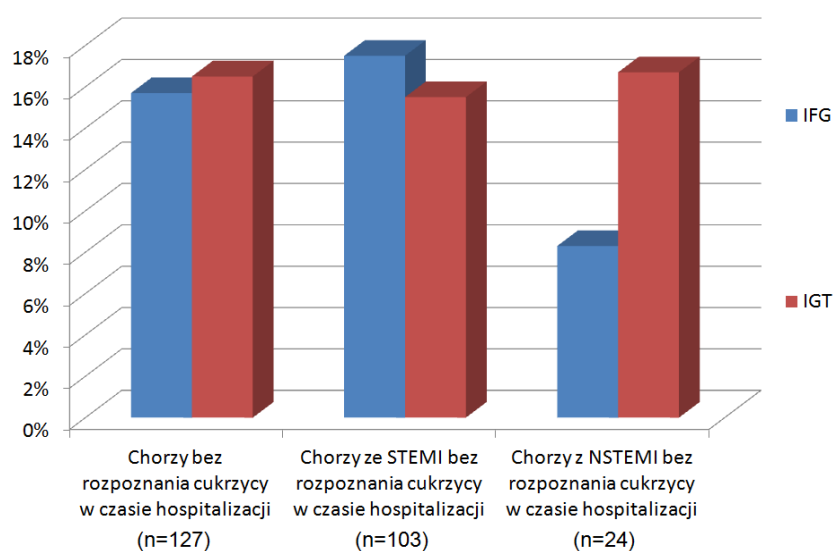


Tabela 33. Występowanie stanów przedcukrzycowych w obserwacji odległej u chorych bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji (dane z wizyty w poradni; n=127)

Wszyscy chorzy bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=55	G2 n=61	G3 n=11	p
IFG, n (%)	5 (9,1)	12 (19,7)	3 (27,3)	0,156
IGT, n (%)	9 (16,4)	11 (18,0)	1 (9,1)	0,737
IFG lub IGT, n (%)	14 (25,4)	23 (37,7)	4 (36,4)	0,349
Chorzy ze STEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=39	G2 n=54	G3 n=10	p
IFG, n (%)	4 (10,3)	11 (20,4)	3 (30,0)	0,241
IGT, n (%)	6 (15,4)	10 (18,5)	0 (0,0)	0,155
IFG lub IGT, n (%)	10 (25,6)	21 (38,9)	3 (30,0)	0,394
Chorzy z NSTEMI bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji	G1 n=16	G2 n=7	G3 n=1	p
IFG, n (%)	1 (6,2)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,761
IGT, n (%)	3 (18,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,801
IFG lub IGT, n (%)	4 (25,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,733

1.7 Ocena aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala

U pacjentów z OZW, którzy odbyli wizytę w Poradni Przyklinicznej, oceniono stosowanie się do interwencji mających na celu redukcję modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Analizie poddano stopień aktywności fizycznej, częstość spożycia ryb, warzyw i owoców, użycia oliwy z oliwek. Ocenie poddano ponadto znaczenie dla chorych zdrowej diety jako elementu leczenia. Oszacowano także odsetek pacjentów, którzy zostali pouczeni o konieczności stosowania zdrowej diety, palili tytoń oraz byli otyli. Podczas wizyty jedynie 158 pacjentów (88,3%) potwierdziło, że zostali uprzednio pouczeni o konieczności stosowania tzw. zdrowej diety i wiedzą na czym ta dieta polega, 164 chorych (91,6%) potwierdziło, że dieta jest ważnym elementem ich leczenia, 118 osób (65,9%) starało się stosować do zaleceń dietetycznych zdrowego żywienia, 76 (42,4%) starało się unikać węglowodanów prostych w diecie, 130 (72,6%) ograniczało spożycie tłuszczów zwierzęcych, 16 pacjentów (8,9%) spożywało ryby więcej niż dwa razy w tygodniu, 35 (19,5%) spożywało owoce częściej niż raz dziennie, 10 (5,6%) spożywało surowe warzywa więcej niż raz dziennie, 5 (2,8%) spożywało gotowane warzywa więcej niż raz dziennie, a 23 chorych (12,9%) używało regularnie oliwy z oliwek. Pełne dane dotyczące nawyków żywieniowych przedstawiono w tabeli 34.

Podczas wizyty w poradni otyłość stwierdzono u 56 chorych (31,3%), a 37 osób (20,7%) nadal paliło tytoń (tab. 9).

Analiza danych dotyczących aktywności fizycznej wykazała, że w cztery lata po przebyciu zawału serca 121 chorych (67,6%) nie wykonuje żadnej pracy zawodowej, 64 osoby (35,8%) przeważającą część wolnego czasu spędzają bez większej aktywności fizycznej, a tylko 1 pacjent (0,6%) realizuje regularny program intensywnej aktywności fizycznej. Pełne dane dotyczące aktywności fizycznej przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 34. Zwyczaje żywieniowe u chorych po przebyciu OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179)

Czy dotychczas zostałeś pouczony przez lekarza/pielęgniarkę/dietetyka o konieczności stosowania tzw. zdrowej diety i wiesz, na czym ta dieta ma polegać	
Tak, n (%)	158 (88,3)
Nie, n (%)	21 (11,7)
Czy uważasz, że dieta jest ważnym elementem twojego leczenia	
Tak, n (%)	164 (91,6)
Nie, n (%)	3 (1,7)
Nie mam zdania, n (%)	12 (6,7)
Czy spożywając posiłki, starasz się stosować do zaleceń dietetycznych zdrowego żywienia	
Tak, n (%)	118 (65,9)
Nie, n (%)	11 (6,1)
Trudno powiedzieć, n (%)	50 (28,0)
Czy unikasz w diecie cukrów prostych (słodycze, ciasta, słodzenie kawy, herbaty)	
Tak, n (%)	76 (42,4)
Nie, n (%)	36 (20,1)
Bywa różnie, n (%)	67 (37,4)
Czy starasz się ograniczyć spożycie tłuszczu, zwłaszcza zwierzęcego, w swojej diecie (tłuste mięsa, tłuste wędliny, smalec)	
Tak, n (%)	130 (72,6)
Nie, n (%)	12 (6,7)
Bywa różnie, n (%)	37 (20,7)

Tabela 34. Zwyczaje żywieniowe u chorych po przebyciu OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179) (ciąg dalszy)

Jak często spożywasz ryby	
Więcej niż dwa razy w tygodniu, n (%)	16 (8,9)
2 razy w tygodniu, n (%)	31 (17,3)
1 raz w tygodniu, n (%)	100 (55,9)
Nigdy / prawie nigdy, n (%)	32 (17,9)
Jak często spożywasz owoce	
Więcej niż raz dziennie, n (%)	35 (19,5)
1 raz dziennie, n (%)	86 (48,0)
2–3 razy w tygodniu, n (%)	43 (24,0)
Nigdy / prawie nigdy, n (%)	15 (8,5)
Jak często spożywasz surowe warzywa (w tym surówki)	
Więcej niż raz dziennie, n (%)	10 (5,6)
1 raz dziennie, n (%)	63 (35,2)
2–3 razy w tygodniu, n (%)	76 (42,4)
Nigdy / prawie nigdy, n (%)	30 (16,8)
Jak często spożywasz gotowane warzywa	
Więcej niż raz dziennie, n (%)	5 (2,8)
1 raz dziennie, n (%)	77 (43,0)
2–3 razy w tygodniu, n (%)	78 (43,6)
Nigdy / prawie nigdy, n (%)	19 (10,6)
Gdy potrzebujesz użyć tłuszczu, jak często wybierasz oliwę z oliwek	
Regularnie, n (%)	23 (12,9)
Często, n (%)	31 (17,3)
Czasami, n (%)	50 (27,9)
Nigdy, n (%)	75 (41,9)

Tabela 35. Aktywność fizyczna u chorych po przebyciu OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179)

Aktywność zawodowa	
Nie wykonuję żadnej pracy zawodowej, n (%)	121 (67,6)
Spędzam większość dnia siedząc albo stojąc. Kiedy jestem w pracy, robię takie rzeczy jak: pisanie, rozmowa przez telefon, składanie małych części albo obsługa maszyny, która wymaga bardzo niewielkiego wysiłku fizycznego. Jeśli prowadzę samochód w pracy, nie podnoszę ani nie przenoszę niczego przez dłużej niż kilka minut dziennie, n (%)	30 (16,8)
Spędzam większość dnia chodząc lub używając rąk do czynności, które wymagają umiarkowanego wysiłku fizycznego. Będąc w pracy, wykonuję takie czynności jak: dostarczanie poczty, patrołowanie terenu jako ochroniarz, czynności mechaniczne przy samochodach lub dużych maszynach, malowanie domów, obsługa maszyn, która wymaga ode mnie umiarkowanego wysiłku. Jeśli prowadziłem samochód lub obsługiwałem podnośnik, moja praca wymagała częstego podnoszenia i przenoszenia rzeczy, n (%)	25 (14,0)
Spędzam większość mojego czasu podnosząc lub przenosząc ciężkie przedmioty. Kiedy jestem w pracy, wykonuję takie czynności jak: układanie lub inwentaryzacja towarów, lub wykonuję pracę taką, jak budowlaniec (murarz) budujący domy lub ogrodnik wykonujący większość czynności bez użycia sprzętu mechanicznego, n (%)	3 (1,6)
Spędzam większość dnia wykonując ciężką pracę fizyczną. Będąc w pracy, wykonuję takie czynności jak: kopanie lub rąbanie z użyciem ciężkich narzędzi, przenoszenie ciężkich ładunków (jak np. duże cegły – pustaki). Jeśli obsługiwałem samochód lub inne maszyny, moja praca wymagała również bardzo dużego wysiłku fizycznego przez większą część dnia z tylko krótkimi przerwami, n (%)	0 (0,0)

Tabela 35. Aktywność fizyczna u chorych po OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179) (ciąg dalszy)

Aktywność fizyczna w czasie wolnym od pracy	
Większość mojego wolnego czasu spędzam bez większej aktywności fizycznej. Robię głównie takie rzeczy jak: oglądanie telewizji, czytanie, granie w karty. Jeśli robię coś innego, to są to raczej lekkie zajęcia w domu czy w ogrodzie albo łatwe gry, takie jak kometka. Tylko okazynie, nie częściej jak 1–2 razy w miesiącu, robię rzeczy wymagające większej aktywności, jak gra w tenisa, bieganie czy cięższe prace w ogrodzie, n (%)	64 (35,8)
W dni robocze kiedy powracałem do domu robiłem niewiele aktywnych rzeczy, ale przez większość weekendów wychodziłem na zewnątrz, aby poćwiczyć: więcej spacerując lub grając rekreacyjnie w piłkę, lub pracując intensywniej w ogródku, n (%)	69 (38,5)
Średnio 3 razy w tygodniu angażuję się w umiarkowaną aktywność fizyczną, taką jak szybsze spacery, wolne bieganie, pływanie czy jazda na rowerze przez co najmniej 15–20 minut, lub spędzam co najmniej 45 minut, wykonując takie czynności jak: mycie okien, sprzątanie w domu, odkurzanie lub gra w debła (tenis) czy koszykówkę, n (%)	38 (21,2)
W wolnym czasie angażowałem się w regularne programy aktywności fizycznej obejmujące intensywne ćwiczenia przynajmniej 3 razy w tygodniu. Przykładem intensywnej aktywności fizycznej są: bieganie, szybka jazda na rowerze przez co najmniej 30 minut, ciężka praca w ogródku przez co najmniej jedną godzinę, aktywne sporty – jak piłka ręczna czy tenis – uprawiane przez godzinę lub więcej, n (%)	7 (3,9)
W wolnym czasie angażowałem się w regularny program intensywnej aktywności fizycznej – jak opisane w punkcie powyżej – ale czynności te wykonywałem praktycznie codziennie – minimum 5 razy w tygodniu, n (%)	1 (0,6)

V. DYSKUSJA

1.1 Charakterystyka kliniczna pacjentów z OZW i hiperglikemią ostrej fazy

Dotychczas opublikowano szereg badań wskazujących, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej (IFG, IGT, cukrzyca, ostra hiperglikemia) są często obserwowane u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, a ich obecność wpływa niekorzystnie na rokowanie (3, 7, 11, 33, 36, 112). Szczególnym stanem występującym u pacjentów z OZW jest ostra hiperglikemia. Zagadnienie to nadal wymaga wnikliwej analizy, ponieważ większość badań opublikowano przed wdrożeniem technik inwazyjnego leczenia OZW lub przed publikacją aktualnej definicji OZW z podziałem na poszczególne postaci kliniczne (STEMI, NSTEMI, UA). Ponadto ocena rokowania odległego w większości obserwacji dotyczy okresu dwuletniego lub krótszego.

W badaniu własnym dokonano szczegółowej analizy związku poziomu glukozy przy przyjęciu z rokowaniem u pacjentów z OZW w zależności od klinicznej postaci OZW (STEMI i NSTEMI) oraz od obecności lub braku rozpoznania cukrzycy. Badanych podzielono na trzy grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu. Powyższy podział wynika z postawionego celu, tzn. próby oceny zależności między wzrostem poziomu glukozy a charakterystyką kliniczną oraz częstością występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W grupie 307 pacjentów u 95 badanych (30,9%) stężenie glukozy przy przyjęciu było niższe niż 7,8 mmol/l (140 mg/dl), u 142 badanych (46,2%) mieściło się w zakresie 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl), a 70 chorych (22,9%) miało stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl).

Za częste występowanie hiperglikemii u pacjentów z OZW odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów. W ostrej fazie zawału serca bodziec stresowy (hipoksja, hipotonia, miejscowe uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, ból, strach) wyzwała reakcję ukierunkowaną na krótkoterminową optymalizację czynności układu sercowo-naczyniowego (55). Dochodzi do zmian hormonalnych prowadzących do nasilonej glikogenolizy i glukoneogenezy wątrobowej, upośledzenia wydzielania insuliny przez komórki trzustkowe, zwiększenia insulinooporności oraz zmniejszenia zużycia glukozy na obwodzie, co skutkuje wzrostem stężenia glukozy we krwi (56).

Upośledzone wydzielanie insuliny oraz insulinooporność mają udział w zmniejszonym wychwycie glukozy przez komórki mięśnia sercowego, nasilając przez to proces uszkodzenia kardiomiocytów towarzyszący niedokrwieniu (57). W świetle przedstawionego patomechanizmu występowanie oraz poziom ostrej hiperglikemii, odzwierciedlając skalę reakcji stresowej organizmu oraz ukazując stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, są proporcjonalne do ciężkości zawału serca (32, 58).

U podłoża ostrej hiperglikemii obserwowanej w ostrej fazie zawału mogą leżeć uprzednio istniejące, nierozpoznane zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Upośledzona funkcja wydzielnicza komórek beta trzustki czy hiperinsulinemia, mające w warunkach braku obciążenia organizmu charakter subtelny, kompensowany i bezobjawowy, w sytuacji ciężkiej reakcji stresowej, wobec braku możliwości wyrównania nasilonych zmian hormonalnych, prowadzą do powstania hiperglikemii. Podobny mechanizm powstawania ostrej hiperglikemii ma miejsce u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą. W wyniku burzy hormonalnej towarzyszącej uszkodzeniu kardiomiocytów podczas niedokrwienia dochodzi do nasilenia upośledzenia endogennych mechanizmów wyrównania glikemii.

W badaniu własnym stwierdzono, że pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu byli starsi (różnica statystyczna dla wszystkich chorych, podgrupy ze STEMI i bez rozpoznania cukrzycy), wraz ze wzrostem poziomu glukozy stwierdzano większy odsetek kobiet (różnica istotna statystycznie dla wszystkich chorych i podgrupy ze STEMI), częstsze występowanie otyłości (różnica istotna statystycznie dla wszystkich chorych i podgrupy ze STEMI) oraz cukrzycy (różnica istotna statystycznie dla wszystkich chorych, podgrupy ze STEMI oraz NSTEMI). Podobne wyniki uzyskali badacze szwajcarscy, analizując dane pochodzące z rejestru AMIS Plus, obejmującego 2786 chorych z OZW (z czego 54,5% stanowili pacjenci ze STEMI) (142). Po podziale chorych na trzy grupy w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu, podobnie jak w badaniu własnym, zaobserwowali, że wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu rosła średnia wieku (65 ± 13 vs 67 ± 13 vs 69 ± 13 lat, $p=0,001$), stwierdzano większy odsetek kobiet (23,6% vs 28,8% vs 30%, $p=0,001$), częstsze występowanie otyłości (16,9% vs 21,9% vs 27,2%, $p<0,001$) oraz cukrzycy (8,8% vs 19,2% vs 65,9%, $p<0,001$) (142). W Krakowskim Rejestrze OZW obejmującym 607 pacjentów ze STEMI oraz NSTEMI chorzy z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu byli również starsi

(osoby w wieku >75 lat stanowiły 48,5% grupy z wartościami glikemii przy przyjęciu przekraczającymi 11,0 mmol/l). W grupach z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzano także większy odsetek kobiet (przekraczający 60% w grupie z poziomem glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l) oraz częstsze występowanie cukrzycy (osiągające 74,2% w grupie z glikemią $\geq 11,1$ mmol/l) (54).

W badaniu własnym stwierdzono, że pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu mają niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (różnica statystyczna dla wszystkich chorych, podgrupy ze STEMI oraz NSTEMI). Podobnie Monteiro i wsp. w swojej pracy obejmującej 1149 pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW wykazali silny związek między wyższym stężeniem glukozy przy przyjęciu a klirensiem kreatyniny, obserwując stopniowy spadek wartości klirensu wraz ze wzrostem poziomu glukozy (67 vs 67 vs 63 vs 58 ml/min, $p < 0,001$, odpowiednio dla grup chorych ze stężeniami glukozy przy przyjęciu $< 5,77$ mmol/l; 5,77–7,0 mmol/l, tj. 104–126 mg/dl; 7,0–9,22 mmol/l, tj. 126–166 mg/dl; $\geq 9,22$ mmol/l) (143).

W analizie własnej stwierdzono, że pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu mają wyższe wartości leukocytozy (różnica istotna statystycznie dla wszystkich chorych i podgrupy ze STEMI). Jest to szczególnie istotne, ponieważ nasilony proces zapalny wpływa na niekorzystne rokowanie u pacjentów z zawałem serca. Dotychczas udowodniono, że podwyższony poziom markerów zapalnych takich, jak białko C-reaktywne, TNF-alfa, wzmożona aktywacja cząstek adhezyjnych, podwyższona ilość oraz aktywność cytotoksyczna leukocytów, wzrost produkcji wolnych rodników to stany wynikające z hiperglikemii, które prowadzą do nasilenia martwicy kardiomiocytów i upośledzenia mikrokrążenia (61–63). Wskazuje to, że hiperglikemia ostrej fazy jest nie tylko markerem, ale także mediatorem odpowiedzialnym za gorsze rokowanie w tej grupie chorych. Nasilony proces zapalny może, przynajmniej w pewnym zakresie, być stanem odpowiedzialnym za związek hiperglikemii ostrej fazy OZW z gorszym rokowaniem u pacjentów z zawałem serca.

Starszy wiek, obecność czynników ryzyka, takich jak otyłość, cukrzyca, nasilony stan zapalny, a także gorsza funkcja nerek, istotnie pogarszają rokowanie u pacjentów z OZW, wpływając na cięższy przebieg kliniczny zawału w tej grupie chorych. Szczególnie często odnotowywane wyższe wartości glikemii przy przyjęciu

u tych pacjentów potwierdzają, że stężenie glukozy ostrej fazy odzwierciedla skalę reakcji stresowej organizmu, która jest proporcjonalna do ciężkości zawału serca.

Zaobserwowano, że pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy mieli istotnie wyższe maksymalne wartości markerów martwicy mięśnia sercowego oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory. Jest to zgodne z wynikami innych prac dotyczących tego zagadnienia, potwierdzającymi, że podwyższony poziom glukozy u chorych w ostrej fazie zawału serca związany jest z większym uszkodzeniem mięśnia sercowego odzwierciedlanym przez wyższy maksymalny poziom markerów martwicy mięśnia sercowego oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca (36, 68, 81).

Zaobserwowano, że chorzy z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu rzadziej palili tytoń (różnica statystyczna dla całej badanej grupy). Powyższe wyniki, choć początkowo zaskakujące, znajdują potwierdzenie w innych badaniach obserwacyjnych. Gąsior i wsp. w pracy obejmującej 1027 pacjentów ze STEMI wykazali podobną zależność. W badanej populacji u chorych z wartościami glikemii przy przyjęciu $<7,8$ mmol (140 mg/dl) odsetek palaczy przekraczał 70%, a w grupie z najwyższymi wartościami glikemii, tj. $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), palacze stanowili niecałe 50% (70).

Istnieją prace wskazujące, że palacze, u których wystąpił świeży zawał serca (mimo zwiększonego ryzyka zawału i miażdżycy), charakteryzują się niższą śmiertelnością w porównaniu do niepalących (144). Wydaje się, że paradoks ten może wynikać z różnic wiekowych (pacjenci w grupach z niższym poziomem glukozy przy przyjęciu byli młodszy) oraz częstszej obecności takich czynników ryzyka, jak otyłość i cukrzyca, w grupie z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu.

W badaniu własnym stwierdzono, że chorzy z hiperglikemią ostrej fazy rzadziej mieli dyslipidemię. Zależność ta była istotna dla chorych z NSTEMI (50% vs 29,6% vs 0,0%, $p=0,0039$) oraz bez rozpoznania cukrzycy (55,6% vs 48,5% vs 26,1%, $p=0,0397$). Podobny trend (bez istotności statystycznej) obserwowano w całej badanej populacji (zarówno w obserwacji szpitalnej, jak i podczas wizyty w poradni) oraz u chorych ze STEMI. Hipercholesterolemia jest jednym z głównych czynników ryzyka progresji miażdżycy oraz śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca, a chorzy z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu z powodu zawału serca są grupą obciążoną gorszym rokowaniem, stąd powyższe

obserwacje wydają się początkowo zaskakujące. Istnieją jednak dane wskazujące, że zależność między cholesterolem całkowitym, cholesterolem LDL oraz HDL a rokowaniem przyjmuje kształt krzywej U, tak więc zarówno nieprawidłowo wysokie, jak i niskie wartości cholesterolu mogą być związane z niekorzystnym rokowaniem. Dotychczas stwierdzono gorsze rokowanie przy niższych wartościach cholesterolu wśród chorych chirurgicznych, z zespołem niewydolności wielonarządowej, poddawanych dializom, z sepsą, niewydolnością serca oraz w podeszłym wieku (145–148).

Timmer i wsp. dowodzą, że hiperglikemia ostrej fazy jest czynnikiem predykcyjnym upośledzonego napływu w tętnicach wieńcowych przed wykonaniem PCI (86). Badacze poddali ocenie 460 pacjentów ze STEMI leczonych pierwotną PCI. Stwierdzili, że u chorych z hiperglikemią rzadziej obserwowano przepływ TIMI 3 przed zabiegiem angioplastyki w porównaniu do chorych z normoglikemią (12% vs 28%, $p < 0,001$) (86). Wykazano również, że stężenie glukozy przy przyjęciu jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym no-reflow, który znacząco obciąża rokowanie i zwiększa śmiertelność (68). W badaniu własnym zaobserwowano, że u pacjentów z wyższymi poziomami glukozy istotnie częściej występował brak przepływu w tętnicy dozawałowej (TIMI 0) podczas koronarografii, a po zabiegu angioplastyki rzadziej udawało się osiągnąć u nich przepływ TIMI 3. Wykazano również tendencję do częstszego występowania no-reflow u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu.

Wydaje się, że wykazany w licznych badaniach związek hiperglikemii z nasilaniem procesów prozakrzepowych może być wytłumaczeniem upośledzonego napływu przed PCI, gorszego efektu angioplastyki oraz upośledzonej reperfuzji u pacjentów z OZW z ostrą hiperglikemią.

W analizowanej grupie stwierdzono istotnie częstsze stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insulinoterapii przed hospitalizacją z powodu OZW u chorych z wyższymi wartościami glikemii. Przy wypisie różnica taka była istotna dla insulinoterapii. Związane jest to z częstością rozpoznawania cukrzycy w poszczególnych grupach. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości stosowania aspiryny, kłopidogrelu lub tiklopidyny, leków blokujących układ renina-angiotensyna oraz statyn pomiędzy grupami, a terapia jest porównywalna z wynikami innych badań (54). Osoby z hiperglikemią istotnie rzadziej otrzymywały beta-bloker przy wypisie (94,7% vs 93,4% vs 82,5%, $p = 0,0182$). Wytłumaczeniem

może być różnica w wieku chorych oraz wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca w poszczególnych grupach. Istnieją badania wskazujące, że u pacjentów z zawałem serca, a zwłaszcza u chorych wysokiego ryzyka, w tym w podeszłym wieku czy z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca, mimo udowodnionych korzyści beta-blokery są stosowane rzadziej lub w zbyt małych dawkach. Goldberger i wsp. u 1971 pacjentów z zawałem (48,2% ze STEMI) zaobserwowali, że brak nadciśnienia tętniczego, niestosowanie leków blokujących układ renina-angiotensyna, pilna PCI oraz starszy wiek to niezależne czynniki zastosowania beta-blokerów w zbyt małych dawkach (149). Z kolei analiza retrospektywna danych 606 pacjentów po zawale serca wskazuje, że przyczyny niezastosowania beta-blokerów przy wypisie w tej grupie chorych często są niejasne i nie wynikają z przeciwwskazań tej klasy leków. Viskin i wsp. podkreślają, że niezależnymi czynnikami niestosowania beta-blokerów u chorych z zawałem serca przy wypisie jest m.in. niższa frakcja wyrzutowa lewej komory serca oraz podeszły wiek. Autorzy twierdzą ponadto, że pacjenci nieotrzymujący beta-blokera przy wypisie często należą do tych, którzy mogliby odnieść szczególne korzyści z zastosowania tej klasy leków (150). Chorzy z OZW i hiperglikemią ostrej fazy należą do nich bez wątpienia, ponieważ istnieją dowody wskazujące, że beta-blokery hamują wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych u chorych z zawałem serca (151), a podwyższonym stężeniem glukozy w ostrej fazie OZW towarzyszy zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (57). Szersze zastosowanie beta-blokerów w tej grupie chorych może zatem znosić w pewnym zakresie niekorzystny wpływ hiperglikemii.

1.2 Rokowanie szpitalne

Pomimo różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń w grupach z rozpoznaniem STEMI, NSTEMI oraz u chorych z rozpoznaniem cukrzycy i bez rozpoznania cukrzycy w badaniu własnym stwierdzono, że chorzy z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu do szpitala z powodu OZW mają gorsze rokowanie. U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy (G1 vs G2 vs G3) stwierdzono wyższą śmiertelność szpitalną (1,0% vs 3,5% vs 18,6%, $p < 0,0001$, dla wszystkich chorych). Wraz ze wzrostem glikemii obserwowano również istotnie częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego (1,0% vs 4,2% vs 15,7%, $p = 0,0002$),

niewydolności serca z klasą Killipa >1 (16,8% vs 31,7% vs 50,0%, $p<0,0001$), migotania komór (0,0% vs 2,1% vs 10,0%, $p=0,001$), zaburzeń przewodnictwa, tj. bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (3,2% vs 4,2% vs 11,4%, $p=0,046$), a także częściej implantowano elektrodę endokawitarną (3,2% vs 4,9% vs 17,1%, $p=0,001$). Istotnie częściej obserwowano również u tych chorych pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: 1,0% vs 6,3% vs 25,7%, $p<0,0001$, oraz 20,0% vs 38,0% vs 55,7%, $p<0,0001$).

Chorzy, którzy zmarli w szpitalu, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych, którzy przeżyli ($13,6\pm 6,0$ vs $8,8\pm 3,4$ mmol/l, $p<0,0001$). U pacjentów ze wstrząsem kardiogenym stwierdzono istotnie wyższe średnie glukozy przy przyjęciu ($12,6\pm 3,9$ vs $8,9\pm 3,7$ mmol/l, $p=0,001$). Podobną zależność stwierdzono u chorych z niewydolnością serca ($10,4\pm 4,4$ vs $8,6\pm 3,4$ mmol/l, $p=0,001$), blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia ($11,9\pm 5,1$ vs $9,0\pm 3,7$ mmol/l, $p=0,0023$), implantacją elektrody endokawitarnej ($13,3\pm 6,5$ vs $8,8\pm 3,3$ mmol/l, $p<0,0001$), migotaniem komór ($12,5\pm 3,1$ vs $9,0\pm 3,8$ mmol/l, $p=0,043$), ponownym zawałem serca w okresie hospitalizacji ($13,8\pm 4,0$ vs $9,1\pm 3,8$ mmol/l, $p=0,0339$), no-reflow ($14,1\pm 6,7$ vs $9,0\pm 3,6$ mmol/l, $p=0,004$) oraz dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego (odpowiednio: $13,4\pm 5,3$ vs $8,7\pm 3,3$ mmol/l, $p<0,0001$, oraz $10,4\pm 4,3$ vs $8,4\pm 3,3$ mmol/l, $p<0,0001$).

Wykazane w badaniu własnym zależności są zgodne z obserwacjami innych badaczy. W Krakowskim Rejestrze OZW u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzono częstsze występowanie zgonu, obrzęku płuc, bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, migotania przedsionków oraz migotania komór w obserwacji szpitalnej (54).

Müdespacher i wsp., analizując materiał z rejestru AMIS Plus, obejmujący 2786 chorych z OZW (z czego 54,5% to pacjenci ze STEMI), po podziale ocenianej populacji na trzy grupy w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu (G1 $<7,0$ mmol/l, tj. 126 mg/dl; G2: 7,0–11,09 mmol/l; G3 $\geq 11,1$ mmol/l, tj. ≥ 200 mg/dl) stwierdzili wzrost częstości zgonów w grupach z wyższymi stężeniami glukozy w obserwacji szpitalnej (2,6% vs 7,3% vs 14,9%, $p<0,001$) (142).

Gąsior i wsp. w pracy obejmującej 1027 pacjentów ze STEMI porównywali częstość niekorzystnych zdarzeń w grupach zdefiniowanych w zależności od wartości glikemii przy przyjęciu podobnie jak w badaniu własnym, tj. G1

<7,8 mmol/l (140 mg/dl) vs G2: 7,8–11,1 mmol/l, vs G3 $\geq$ 11,1 mmol/l (200 mg/dl). Badacze stwierdzili istotnie wyższą śmiertelność (2,8% vs 4,9% vs 13,3%, $p<0,001$), większą częstość występowania wstrząsu kardiogenego (4,5% vs 7,5% vs 20,2%, $p<0,001$), udaru mózgu (1,1% vs 1,3% vs 4,4%, $p=0,0049$) oraz przetaczania koncentratu krwinek czerwonych (3,4% vs 4,6% vs 7,7%, $p=0,037$) w obserwacji szpitalnej w grupach z wyższym stężeniem glukozy przy przyjęciu (70).

W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej stwierdzono, że poziom glukozy przy przyjęciu oraz obecność choroby trójnaczyniowej to niezależne czynniki rokownicze wystąpienia zgonu i/lub wstrząsu kardiogenego. Iloraz szans (OR, *odds ratio*) dla poziomu glukozy przy przyjęciu wynosił 1,21 (95% CI 1,03–1,42, $p=0,02$), a dla choroby trójnaczyniowej – 4,37 (95% CI 1,01–19,08, $p=0,04$). Czynnikiem niekorzystnego rokowania będącym na granicy istotności statystycznej był wiek (OR=1,09; 95% CI 0,99–1,19, $p=0,05$).

Autorzy badania DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction), na podstawie analizy materiału obejmującego 620 pacjentów z cukrzycą i zawałem serca oraz hiperglikemią (średni poziom glukozy podczas randomizacji przekraczał 15,3 mmol/l, tj. 275mg/dl), wykazali, że czynnikami wpływającymi na śmiertelność u chorych z zawałem serca jest wiek, poprzednio stwierdzona niewydolność serca, czas trwania cukrzycy, poziom HbA_{1c} oraz stężenie glukozy przy przyjęciu (112). Również inne badania, obejmujące szersze populacje chorych z OZW (zarówno z rozpoznaniem cukrzycy, jak i bez rozpoznania cukrzycy), wskazują, że stężenie glukozy przy przyjęciu jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w obserwacji wewnątrzszpitalnej (54, 142, 143).

W badaniu własnym, mimo istotnie wyższego odsetka chorych z cukrzycą (niż pacjentów bez rozpoznania cukrzycy) w grupach z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu (14,7% vs 30,3% vs 67,1%, $p<0,0001$), wśród chorych bez rozpoznania cukrzycy oraz z hiperglikemią ostrej fazy stwierdzono częstsze występowanie niekorzystnych zdarzeń. U pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy w czasie hospitalizacji w grupie z najwyższymi wartościami glikemii obserwowano wyższą śmiertelność (0,0% vs 0,0% vs 12,8%, $p=0,0068$). Wraz ze wzrostem stężenia glukozy rosła częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (0,0% vs 7,0% vs 21,3%, $p=0,0188$). Z kolei u pacjentów bez rozpoznania cukrzycy taką zależność obserwowano dla zgonu w okresie hospitalizacji (1,2% vs 5,0% vs 30,4%, $p<0,0001$), wstrząsu kardiogenego (1,2% vs

3,0% vs 21,7%, $p<0,0001$), niewydolności serca (14,8% vs 32,3% vs 60,9%, $p<0,0001$), bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (2,5% vs 5,0% vs 21,7%, $p=0,0022$), implantacji elektrody endokawitarnej (2,5% vs 5,0% vs 26,9%, $p=0,0002$) oraz migotania komór (0,0% vs 2,0% vs 8,7%, $p=0,0299$). Ponadto u chorych bez cukrzycy wraz z wyższymi wartościami glikemii istotnie częściej obserwowano krwawienie (2,5% vs 4,0% vs 17,4%, $p=0,012$) oraz pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: 1,2% vs 6,1% vs 34,8%, $p<0,0001$, oraz 17,3% vs 39,4% vs 65,2%, $p<0,0001$).

Wyniki innych prac również wskazują, że hiperglikemia przy przyjęciu u chorych z zawałem może być nie tylko niezależnym od cukrzycy, ale także zdecydowanie silniejszym od niej czynnikiem niekorzystnego rokowania wewnątrzszpitalnego (33, 35, 53).

W metaanalizie Capes'a i wsp. wśród pacjentów bez rozpoznania cukrzycy, którzy mieli hiperglikemię ostrej fazy (punkty odcięcia dla stężenia glukozy przy przyjęciu mieściły się w przedziale 6,1–8,0 mmol/l, tj. 110–144 mg/dl), ryzyko zgonu było 3,9 razy wyższe (95% CI 2,9–5,4) w porównaniu do chorych z niższymi stężeniami glukozy. Dla pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy hiperglikemia z punktem odcięcia mieszczącym się w zakresie 10,0–11,0 mmol/l (180–199 mg/dl) wiązała się z umiarkowanie podwyższonym ryzykiem zgonu (ryzyko względne wynosiło 1,7; 95% CI 1,2–2,4) (33).

Kosiborod i wsp. dokonali analizy danych 141 680 pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca i zaobserwowali, że wyższe wartości glukozy przy przyjęciu związane były z wyższą śmiertelnością w obserwacji 30-dniowej u chorych bez cukrzycy. U chorych z glukozą przy przyjęciu poniżej 110 mg/dl, tj. 6,1 mmol/l, odsetek zgonów wynosił 10%, a u chorych z glukozą przekraczającą 240 mg/dl, tj. 13,3 mmol/l, był równy 39%. U chorych z cukrzycą odsetek zgonów stanowił odpowiednio 16% i 24% (35). W analizie wieloczynnikowej ryzyko zgonu w obserwacji 30-dniowej w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu było silniej wyrażone dla chorych bez rozpoznania cukrzycy w porównaniu do chorych z cukrzycą (35).

Mechanizmy, które mogłyby być odpowiedzialne za gorsze rokowanie (zarówno szpitalne, jak i odległe) u pacjentów z hiperglikemią w OZW w grupie bez rozpoznanej cukrzycy w porównaniu do chorych z cukrzycą, są nadal niejasne. Wydaje się, że u podstaw tego zjawiska może leżeć fakt, że hiperglikemia ostrej fazy

jest nie tylko prognostycznym markerem, ale także ma bezpośredni toksyczny wpływ na uszkodzony mięsień sercowy. Pacjenci z OZW bez stwierdzonej cukrzycy stanowią grupę, w której hiperglikemia jest stanem często obserwowanym, ale jak twierdzi Goyal i wsp. – wielokrotnie pomijanym, a interwencje mające na celu ścisłą kontrolę glikemii (w tym insulinoterapia) w tej grupie chorych są rzadziej stosowane (92). Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy na podstawie danych pochodzących z badania CARDINAL (Complement And ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics) wykazano, że nie tylko wyjściowy poziom glukozy, ale także stopień nasilenia zmian w pierwszych 24 godzinach zawału serca mają znaczenie prognostyczne w określaniu ryzyka zgonu po 30 dniach i 180 dniach u pacjentów bez rozpoznania cukrzycy. Zaobserwowano, że spadek glukozy o każde 10 mg/dl (0,6 mmol/l) w ciągu pierwszych 24 godzin OZW związany był ze zmniejszeniem śmiertelności 30-dniowej o 9% oraz 180-dniowej o 8%. Autorzy nie wykazali takiego związku dla pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. Wydaje się, że na opisywaną zależność nie wpłynęło leczenie hipoglikemizujące, ponieważ autorzy szacują, że u pacjentów bez cukrzycy insulinoterapię stosowano sporadycznie (92).

Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z hiperglikemią ostrej fazy wskazują, że skutecznym sposobem osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii u pacjentów z OZW jest insulinoterapia (50). Jest to zgodne z danymi sugerującymi, że normoglikemia osiągnięta za pomocą insulinoterapii oraz bezpośredni efekt insuliny może znosić w pewnym zakresie szkodliwy wpływ hiperglikemii. Wiadomo bowiem, że insulina charakteryzuje się działaniem profibrynolitycznym, antyoksydacyjnym, kardioprotekcyjnym i hamującym apoptozę oraz właściwościami naczyniorozszerzającymi, przeciwzapalnymi i przeciwkrzepliwymi (78, 79).

Powyższe dane wskazują, że mniej rygorystyczna kontrola glikemii w ostrej fazie OZW oraz rzadsze stosowanie insulinoterapii mogą, przynajmniej w pewnym zakresie, być odpowiedzialne za gorsze rokowanie szpitalne oraz odległe u chorych z OZW bez rozpoznania cukrzycy w porównaniu do pacjentów z cukrzycą. Ocena wpływu stosowanej terapii na rokowanie u chorych z hiperglikemią (z rozpoznaniem i bez rozpoznania cukrzycy) nie była celem prezentowanego badania, stąd nie dokonano takiej analizy.

W badaniu własnym chorzy z cukrzycą mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych bez cukrzycy ($11,2 \pm 4,6$ vs $8,1 \pm 2,8$ mmol/l, $p < 0,0001$). Mechanizmy powodujące, że związek między podwyższonymi

poziomami glukozy przy przyjęciu a niekorzystnym rokowaniem w tej grupie chorych jest słabiej wyrażony (w porównaniu do chorych bez cukrzycy), są nie do końca jasne. Wydaje się, że u chorych z cukrzycą w ocenie zależności między stężeniem glukozy w ostrej fazie OZW a rokowaniem należy uwzględnić łączny wpływ ostrej hiperglikemii zależnej od stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego oraz przewlekłej hiperglikemii (nasilenie, czyli stopień wyrównania cukrzycy, jej czas trwania, dobową zmienność wartości glikemii). Stąd u chorych z zawałem serca i cukrzycą w dokładniejszej ocenie zależności między poziomem glukozy a rokowaniem należałoby opracować model uwzględniający wielokrotne pomiary glikemii w trakcie całej hospitalizacji, obejmujący glikemię przy przyjęciu, pierwszą glikemię na czczo, stopień nasilenia zmian stężenia glukozy, a także HbA_{1C}, oraz dokonać oceny wpływu stosowanej terapii.

W badaniu własnym wysokie wartości poziomu glukozy przy przyjęciu obserwowano zarówno w grupie chorych ze STEMI, jak i NSTEMI. Mimo że chorzy ze STEMI mieli wyższe średnie stężenie glukozy przy przyjęciu w porównaniu do pacjentów z NSTEMI, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ($9,3 \pm 3,9$ vs $8,4 \pm 3,2$ mmol/l, $p=0,093$).

U chorych ze STEMI z wyższymi wartościami glikemii przy przyjęciu stwierdzono wyższą śmiertelność ($1,4\%$ vs $4,3\%$ vs $20,0\%$, $p<0,0001$) i częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego ($1,4\%$ vs $5,2\%$ vs $13,3\%$, $p<0,0001$), niewydolności serca ($19,7\%$ vs $33,9\%$ vs $48,3\%$, $p=0,0022$) oraz migotania komór ($0,0\%$ vs $2,6\%$ vs $10,0\%$, $p=0,005$). Częściej u tych chorych implantowano elektrodę endokawitarną ($4,2\%$ vs $6,1\%$ vs $16,7\%$, $p=0,019$). Wraz z wyższymi wartościami glikemii istotnie częściej występował pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: $1,4\%$ vs $7,8\%$ vs $25,0\%$, $p<0,0001$, oraz $23,9\%$ vs $40,1\%$ vs $55,0\%$, $p=0,0011$). U chorych z NSTEMI w grupie z najwyższymi wartościami glikemii obserwowano częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego ($0,0\%$ vs $0,0\%$ vs $30,0\%$, $p=0,0003$). U pacjentów z wyższymi wartościami glikemii przy przyjęciu obserwowano ponadto częstsze występowanie niewydolności serca ($8,3\%$ vs $22,2\%$ vs $60,0\%$, $p=0,0048$) oraz pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego (odpowiednio: $0,0\%$ vs $0,0\%$ vs $30,0\%$, $p=0,0003$, oraz $8,3\%$ vs $25,9\%$ vs $60,0\%$, $p=0,006$).

Powyższe obserwacje wskazują, że choć związek hiperglikemii z niekorzystnym rokowaniem w obserwacji szpitalnej może być silniej wyrażony

wśród chorych ze STEMI, to zależność ta występuje niezależnie od postaci klinicznej OZW. Potwierdzają to wyniki innych badań, które wiążą hiperglikemię ostrej fazy z niekorzystnym rokowaniem szpitalnym we wszystkich typach klinicznych OZW (UA, STEMI, NSTEMI). W rejestrze GRACE, do którego włączono ponad 13 000 pacjentów z OZW, u chorych z hiperglikemią (ocenianą na podstawie stężenia glukozy przy przyjęciu lub na czczo) wykazano zwiększoną śmiertelność wewnątrzszpitalną we wszystkich typach klinicznych OZW (z istotnością we wszystkich przypadkach $p < 0,001$) (89).

1.3 Rokowanie odległe

Badania oceniające wpływ ostrej hiperglikemii na śmiertelność w obserwacji dłuższej niż dwuletnia, a zwłaszcza obejmujące ocenę chorych z OZW leczonych interwencyjnie, są mniej liczne, choć również wskazują na zwiększone ryzyko niekorzystnych zdarzeń w grupie osób z hiperglikemią w ostrej fazie zawału serca w porównaniu do pacjentów z normoglikemią.

Straumann i wsp. obserwowali 978 pacjentów z zawałem serca leczonych PCI przez średnio 3,7 lat i stwierdzili, że w grupie chorych z glikemią przy przyjęciu $>11,0$ mmol/l (198 mg/dl) ryzyko zgonu w obserwacji odległej jest 1,76 razy wyższe niż w grupie z glikemią przy przyjęciu $<7,8$ mmol/l (140 mg/dl) (95% CI 1,01–3,08) (85).

Monteiro i wsp. w obserwacji trzyletniej obejmującej 1149 pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW zaobserwowali istotnie większy odsetek zgonów w grupach z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu. Po podziale na grupy w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu (G1 $<5,77$ mmol/l, tj. 104 mg/dl; G2: 5,77–7,0 mmol/l; G3: 7,0–9,22 mmol/l, tj. 126–166 mg/dl; G4 $\geq 9,22$ mmol/l) taką zależność wykazali dla wszystkich chorych (5,9% vs 10,2% vs 13,2% vs 16,3%, $p=0,001$) oraz dla chorych bez rozpoznania cukrzycy (5,2% vs 7,8% vs 10,2% vs 17,1%, $p=0,0015$) (143).

W badaniu własnym w całej badanej grupie u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu stwierdzono w obserwacji czteroletniej wyższą śmiertelność (17,0% vs 21,2% vs 36,8%, $p=0,0154$), częstsze występowanie ponownego zawału serca (9,6% vs 12,4% vs 24,6%, $p=0,0281$) oraz złożonego punktu końcowego (11,3% vs 18,6% vs 32,3%, $p=0,0487$).

Odnotowano ponadto, że chorzy, którzy zmarli w okresie czteroletniej obserwacji, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych, którzy przeżyli ($9,9 \pm 4,0$ vs $8,5 \pm 3,2$ mmol/l, $p=0,0036$).

W analizie regresji logistycznej stwierdzono, że obecność choroby trójnaczyniowej, wiek oraz poziom glukozy przy przyjęciu to niezależne czynniki rokownicze wystąpienia zgonu w obserwacji odległej. Dla choroby trójnaczyniowej OR wynosił 5,98 (95% CI 2,52–14,21, $p<0,001$), dla wieku – 1,07 (95% CI 1,02–1,11, $p<0,001$), a dla poziomu glukozy przy przyjęciu OR równy był 1,11 (95% CI 1,01–1,24, $p=0,04$).

Grupa z najwyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu miała istotnie niższe prawdopodobieństwo przeżycia w obserwacji odległej ocenione metodą Kaplana–Meiera w porównaniu do grupy z najniższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu ($p=0,0182$).

Wraz ze wzrostem stężenia glukozy przy przyjęciu obserwowano wyższą łączną śmiertelność (szpitalną i w obserwacji odległej) u wszystkich chorych (17,9% vs 24,0% vs 48,6%, $p<0,0001$), u pacjentów ze STEMI (16,9% vs 22,6% vs 46,7%, $p=0,0002$), z rozpoznaniem cukrzycy (21,4% vs 16,3% vs 45,6%, $p=0,0175$) i bez rozpoznania cukrzycy (17,3% vs 27,3% vs 60,9%, $p=0,0002$).

Powyższe dane wskazują na istotny związek między ostrą hiperglikemią a niekorzystnym rokowaniem odległym u pacjentów z OZW. Wydaje się jednak, że mogą istnieć odmienne przyczyny wpływające na niekorzystne rokowanie w obserwacji krótkoterminowej (szpitalnej) oraz odległej. Można założyć, że w perspektywie krótkoterminowej większą rolę odgrywają hormony stresowe uwalniane w zależności od rozległości zawału i związanego z tym uszkodzenia serca (87). W odniesieniu do rokowania w obserwacji długoterminowej większe znaczenie może mieć częstsze współistnienie z hiperglikemią stanów klinicznych i czynników ryzyka, które *per se* pogarszają rokowanie (chorzy z hiperglikemią w porównaniu do pacjentów z normoglikemią są starsi, mają więcej chorób współistniejących oraz czynników ryzyka).

W badaniu własnym, mimo stwierdzenia w obserwacji odległej nieznacznie większego odsetka zgonów w grupie chorych z cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy (25% vs 22%, $p=NS$), istotną zależność między wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu a niekorzystnymi zdarzeniami w obserwacji czteroletniej wykazano jednak tylko w grupie bez rozpoznania cukrzycy.

U wszystkich pacjentów bez rozpoznania cukrzycy wraz ze wzrostem stężenia glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie większą śmiertelność po wypisie ze szpitala oraz częstsze występowanie zawału serca (odpowiednio: 16,2% vs 23,4% vs 43,7%, $p=0,0488$, oraz 8,7% vs 14,9% vs 43,7%, $p=0,0015$).

U pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń w okresie czteroletniej obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki innych prac również wskazują, że u chorych z OZW związek hiperglikemii przy przyjęciu z niekorzystnym rokowaniem w obserwacji odległej może mieć większe znaczenie u chorych bez cukrzycy.

Kosiborod i wsp. w grupie prawie 150 000 pacjentów z OZW w podeszłym wieku (średni wiek wynosił 76,6 lat) zaobserwowali, że u chorych bez rozpoznania cukrzycy wzrostowi poziomowi glukozy w szerokim zakresie stężeń towarzyszy wzrost śmiertelności w okresie 30-dniowym i rocznym. U pacjentów z cukrzycą taką zależność zaobserwowano jedynie dla chorych z glikemią przekraczającą 240 mg/dl (13,3 mmol/l). Warto podkreślić, że zależności te zostały wykazane po uwzględnieniu innych czynników niekorzystnego rokowania, takich jak poprzednio przebyty zawał serca, niewydolność serca, klasa Killipa czy niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca (35).

W badaniu, do którego włączono 1310 kolejnych chorych ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu, w tym 352 osoby (26,9%) z cukrzycą oraz 958 (73,1%) bez cukrzycy, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń w obserwacji rocznej u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy i z hiperglikemią (zdefiniowaną jako stężenie glukozy przy przyjęciu $\geq 7,8$ mmol/l, tj. 140 mg/dl). Z kolei pacjenci z hiperglikemią, ale bez cukrzycy mieli istotnie wyższą śmiertelność (8,51% vs 3,68%, $p=0,001$) oraz częściej występowały u nich poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar mózgu, zawał serca lub zgon) (14,89% vs 8,95%, $p=0,0047$) (53).

Gorsze rokowanie odległe (podobnie jak rokowanie szpitalne) chorych z OZW bez cukrzycy z hiperglikemią ostrej fazy może w pewnym zakresie wynikać z mniej rygorystycznej kontroli glikemii w ostrej fazie OZW oraz rzadszego stosowania insulinoterapii, choć należy zaznaczyć, że temat ten wymaga dalszych wnikliwych badań umożliwiających weryfikację takiego założenia. Należy

podkreślić, że w badaniu własnym chorzy z cukrzycą mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych bez cukrzycy ($11,2 \pm 4,6$ vs $8,1 \pm 2,8$ mmol/l, $p < 0,0001$).

Wiedząc, że chorzy z cukrzycą po zawale serca obciążeni są niekorzystnym rokowaniem, w ocenie zależności między częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej a wartościami glikemii stwierdzanymi podczas OZW należy uwzględnić ostrą, ale także (a może zwłaszcza) przewlekłą hiperglikemię oraz jej nasilenie, czyli stopień wyrównania i czas trwania cukrzycy. Celem oceny rokowania długoterminowego w tej grupie chorych, analogicznie jak dla rokowania szpitalnego, należałoby zatem opracować model uwzględniający wielokrotne pomiary glikemii w trakcie całej hospitalizacji z powodu OZW, obejmujący glikemię przy przyjęciu, pierwszą glukozę na czczo, stopień nasilenia zmian poziomu glikemii, a także HbA_{1C}, oraz dokonać oceny wpływu stosowanej terapii (w trakcie hospitalizacji oraz po wypisie ze szpitala).

Badania epidemiologiczne wskazują, że ostra hiperglikemia występuje we wszystkich klinicznych postaciach OZW (34). W badaniu Foo i wsp. w grupie 2127 pacjentów, spośród których 1255 osób miało rozpoznanie UA, 221 – NSTEMI, a 651 – STEMI, poziom glukozy przy przyjęciu >10 mmol/l, tj. 180 mg/dl, stwierdzono u 21,5% chorych z UA ($n=275$) oraz u 29% ($n=253$) z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI) (36). Badacze podkreślają, że na wewnątrzszpitalną wartość rokowniczą stężenia glukozy przy przyjęciu u pacjentów z OZW nie wpływa jego typ kliniczny (36). Dane dotyczące związku hiperglikemii z rokowaniem odległym pochodzą z badań, do których włączono chorych ze wszystkimi typami klinicznymi OZW lub tylko ze STEMI (85, 143). Badania oceniające bezpośrednią zależność między podwyższonymi poziomami glukozy przy przyjęciu a rokowaniem odległym wyłącznie u chorych z NSTEMI są nieliczne (152).

W badaniu własnym u pacjentów ze STEMI wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie częstsze występowanie zawału serca po wypisie ze szpitala (7,1% vs 10,9% vs 23,9%, $p=0,031$), niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (2,3% vs 3,0% vs 14,8%, $p=0,036$) oraz złożonego punktu końcowego (4,5% vs 13,4% vs 29,6%, $p=0,0118$) w obserwacji czteroletniej.

Mimo że u pacjentów z NSTEMI nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń w obserwacji czteroletniej w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu, wydaje się, że trzeba zachować

ostrożność w formułowaniu wniosków. Należy podkreślić, że liczba chorych z NSTEMI była mała (20% całej badanej grupy), a 80% spośród pacjentów z NSTEMI z glikemią przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l, tj. 200 mg/dl, stanowili chorzy z cukrzycą. Mogło to mieć duży wpływ na otrzymane wyniki, ponieważ w grupie chorych z rozpoznaniem cukrzycy również nie wykazano istotnych zależności między wartościami glukozy przy przyjęciu a rokowaniem odległym.

W prezentowanym badaniu wykazano, że u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu obserwowano również istotnie wyższe wartości innych pomiarów glikemii dokonywanych podczas hospitalizacji, tj. pierwszej glukozy na czczo ($5,4 \pm 1,0$ vs $6,4 \pm 1,9$ vs $9,8 \pm 4,1$ mmol/l, $p < 0,0001$), glukozy w 0 minucie OGTT ($4,9 \pm 0,9$ vs $5,3 \pm 0,9$ vs $6,0 \pm 1,8$ mmol/l, $p = 0,021$) oraz stężenia glukozy w 120 minucie OGTT ($7,5 \pm 2,5$ vs $8,3 \pm 3,1$ vs $9,7 \pm 3,1$ mmol/l, $p = 0,0004$).

Z kolei u pacjentów ze STEMI w grupach z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie wyższe wartości pierwszej glukozy na czczo ($5,4 \pm 0,8$ vs $6,2 \pm 1,3$ vs $9,8 \pm 4,2$ mmol/l, $p < 0,0001$), a także poziomu glukozy w 0 minucie OGTT ($4,9 \pm 0,8$ vs $5,2 \pm 1,0$ vs $6,1 \pm 1,9$ mmol/l, $p = 0,0044$).

U chorych z NSTEMI taką zależność wykazano dla pierwszej glikemii na czczo ($5,5 \pm 1,6$ vs $7,3 \pm 3,4$ vs $9,8 \pm 3,4$ mmol/l, $p = 0,0003$).

Wśród chorych z cukrzycą wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu stwierdzano istotnie wyższe wartości pierwszej glikemii na czczo ($6,5 \pm 1,8$ vs $7,6 \pm 2,7$ vs $11,2 \pm 4,0$ mmol/l, $p < 0,0001$) oraz poziomu glukozy w 0 minucie OGTT ($5,8 \pm 0,9$ vs $5,9 \pm 0,9$ vs $7,6 \pm 2,2$ mmol/l, $p = 0,0088$).

Wśród pacjentów bez rozpoznania cukrzycy oceniane grupy różniły się istotnie pod względem wartości pierwszej glukozy na czczo ($5,3 \pm 0,7$ vs $5,8 \pm 1,0$ vs $6,3 \pm 1,6$ mmol/l, $p < 0,0001$), a także w zakresie poziomu glukozy w 0 minucie OGTT ($4,8 \pm 0,8$ vs $5,1 \pm 0,9$ vs $5,2 \pm 0,8$ mmol/l, $p = 0,0088$).

Zależności między hiperglikemią ostrej fazy OZW a podwyższonymi wartościami glukozy utrzymują się także w obserwacji odległej. W całej badanej grupie chorzy, którzy mieli podczas hospitalizacji wyższe wartości glikemii przy przyjęciu, mieli także istotnie wyższe stężenia glukozy na czczo podczas wizyty w poradni ($5,3 \pm 0,9$ vs $5,7 \pm 1,4$ vs $7,6 \pm 3,5$ mmol/l, $p = 0,0019$). Podobną zależność stwierdzono dla wartości hemoglobiny glikowanej ($5,9 \pm 0,6$ vs $6,2 \pm 0,8$ vs $7,4 \pm 2,0$ %, $p = 0,0019$).

Wydaje się, że powyższe zależności są szczególnie istotne. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują bowiem, że wielokrotne pomiary glukozy wykonywane podczas hospitalizacji z powodu OZW (wliczając w to glikemię przy przyjęciu, pierwszą glikemię na czczo, wartości stężenia glukozy podczas OGTT) oraz po wypisie ze szpitala (stężenie glukozy na czczo, po 120 minutach od obciążenia glukozą czy wartości hemoglobiny glikowanej) mają u tych chorych znaczenie prognostyczne.

Analiza danych 13 526 pacjentów z OZW pochodzących z rejestru GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) wykazała, że podwyższony poziom glukozy na czczo związany był ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji 30-dniowej oraz półrocznej zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy (89).

Van der Horst i wsp. oceniali związek między przetrwałą hiperglikemią (definiowaną na podstawie wielokrotnie powtarzanych oznaczeń poziomu glukozy oraz przy użyciu krzywej rozkładu glikemii w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji) a częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej u 417 pacjentów leczonych interwencyjnie z powodu STEMI. Wyniki wskazują, że przetrwała hiperglikemia określona w opisany powyżej sposób może być silniejszym predyktorem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż hiperglikemia przy przyjęciu (48).

Z kolei badacze japońscy dowodzą związku między poziomem glukozy w 120 minucie OGTT a rokowaniem w grupie pacjentów po przebytym zawale serca. Wskazują, że stężenie glukozy w 120 minucie testu OGTT ≥ 160 mg/dl (8,9 mmol/l) w obserwacji odległej stanowi niezależny czynnik wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz rewaskularyzacja z powodu restenozy lub nowo powstałego zwężenia (96).

1.4 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a stężenie glukozy przy przyjęciu – obserwacja szpitalna i odległa

W prezentowanej pracy potwierdzono, że w OZW często występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Spośród wszystkich chorych ($n=307$) 69 (22,5%) miało rozpoznaną cukrzycę przed hospitalizacją, a po wykonaniu OGTT

w szpitalu grupa chorych z cukrzycą liczyła 104 osoby (33,9%). Ponadto u 77 pacjentów (25,1%) rozpoznano w szpitalu IFG lub IGT. Odsetek zaburzeń gospodarki węglowodanowej był wysoki u chorych zarówno ze STEMI, jak i NSTEMI. Wśród chorych ze STEMI rozpoznano cukrzycę u 70 pacjentów (38,5%), a IFG lub IGT u 64 (26,0%); u chorych z NSTEMI cukrzycę rozpoznano u 28 pacjentów (45,9%), a 13 pacjentów (21,3%) miało IFG lub IGT.

Podobne wyniki otrzymali autorzy rejestru Euro Heart Survey (3). W badaniu tym wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca hospitalizowanych ze wskazań nagłych (91% z powodu OZW) cukrzyca występowała u 32% spośród 2107 chorych. Po przeprowadzeniu OGTT u pacjentów bez uprzednio stwierdzonej cukrzycy u 36% chorych stwierdzono IFG lub IGT, a nowe rozpoznanie cukrzycy postawiono u 22%.

Okosieme i wsp. ocenili częstość występowania cukrzycy oraz IGT u 140 pacjentów z OZW bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy. Po przeprowadzeniu OGTT po ostrej fazie zawału stwierdzili cukrzycę u 27% pacjentów, a IGT u 39% (101).

W Ogólnopolskim Rejestrze OZW PL-ACS w latach 2003–2006 cukrzyca występowała u ponad 20% hospitalizowanych spośród ponad 100 000 poddanych obserwacji, w tym u 28,1% pacjentów z NSTEMI oraz u 21,2% chorych ze STEMI (6).

Wyniki badania własnego oraz innych prac wskazują, że u pacjentów z OZW prawidłowy metabolizm glukozy jest rzadziej obserwowany niż zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Badania mające na celu wykrycie nieprawidłowości w zakresie metabolizmu glukozy powinny być wykonywane rutynowo u każdego pacjenta z OZW bez uprzednio zdiagnozowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ponieważ wczesne ich rozpoznanie pozwala na wdrożenie odpowiedniej strategii postępowania, która może poprawić rokowanie w tej grupie chorych.

W badaniu własnym zaobserwowano rosnącą częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu w obserwacji szpitalnej. Wśród chorych z wyższymi stężeniami glukozy stwierdzono istotnie częściej cukrzycę (po przeprowadzeniu OGTT u osób bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy) w całej badanej grupie (14,7% vs 30,3% vs 67,1%, $p<0,0001$), u chorych ze STEMI (14,1% vs 22,6% vs 65,0%, $p<0,0001$) i z NSTEMI (16,7% vs 62,9% vs 80,0%, $p=0,0002$).

W Krakowskim Rejestrze OZW również stwierdzono istotnie częstsze występowanie cukrzycy u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu, a odsetek cukrzycy w grupie chorych z glikemią przy przyjęciu powyżej 11 mmol/l (199 mg/dl) przekraczał 74% (54).

Gąsior i wsp. u 1027 pacjentów ze STEMI zaobserwowali podobny stopniowy wzrost częstości występowania cukrzycy wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu, a u chorych z poziomem glukozy przy przyjęciu $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) odsetek ten sięgał 67,5% (70).

W badaniu własnym zaobserwowano częstsze występowanie cukrzycy *de novo* u pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu u wszystkich chorych (10,1% vs 16,8% vs 30,4%, $p=0,0493$) oraz u pacjentów z NSTEMI (4,8% vs 37,5% vs 33,3%, $p=0,0302$). Z kolei u pacjentów, u których pod koniec hospitalizacji na podstawie OGTT wykluczono cukrzycę, istotnie częściej obserwowano IGT w grupach z wyższymi wartościami glikemii (25,0% vs 35,1% vs 56,2%, $p=0,0399$).

Zwiększona częstość występowania uprzednio znanych oraz nowych przypadków cukrzycy czy IGT u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu wskazuje, że hiperglikemia ostrej fazy może być także odzwierciedleniem dotychczasowego i aktualnego stanu wyrównania glukometabolicznego organizmu, a u podłoża ostrej hiperglikemii obserwowanej w ostrej fazie zawału mogą leżeć uprzednio istniejące, nierozpoznane dotychczas zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Z kolei u pacjentów z OZW z uprzednio rozpoznaną cukrzycą hiperglikemia ostrej fazy może być związana z reakcją stresową towarzyszącą uszkodzeniu kardiomiocytów podczas niedokrwienia, co prowadzi do nasilenia upośledzenia endogennych mechanizmów wyrównania glikemii. Hiperglikemia w tej grupie chorych może być także potęgowana nieoptymalnym leczeniem hipoglikemizującym.

Pomimo że stwierdzenie bardzo wysokiego stężenia glukozy przy przyjęciu, nawet w warunkach ostrego stresu, może budzić uzasadnione podejrzenie obecności cukrzycy, a przynajmniej upośledzonej tolerancji glukozy, to należy podkreślić, że na podstawie pojedynczego pomiaru glikemii nie można postawić rozpoznania cukrzycy.

W analizie badanej grupy stwierdzono, że wśród pacjentów, u których na podstawie OGTT wykonywanego w szpitalu wykluczono cukrzycę, nowe przypadki cukrzycy w obserwacji czteroletniej występują częściej u chorych, którzy mieli hiperglikemię ostrej fazy. Zależność taką potwierdzono w całej badanej grupie, u chorych z NSTEMI oraz ze STEMI (odpowiednio: 5,0% vs 7,4% vs 25,0%, $p=0,0249$, 10,0% vs 10,0% vs 100,0%, $p=0,0031$, oraz 0,0% vs 11,1% vs 20,0%, $p=0,0138$). Na podstawie modelu regresji logistycznej stwierdzono, że poziom glukozy przy przyjęciu do szpitala jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej (OR=1,25; 95% CI 1,03–1,52, $p=0,02$).

Dotychczas opublikowano jedno duże badanie oceniające związek hiperglikemii u pacjentów z OZW z częstością nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej (105). Jest to rejestr KORA obejmujący 1293 pacjentów z zawałem serca bez rozpoznania cukrzycy. Średni okres obserwacji wynosił 4,7 lat, w czasie którego u 108 pacjentów rozpoznano cukrzycę. Badacze wykazali silny związek między glikemią przy przyjęciu a częstością rozwoju nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej. Pacjenci, u których w czasie zawału serca stwierdzono stężenie glukozy przy przyjęciu wyższe niż 8,4 mmol/l (152 mg/ml), mieli 2,6 razy większe ryzyko rozwoju cukrzycy w analizowanym okresie (105).

Wyniki własne oraz pochodzące z rejestru KORA wskazują, że hiperglikemia ostrej fazy u pacjentów z OZW może być bardzo wczesnym wykładnikiem rozpoczynających się zaburzeń homeostazy glukozy, które dopiero po dłuższym czasie osiągną kryteria diagnostyczne cukrzycy. Nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej – bezobjawowe i całkowicie kompensowane w warunkach braku obciążenia organizmu – w początkowej fazie zawału serca, wyzwalającego ciężką reakcję stresową uniemożliwiającą ich kompensację, mogą prowadzić do powstania hiperglikemii, która po ostrej fazie zawału oraz po względnej stabilizacji organizmu ustępuje i nie pozwala na rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie okołozawałowym. Jednak w dłuższym okresie, w wyniku narastania z czasem insulinooporności oraz postępującego zmniejszenia sekrecji insuliny, ostatecznie u tych chorych może istnieć zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy.

Dane sugerujące istnienie związku między wyższymi wartościami glukozy przy przyjęciu a zwiększoną częstością rozpoznawania cukrzycy w obserwacji odległej u chorych z OZW niosą z sobą ważne implikacje kliniczne. W tej grupie

chorych powinno się kłaść szczególny nacisk na rygorystyczne wdrażanie takich interwencji nefarmakologicznych, jak regularna aktywność fizyczna, odpowiednia dieta i redukcja masy ciała, mających szczególne znaczenie w spowalnianiu progresji lub leczeniu nieprawidłowego metabolizmu glukozy. Ogromne znaczenie u tych pacjentów ma także regularne powtarzanie OGTT celem wczesnego wykrycia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wdrożenia optymalnej strategii terapeutycznej. Uzyskane wyniki mogą być przesłanką do zaplanowania badania porównującego wpływ wdrożenia intensywnego leczenia nefarmakologicznego vs standardowego postępowania u chorych z hiperglikemią ostrej fazy OZW.

1.5 Ocena aktywności fizycznej oraz stosowania się do zaleceń dietetycznych po wypisie ze szpitala

Mimo ogromnego postępu w terapii chorych po przebyciu OZW pacjenci ci stanowią nadal grupę szczególnie narażoną na wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej. Ryzyko to jest istotne zwłaszcza u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Profilaktyka wtórna odgrywa bardzo ważną, ale nadal niedocenianą rolę.

W prezentowanym badaniu oceniono stosowanie się do interwencji mających na celu redukcję modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Mimo że wszyscy hospitalizowani w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie otrzymują poradę dietetyczną, jedynie 88,3% pacjentów potwierdziło, że zostali uprzednio pouczeni o konieczności stosowania tzw. zdrowej diety i wiedzą, na czym ta dieta polega.

Odpowiednia edukacja pełni bardzo ważną rolę w prewencji wtórnej, wydaje się więc, że pacjenci po przebyciu OZW stanowią grupę wymagającą wdrożenia specjalnych, intensywnych programów edukacyjnych mających na celu poprawę wiedzy z zakresu tzw. zdrowego żywienia, prowadzącą w konsekwencji do zwiększenia odsetka chorych stosujących zdrową dietę i do poprawy rokowania w tej grupie chorych. W badaniu własnym 91,6% chorych stwierdziło, że dieta jest ważnym elementem ich leczenia, 65,9% osób starało się stosować do zaleceń dietetycznych zdrowego żywienia, 42,4% starało się unikać węglowodanów prostych w diecie, 72,6% ograniczało spożycie tłuszczów zwierzęcych, 8,9% pacjentów spożywało ryby częściej niż dwa razy w tygodniu, 19,5% spożywało owoce częściej

niż raz dziennie, 5,6% spożywało surowe warzywa więcej niż raz dziennie, 2,8% spożywało gotowane warzywa więcej niż raz dziennie, 12,9% używało regularnie oliwy z oliwek. W cztery lata po przebyciu zawału serca 67,6% chorych nie wykonywało żadnej pracy zawodowej, 35,8% spośród ocenianej grupy (n=64) wolny czas spędzało bez większej aktywności fizycznej, a tylko 0,6% (n=1) realizowało regularny program intensywnej aktywności fizycznej. Podczas wizyty w poradni otyłość stwierdzono u 31,3% chorych, a 20,7% osób nadal paliło tytoń. Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci po OZW przywiązują zbyt małą wagę do interwencji niefarmakologicznych, zwyczajów żywieniowych i redukcji masy ciała. Mają także małą świadomość z zakresu prozdrowotnych postaw oraz w niewielkim odsetku podejmują regularną aktywność fizyczną.

Przedstawione w pracy wyniki z zakresu stosowania się do interwencji mających na celu redukcję modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są zgodne z obserwacjami pochodzącymi z dużych badań. Mimo udowodnionych korzyści płynących z realizowania zaleceń dotyczących zdrowego stylu życia (rzucenia palenia tytoniu, redukcji wagi ciała, odpowiedniej aktywności fizycznej, wprowadzenia zdrowej diety) dane pochodzące z dużych rejestrów wskazują, że wyniki w tym zakresie nadal nie są zadowalające. W badaniu EUROASPIRE III prowadzonym w latach 2006–2007 w 76 ośrodkach europejskich u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wykazano, że prawie jedna trzecia badanych paliła tytoń na miesiąc przed zdarzeniem wieńcowym, a po okresie 6 miesięcy lub więcej od przebycia OZW odsetek ten spadł jedynie o połowę (153). 40% chorych nie zwiększyło swojej aktywności fizycznej po przebyciu OZW. Ponad 33% chorych objętych obserwacją stanowiły osoby z otyłością, spośród których 20% podało, że nikt nie pouczył ich, że są otyli, 50% nie uzyskało porady dotyczącej redukcji wagi, a prawie 66% nie zwiększyło swojej aktywności fizycznej (153).

Aktualne wytyczne dotyczące prewencji wtórnej obok interwencji ukierunkowanych na redukcję masy ciała, rzucenia palenia oraz zwiększenia aktywności fizycznej duży nacisk kładą na edukację oraz zachęcanie pacjentów do stosowania różnorodnej diety z dostosowaną do potrzeb podażą kalorii (136). Zdrowa dieta u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową powinna obejmować spożywanie warzyw i owoców, produktów pełnoziarnistych, ryb, chudego mięsa, a także produktów bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe pochodzenia roślinnego lub rybnego (136).

Pacjenci po przebyciu OZW, zwłaszcza grupa chorych z podwyższonym ryzykiem, a więc chorzy z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, w tym z hiperglikemią ostrej fazy OZW, stanowią grupę, w której szczególnie intensywnie należy prowadzić programy z zakresu interwencji nefarmakologicznych, mające na celu redukcję ryzyka oraz poprawę rokowania odległego, tymczasem uzyskane dane dowodzą, że do osiągnięcia sukcesu na tym polu jest nadal daleko.

1.6 Ograniczenia pracy

W prezentowanym badaniu u 307 chorych dokonano oceny stanu klinicznego oraz niekorzystnych zdarzeń w obserwacji szpitalnej oraz odległej w zależności od poziomu glukozy przy przyjęciu z powodu OZW. Ze względu na częściowo retrospektywny charakter pracy nie dokonano oceny wpływu na rokowanie przetrwałej hiperglikemii oraz stopnia nasilenia zmian stężenia glukozy podczas hospitalizacji. Tak wnikliwa analiza wymagałaby przeprowadzania wielokrotnych pomiarów stężenia glukozy podczas pobytu w szpitalu zgodnie z ustalonym uprzednio schematem. Ze względu na brak oznaczeń HbA_{1C} podczas hospitalizacji niemożliwe było określenie odsetka chorych, u których podwyższone wartości glukozy przy przyjęciu były wynikiem jedynie krótkotrwałej odpowiedzi organizmu na stres, jakim był zawał serca. Niemożliwe było również wyodrębnienie grupy pacjentów, u których hiperglikemia wynikała tylko z nieleczonych lub nierozpoznanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Obok hiperglikemii ostrej fazy u chorych z OZW należy podkreślić ogromne znaczenie wpływu hipoglikemii na rokowanie. Ze względu na brak wielokrotnych pomiarów stężenia glukozy podczas hospitalizacji niemożliwe było zbadanie wpływu hipoglikemii na rokowanie oraz ocenienie skuteczności oraz roli leczenia hipoglikemizującego w analizowanej grupie chorych.

U chorych z OZW i hiperglikemią ostrej fazy istotne znaczenie ma terapia hipoglikemizująca. W badaniu własnym ocena wpływu stosowanej terapii u chorych z hiperglikemią nie była celem badania, stąd nie dokonano jej analizy.

Nie analizowano danych dotyczących czasu od początku objawów OZW do momentu przyjęcia do szpitala, typu cukrzycy (1 lub 2) oraz czasu trwania choroby, a chorzy z NSTEMI, których udało się włączyć do badania, stanowili małą grupę.

W obserwacji odległej znaczny odsetek pacjentów został oceniony jedynie podczas wywiadu telefonicznego. Niemożliwość zrealizowania wizyty w poradni utrudniła pełną ocenę stanu klinicznego pacjentów po przebyciu OZW oraz przeprowadzenie zaplanowanych badań laboratoryjnych. Brak wykonanego OGTT w tej grupie chorych mógł wpłynąć na niedoszacowanie nowych przypadków zaburzeń gospodarki węglowodanowej w obserwacji poszpitalnej. W tej grupie chorych nie przeprowadzono także oceny aktywności fizycznej po wypisie ze szpitala oraz stosowania się do obowiązujących zaleceń dietetycznych.

VI. WNIOSKI

1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują często u chorych z zawałem serca.
2. Hiperglikemia ostrej fazy wiąże się ze wzrostem częstości występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych w czasie hospitalizacji z powodu zawału serca.
3. Hiperglikemia ostrej fazy związana jest także z niekorzystnym rokowaniem odległym. Zależność ta jest szczególnie wyraźna u chorych bez cukrzycy z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.
4. Hiperglikemia ostrej fazy wiąże się z większą częstością występowania nowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej (cukrzycy i upośledzonej tolerancji glukozy) w czasie hospitalizacji.
5. Chorzy z wyższymi poziomami glukozy w ostrej fazie zawału są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości.
6. Stopień stosowania się do zalecanych form interwencji z zakresu stylu życia, diety i aktywności fizycznej pacjentów po przebyciu zawału serca jest niewystarczający.

VII. STRESZCZENIE

Wstęp

Choroby układu krążenia, w tym choroba niedokrwienna serca i ostre zespoły wieńcowe (OZW), stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce. Cukrzyca, obok nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i palenia tytoniu, jest ważnym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, wiąże się także z gorszym rokowaniem. Nie tylko cukrzyca, ale także stany przedcukrzycowe, czyli nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) oraz upośledzona tolerancja glukozy (IGT), wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że liczba osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej ciągle rośnie. U pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW obserwowany jest również słabiej dotychczas poznany stan zaburzeń gospodarki węglowodanowej określany mianem ostrej hiperglikemii. Ostra hiperglikemia występuje we wszystkich klinicznych typach OZW, niezależnie od wcześniejszego rozpoznania cukrzycy.

Pomimo danych wskazujących na gorsze rokowanie krótkoterminowe oraz odległe chorych z ostrą hiperglikemią w zawale serca zagadnienie to wymaga dalszej analizy, ponieważ większość opublikowanych badań pochodzi sprzed ery inwazyjnego leczenia OZW i nie uwzględnia aktualnej definicji OZW, a ocena rokowania odległego dotyczy głównie krótkiego okresu – maksymalnie dwuletniego. Rozbieżności dotyczą znaczenia rokowniczego hiperglikemii u pacjentów z OZW w zależności od współistnienia cukrzycy. Dotychczas nie określono, czy istnieje związek między hiperglikemią obserwowaną w ostrej fazie OZW a rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w obserwacji odległej u pacjentów, u których w czasie hospitalizacji z powodu OZW wykluczono cukrzycę.

Cele pracy

Celem pracy była:

- ocena wpływu hiperglikemii ostrej fazy na rokowanie krótkoterminowe (szpitalne) i odległe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (zawał serca bez uniesienia odcinka ST i z uniesieniem odcinka ST) z cukrzycą i bez cukrzycy,

- ocena znaczenia hiperglikemii ostrej fazy jako markera zaburzeń gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca) w okresie szpitalnym i w obserwacji odległej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uprzedniego rozpoznania cukrzycy,
- ocena stosowania się pacjentów po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego do zalecanych form interwencji nefarmakologicznej.

Material i metodyka

Do badania włączono 307 kolejnych chorych hospitalizowanych w latach 2004–2007 w I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, zakwalifikowanych do pilnej diagnostyki inwazyjnej choroby niedokrwiennej serca, spełniających kryteria włączenia.

Praca miała charakter retrospektywny z prospektywnym gromadzeniem zaplanowanych do analizy danych (przegląd oryginalnej dokumentacji medycznej z okresu hospitalizacji z powodu OZW oraz ocena prospektywna po średnio czteroletnim okresie od wypisu z kliniki).

Z okresu hospitalizacji analizowano dane demograficzne i antropometryczne, wywiad w kierunku podstawowych czynników ryzyka choroby wieńcowej, stosowaną farmakoterapię, wybrane oznaczenia laboratoryjne, czynność skurczową lewej komory serca oraz niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Prospektywnie podczas wizyty w Poradni Przyklinicznej I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oceniano dane antropometryczne, częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, wybrane oznaczenia laboratoryjne oraz przeprowadzano ponowną analizę czynników ryzyka choroby wieńcowej, leczenia farmakologicznego, aktywności fizycznej po wypisie z kliniki, a także oceniano stosowanie się do obowiązujących zaleceń dietetycznych po wypisie z kliniki. Dane zebrane prospektywnie podczas wywiadu telefonicznego od rodziny pacjentów zmarłych po wypisie ze szpitala oraz od pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, ale nie mogli zgłosić się na wizytę, obejmowały ocenę niekorzystnych zdarzeń w obserwacji czteroletniej (zawał serca, rozpoznanie cukrzycy po wypisie z kliniki do momentu ponownej oceny, zgon pacjenta w okresie poszpitalnym).

Wyniki

Badanych chorych podzielono na trzy grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala: G1 $<7,8$ mmol/l (<140 mg/dl); G2: 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl); G3 $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl). W grupie G1 było 95 chorych (30,9%), w G2 142 (46,2%), a w G3 70 (22,9%).

Do badania włączono 307 osób: 209 mężczyzn (68,1%) oraz 98 kobiet (31,9%). Średni wiek pacjentów wynosił $63,9 \pm 11,6$ lat. U 246 chorych (80,1%) rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST, a u 61 (19,9%) zawał serca bez uniesienia odcinka ST. Otyłość stwierdzono u 66 osób (21,5%), 229 chorych (74,6%) miało nadciśnienie tętnicze, a 138 (44,9%) dyslipidemię; 127 osób (41,4%) paliło tytoń. Przed hospitalizacją cukrzycę rozpoznano u 69 chorych (22,5%), a IGT u 2 pacjentów (0,7%). W czasie hospitalizacji zmarło 19 chorych (6,2%).

Ostatecznie, po wykonaniu OGTT w szpitalu, u 104 osób stwierdzono cukrzycę (33,9%), a u 203 (66,1%) jej nie rozpoznano. Wśród chorych z cukrzycą u 76 pacjentów (73,1%) rozpoznano STEMI, a u 28 (26,9%) NSTEMI. Wśród chorych bez rozpoznania cukrzycy u 171 osób (84,2%) rozpoznano STEMI, a u 32 (25,8%) NSTEMI. Średni poziom glukozy przy przyjęciu wynosił $9,3 \pm 4,0$ mmol/l, a średnie stężenie pierwszej glukozy na czczo – $6,8 \pm 2,9$ mmol/l.

Okres obserwacji wynosił średnio $48,2 \pm 13,9$ miesięcy. Spośród 288 chorych, z tego 228 pacjentów (79,2%) ze STEMI oraz 60 chorych (20,8%) z NSTEMI; 98 pacjentów (34,0%) z cukrzycą oraz 190 chorych (66,0%) bez cukrzycy, na wizytę w Poradni Przyklinicznej zgłosiło się 179 osób (62,2%). Dane dotyczące stanu klinicznego 109 osób (37,8%) uzyskano telefonicznie. Po wypisie ze szpitala zmarło 66 osób (22,9%). Grupy G1, G2 i G3 w obserwacji odległej liczyły odpowiednio 94 (32,6%), 137 (47,6%) oraz 57 chorych (19,8%).

Pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu byli starsi ($60,4 \pm 12,0$ vs $64,9 \pm 11,1$ vs $68,1 \pm 10,2$ lat, $p < 0,0001$). Wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu stwierdzano większy odsetek kobiet (23,2% vs 31,7% vs 44,3%, $p = 0,016$), wyższe BMI ($26,2 \pm 3,6$ vs $27,5 \pm 3,8$ vs $28,6 \pm 3,7$ kg/m², $p = 0,0008$), otyłość (14,7% vs 21,8% vs 30,0%, $p = 0,019$), a rzadziej palenie tytoniu (52,6% vs 43,7% vs 21,4%, $p = 0,0003$). U chorych z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu częściej występowała cukrzyca wcześniej rozpoznana (5,3% vs 16,9% vs 57,1%, $p < 0,0001$), cukrzyca *de novo* (10,1% vs 16,8% vs 30,4%, $p = 0,0493$) oraz cukrzyca ogółem

(rozpoznana przed hospitalizacją z powodu OZW oraz *de novo*) (14,7% vs 30,3% vs 67,1%, $p<0,0001$). Frakcja wyrzutowa lewej komory serca była niższa u pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu ($50,8\pm 5,4$ vs $50,4\pm 10,2$ vs $43,9\pm 11,7\%$, $p=0,0002$).

Wraz ze wzrostem stężenia glukozy stwierdzano istotnie wyższe maksymalne wartości markerów martwicy mięśnia sercowego: troponiny I ($10,5\pm 12,8$ vs $12,2\pm 14,3$ vs $19,2\pm 17,7$ ng/ml, $p=0,0019$), CPK ($1679,1\pm 2192,7$ vs $1885,3\pm 2462,0$ vs $2708,2\pm 2885,2$ U/l, $p=0,031$) i CK-MB ($198,4\pm 250,1$ vs $203,4\pm 227,1$ vs $311,7\pm 354,7$ U/l, $p=0,042$). Chorzy z wyższymi wartościami glikemii mieli istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego – eGFR ($78,7\pm 24,8$ vs $72,8\pm 24,0$ vs $62,0\pm 24,6$ ml/min/1,73m², $p=0,0004$), oraz wyższe wartości leukocytozy (WBC) ocenianej w ostrej fazie OZW ($10,3\pm 3,2$ vs $10,6\pm 3,4$ vs $12,3\pm 4,1$ tys/mm³, $p=0,0019$).

Średnie stężenia glukozy przy przyjęciu wynosiły odpowiednio: $6,2\pm 1,0$ mmol/l, $8,7\pm 0,8$ mmol/l i $14,7\pm 2,8$ mmol/l. Wraz z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie wyższe wartości stężenia pierwszej glukozy na czczo oznaczanej po >8 godzinach od ostatniego, wieczornego posiłku w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala ($5,4\pm 1,0$ vs $6,4\pm 1,9$ vs $9,8\pm 4,1$ mmol/l, $p<0,0001$), stężenia glukozy podczas OGTT w 0 minucie ($4,9\pm 0,9$ vs $5,3\pm 0,9$ vs $6,0\pm 1,8$ mmol/l, $p=0,021$) oraz w 120 minucie ($7,5\pm 2,5$ vs $8,3\pm 3,1$ vs $9,7\pm 3,1$ mmol/l, $p=0,0004$).

U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu (G1 vs G2 vs G3) stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność w okresie hospitalizacji (1,0% vs 3,5% vs 18,6%, $p<0,0001$), częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego (1,0% vs 4,2% vs 15,7%, $p=0,0002$), niewydolności serca z klasą Killipa >1 (16,8% vs 31,7% vs 50,0%, $p<0,0001$), migotania komór (0,0% vs 2,1% vs 10,0%, $p=0,001$), bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (3,2% vs 4,2% vs 11,4%, $p=0,046$) oraz częściej implantowano elektrodę endokawitarną (3,2% vs 4,9% vs 17,1%, $p=0,001$). Podobnie, u tych chorych częściej stwierdzano występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon i/lub wstrząs kardiogeny) i drugorzędowego punktu końcowego (migotanie przedsionków i/lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia i/lub niewydolność serca i/lub udar mózgu / TIA) (odpowiednio: 1,0% vs 6,3% vs 25,7%, $p<0,0001$, i 20,0% vs 38,0% vs 55,7%, $p<0,0001$).

Analizując zależność średniego poziomu glukozy przy przyjęciu od wystąpienia lub niewystąpienia niekorzystnego zdarzenia w obserwacji szpitalnej, zaobserwowano, że chorzy, którzy zmarli, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu ($13,6 \pm 6,0$ vs $8,8 \pm 3,4$ mmol/l, $p < 0,0001$). Podobnie, istotnie wyższe średnie stężenie glukozy przy przyjęciu stwierdzono u chorych ze wstrząsem kardiogenym ($12,6 \pm 3,9$ vs $8,9 \pm 3,7$ mmol/l, $p = 0,001$), z niewydolnością serca ($10,4 \pm 4,4$ vs $8,6 \pm 3,4$ mmol/l, $p = 0,001$), blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia ($11,9 \pm 5,1$ vs $9,0 \pm 3,7$ mmol/l, $p = 0,0023$), u chorych ze stymulacją czasową ($13,3 \pm 6,5$ vs $8,8 \pm 3,3$ mmol/l, $p < 0,0001$), migotaniem komór ($12,5 \pm 3,1$ vs $9,0 \pm 3,8$ mmol/l, $p = 0,043$) oraz ponownym zawałem serca w okresie hospitalizacji ($13,8 \pm 4,0$ vs $9,1 \pm 3,8$ mmol/l, $p = 0,0339$), no-reflow ($14,1 \pm 6,7$ vs $9,0 \pm 3,6$ mmol/l, $p = 0,004$), a także z pierwszorzędowym i drugorzędowym punktem końcowym (odpowiednio: $13,4 \pm 5,3$ vs $8,7 \pm 3,3$ mmol/l, $p < 0,0001$, i $10,4 \pm 4,3$ vs $8,4 \pm 3,3$ mmol/l, $p < 0,0001$).

W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej stwierdzono, że poziom glukozy przy przyjęciu oraz obecność choroby trójnaczyniowej to niezależne czynniki rokownicze wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego. Jednostkowy iloraz szans (OR, *odds ratio*) dla glukozy wynosił 1,21 (95% CI 1,03–1,42, $p = 0,02$), a dla choroby trójnaczyniowej 4,37 (95% CI 1,01–19,08, $p = 0,04$). Czynnikiem niekorzystnego rokowania będącym na granicy istotności statystycznej był wiek (OR=1,09; 95% CI 0,99–1,19, $p = 0,05$).

U wszystkich pacjentów ($n=307$) włączonych do badania wykonano koronarografię. Nie stwierdzono związku między lokalizacją tętnicy odpowiedzialnej za zawał a stężeniami glukozy przy przyjęciu. Zabieg PCI wykonano u 260 pacjentów. Nie było różnic w częstości wykonywania PCI pomiędzy grupami. Stent implantowano u 216 osób. Stwierdzono istotne różnice w częstości implantacji stentu podczas PCI w tętnicy dozawałowej pomiędzy grupami (61,0% vs 76,1% vs 71,4%, $p = 0,045$, dla G1 vs G2 vs G3, odpowiednio). U pacjentów z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu istotnie częściej stwierdzano brak przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (TIMI 0) podczas koronarografii (40,0% vs 43,7% vs 61,4%, $p = 0,0154$) oraz rzadziej osiągano przepływ TIMI 3 po zabiegu PCI (94,9% vs 95,4% vs 81,7%, $p = 0,0039$). Częstość występowania no-reflow była nieznamiennie wyższa w grupach z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu (1,3% vs 1,6% vs 6,7%, $p = 0,094$). Chorobę trójnaczyniową stwierdzono u 14,7%

osób w grupie G1, u 21,1% w G2 i u 27,1% w G3, co nie było różnicą istotną statystycznie.

Pacjenci z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu istotnie częściej zażywali doustne leki przeciwcukrzycowe (2,1% vs 7,7% vs 17,1%, $p=0,0022$) oraz stosowali insulinoterapię (2,1% vs 8,4% vs 38,6%, $p<0,0001$), co wynikało z częstości rozpoznania cukrzycy. Przy wypisie u pacjentów z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu częściej stosowano insulinoterapię (2,1% vs 9,5% vs 52,6%, $p<0,0001$), a rzadziej beta-bloker (94,7% vs 93,4% vs 82,5%, $p=0,0182$).

Wizytę w Poradni Przyklinicznej przeprowadzono u 179 osób (62,2% spośród całej badanej grupy poddanej obserwacji odległej), w tym u 138 pacjentów po przebyciu STEMI (77,1%) oraz u 41 (22,9%) po przebyciu NSTEMI; grupa chorych z cukrzycą w czasie hospitalizacji oceniana podczas wizyty w poradni liczyła 52 osoby (37,4%), a bez rozpoznania cukrzycy – 127 chorych (62,6%). Dane dotyczące stanu klinicznego 109 osób (37,8% spośród całej badanej grupy poddanej obserwacji odległej) uzyskano telefonicznie. Po wypisie ze szpitala zmarło 66 osób (22,9% spośród całej badanej grupy poddanej obserwacji odległej), a 40 pacjentów (13,0%) przeżyło ponowny zawał serca.

W grupach z wyższymi wartościami glikemii nadal stwierdzano istotnie wyższe wartości BMI ($27,5\pm 4,3$ vs $28,7\pm 3,6$ vs $29,9\pm 4,0$ kg/m², $p=0,0064$) i częstsze występowanie otyłości (22,6% vs 30,2% vs 51,6%, $p=0,0167$), a także istotnie niższe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego – eGFR ($90,3\pm 23,4$ vs $83,6\pm 23,2$ vs $76,8\pm 25,1$ ml/min/1,73m², $p=0,0285$), wyższe wartości stężenia glukozy na czczo / w 0 minucie OGTT ($5,3\pm 0,9$ vs $5,7\pm 1,4$ vs $7,6\pm 3,5$ mmol/l, $p=0,0019$) oraz poziomu hemoglobiny glikowanej ($5,9\pm 0,6$ vs $6,2\pm 0,8$ vs $7,4\pm 2,0$ %, $p=0,0019$). Pacjenci z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu częściej stosowali insulinoterapię (1,6% vs 7,0% vs 35,5%, $p<0,0001$).

Po wypisie ze szpitala istotnie wyższą śmiertelność stwierdzono u chorych z wyższymi stężeniami glukozy przy przyjęciu (17,0% vs 21,2% vs 36,8%, $p=0,0154$). Wraz ze wzrostem stężenia glukozy przy przyjęciu obserwowano również istotnie częstsze występowanie zawału serca po wypisie ze szpitala (9,6% vs 12,4% vs 24,6%, $p=0,0281$) oraz złożonego punktu końcowego obejmującego obecność co najmniej jednego zdarzenia spośród następujących: zawał serca, objawy niewydolności serca wymagające hospitalizacji, udar mózgu / TIA (11,3% vs 18,6% vs 32,3%, $p=0,0487$).

W całej badanej grupie wraz z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu obserwowano wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) (17,9% vs 24,0% vs 48,6%, $p<0,0001$).

Chorzy, którzy zmarli w okresie czteroletniej obserwacji, mieli istotnie wyższy średni poziom glukozy przy przyjęciu w porównaniu do chorych, którzy przeżyli ($9,9\pm 4,0$ vs $8,5\pm 3,2$ mmol/l, $p=0,0036$). Wśród chorych, u których wystąpił ponowny zawał serca w czasie obserwacji odległej, średnie stężenie glukozy przy przyjęciu było nieznamiennie wyższe ($10,2\pm 4,4$ vs $8,6\pm 3,2$ mmol/l, $p=0,060$).

W analizie regresji logistycznej stwierdzono, że obecność choroby trójnaczyniowej, wiek oraz poziom glukozy przy przyjęciu były niezależnymi czynnikami rokowniczymi zgonu w obserwacji odległej. Jednostkowy OR dla choroby trójnaczyniowej, wieku oraz poziomu glukozy przy przyjęciu wynosił odpowiednio 5,98 (95% CI 2,52–14,21, $p<0,001$), 1,07 (95% CI 1,02–1,11, $p<0,001$) oraz 1,11 (95% CI 1,01–1,24, $p=0,04$).

Grupa G3 miała istotnie niższe prawdopodobieństwo przeżycia w obserwacji odległej oceniane metodą Kaplana–Meiera w porównaniu do grupy G1 ($p=0,0182$).

W obserwacji szpitalnej u chorych z rozpoznaniem STEMI wraz z wyższymi wartościami glikemii przy przyjęciu stwierdzono wyższą śmiertelność (1,4% vs 4,3% vs 20,0%, $p<0,0001$). U tych chorych istotnie częściej występował również wstrząs kardiogeny (1,4% vs 5,2% vs 13,3%, $p<0,0001$), niewydolność serca (19,7% vs 33,9% vs 48,3%, $p=0,0022$), migotanie komór (0,0% vs 2,6% vs 10,0%, $p=0,005$); częściej też implantowano elektrodę endokawitarną (4,2% vs 6,1% vs 16,7%, $p=0,019$). Istotnie częściej występował u nich także pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: 1,4% vs 7,8% vs 25,0%, $p<0,0001$, i 23,9% vs 40,1% vs 55,0%, $p=0,0011$).

W obserwacji odległej u chorych ze STEMI wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu częściej występował ponowny zawał serca (7,1% vs 10,9% vs 23,9%, $p=0,031$), niewydolność serca wymagająca hospitalizacji (2,3% vs 3,0% vs 14,8%, $p=0,036$) oraz złożony punkt końcowy (4,5% vs 13,4% vs 29,6%, $p=0,0118$). Wraz z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu obserwowano wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) (16,9% vs 22,6% vs 46,7%, $p=0,0002$).

W obserwacji szpitalnej u chorych z rozpoznaniem NSTEMI w grupie G3 obserwowano częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego (0,0% vs 0,0% vs

30,0%, $p=0,0003$). Wraz ze wzrostem stężenia glukozy przy przyjęciu istotnie częściej występowała niewydolność serca (8,3% vs 22,2% vs 60,0%, $p=0,0048$) oraz pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: 0,0% vs 0,0% vs 30,0%, $p=0,0003$, oraz 8,3% vs 25,9% vs 60,0%, $p=0,006$).

W obserwacji odległej u pacjentów z NSTEMI nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń pomiędzy grupami. U tych chorych nie stwierdzono także istotnych różnic w łącznej śmiertelności (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) pomiędzy grupami.

W obserwacji szpitalnej wśród pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy w grupie G3 obserwowano wyższą śmiertelność (0,0% vs 0,0% vs 12,8%, $p=0,0068$). Wraz z wyższymi stężeniami glukozy istotnie częściej występował także pierwszorzędowy punkt końcowy (0,0% vs 7,0% vs 21,3%, $p=0,0188$).

W obserwacji odległej u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zdarzeń. W tej grupie chorych wraz z wyższymi poziomami glukozy przy przyjęciu obserwowano wyższą łączną śmiertelność (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) (21,4% vs 16,3% vs 45,6%, $p=0,0175$).

W obserwacji szpitalnej u chorych bez rozpoznania cukrzycy wraz ze wzrostem stężenia glukozy stwierdzano istotnie wyższą śmiertelność (1,2% vs 5,0% vs 30,4%, $p<0,0001$) i częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego (1,2% vs 3,0% vs 21,7%, $p<0,0001$), niewydolności serca (14,8% vs 32,3% vs 60,9%, $p<0,0001$), migotania komór (0,0% vs 2,0% vs 8,7%, $p=0,0299$), krwawienia (2,5% vs 4,0% vs 17,4%, $p=0,012$), bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (2,5% vs 5,0% vs 21,7%, $p=0,0022$), częściej implantowano elektrodę endokawitarną (2,5% vs 5,0% vs 26,9%, $p=0,0002$) oraz częściej stwierdzano pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy (odpowiednio: 1,2% vs 6,1% vs 34,8%, $p<0,0001$, i 17,3% vs 39,4% vs 65,2%, $p<0,0001$).

W obserwacji odległej u pacjentów bez rozpoznania cukrzycy wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu obserwowano istotnie wyższą śmiertelność po wypisie ze szpitala oraz częstsze występowanie ponownego zawału serca (odpowiednio: 16,2% vs 23,4% vs 43,7%, $p=0,0488$, oraz 8,7% vs 14,9% vs 43,7%, $p=0,0015$). Podobną zależność stwierdzono dla łącznej śmiertelności (w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej) (17,3% vs 27,3% vs 60,9%, $p=0,0002$).

Spośród wszystkich chorych cukrzycę przed hospitalizacją rozpoznano u 69 pacjentów (22,5%), a po wykonaniu OGTT w szpitalu liczba ta wzrosła do 104 chorych (33,9%). U 77 osób (25,1%) rozpoznano IFG lub IGT. Odsetek zaburzeń gospodarki węglowodanowej był wysoki u chorych z rozpoznaniem zarówno STEMI, jak i NSTEMI. U chorych ze STEMI cukrzycę rozpoznano u 70 pacjentów (38,5%), a IFG lub IGT u 64 chorych (26,0%), u pacjentów z NSTEMI cukrzycę rozpoznano u 28 pacjentów (45,9%), a 13 pacjentów (21,3%) miało IFG lub IGT.

W obserwacji szpitalnej zaobserwowano istotnie większą częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu. Powyższą zależność potwierdzono dla częstości występowania cukrzycy w czasie hospitalizacji wśród wszystkich chorych (14,7% vs 30,3% vs 67,1%, $p<0,0001$), chorych ze STEMI (14,1% vs 22,6% vs 65,0%, $p<0,0001$) oraz z NSTEMI (16,7% vs 62,9% vs 80,0%, $p=0,0002$). Stwierdzono ponadto częstsze występowanie cukrzycy *de novo* wraz ze wzrostem poziomu glukozy przy przyjęciu do szpitala. Zależność ta była istotna dla wszystkich chorych (10,1% vs 16,8% vs 30,4%, $p=0,0493$) oraz pacjentów z NSTEMI (4,8% vs 37,5% vs 33,3%, $p=0,0302$). U chorych, u których w szpitalu na podstawie OGTT wykluczono cukrzycę, istotnie częściej stwierdzano IGT w grupach z wyższymi stężeniami glukozy (25,0% vs 35,1% vs 56,2%, $p=0,0399$).

W obserwacji odległej wśród pacjentów bez rozpoznania cukrzycy stwierdzono większą częstość nowych przypadków cukrzycy u chorych, którzy mieli hiperglikemię przy przyjęciu. Zależność taką stwierdzono u wszystkich chorych, u pacjentów z NSTEMI (odpowiednio: 5,0% vs 7,4% vs 25,0%, $p=0,0249$, oraz 10,0% vs 10,0% vs 100,0%, $p=0,0031$) i ze STEMI (0,0% vs 11,1% vs 20,0%, $p=0,0138$).

W modelu regresji logistycznej stwierdzono, że poziom glukozy przy przyjęciu do szpitala oceniany jako zmienna ciągła jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej (OR=1,25; 95% CI 1,03–1,52, $p=0,02$).

Wykazano, że pacjenci po OZW przywiązują zbyt małą wagę do interwencji niefarmakologicznych, zwyczajów żywieniowych i redukcji masy ciała. Mają także małą świadomość postaw prozdrowotnych oraz w niewielkim odsetku podejmują regularną aktywność fizyczną. Jedynie 88,3% pacjentów potwierdziło, że zostali uprzednio pouczeni o konieczności stosowania tzw. zdrowej diety i wiedzą, na czym

ta dieta polega, 91,6% stwierdziło, że dieta jest ważnym elementem ich leczenia, 65,9% starało się stosować do zaleceń dietetycznych zdrowego żywienia, 42,4% starało się unikać węglowodanów prostych w diecie, 72,6% ograniczało spożycie tłuszczów zwierzęcych, 8,9% spożywało ryby częściej niż dwa razy w tygodniu, 19,5% spożywało owoce częściej niż raz dziennie, 5,6% spożywało surowe warzywa więcej niż raz dziennie, 2,8% spożywało gotowane warzywa więcej niż raz dziennie, 12,9% używało regularnie oliwy z oliwek. W cztery lata po przebyciu zawału serca 67,6% chorych nie wykonywało żadnej pracy zawodowej, 35,8% spośród ocenianej grupy wolny czas spędzało bez większej aktywności fizycznej, a tylko 0,6% realizowało regularny program intensywnej aktywności fizycznej. Podczas wizyty w poradni otyłość stwierdzono u 31,3% chorych, a 20,7% osób nadal paliło tytoń.

Wnioski:

1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują często u chorych z zawałem serca.
2. Hiperglikemia ostrej fazy wiąże się ze wzrostem częstości występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych w czasie hospitalizacji z powodu zawału serca.
3. Hiperglikemia ostrej fazy związana jest także z niekorzystnym rokowaniem odległym. Zależność ta jest szczególnie wyraźna u chorych bez cukrzycy z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.
4. Hiperglikemia ostrej fazy wiąże się z większą częstością występowania nowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej (cukrzycy i upośledzonej tolerancji glukozy) w czasie hospitalizacji.
5. Chorzy z wyższymi poziomami glukozy w ostrej fazie zawału są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości.
6. Stopień stosowania się do zalecanych form interwencji z zakresu stylu życia, diety i aktywności fizycznej pacjentów po przebyciu zawału serca jest niewystarczający.

SUMMARY

Introduction

Cardiovascular diseases, including coronary heart disease and acute coronary syndromes (ACS), are the major causes of death in Poland. Along with hypertension, dyslipidemia and smoking, diabetes is not only significant and independent risk factor for coronary heart disease, but is also associated with worse prognosis. Pre-diabetic states, that is impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) are also associated with substantially increased cardiovascular risk.

The results of epidemiological studies show that the number of people with abnormal glucose metabolism steadily increases. Among patients hospitalized due to ACS is also noticed other, less known state of glucose metabolism disturbance defined as acute hyperglycaemia. Acute hyperglycaemia occurs regardless of diabetes diagnosis and is commonly found among patients with entire range of ACS.

Numerous studies have demonstrated that acute hyperglycaemia is associated with worse short- and long-term outcome. Yet, the vast majority of the studies have been published before the implementation of invasive treatment of ACS, have not evaluated the influence of acute hyperglycaemia according to current definition of ACS and long-term outcome have been studied in 2 years or shorter observational period. There is no definitive answer to the prognostic significance of acute hyperglycaemia with regard to the diagnosis of diabetes. The relationship between hyperglycaemia during acute phase of ACS and the future development of glucose metabolism abnormalities in long-term observational period in patients with exclusion of diabetes diagnosis during hospitalisation has not been studied and remains unclear.

Aim of the study

The aim of the study was:

- evaluation of the influence of acute phase hyperglycaemia on in-hospital and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes (NSTEMI/STEMI) with and without diabetes,
- evaluation of the role of acute phase hyperglycaemia as a marker of glucose metabolism disturbances (IFG, IGT, DM) diagnosed during hospitalisation and in long-term observation in patients without previous diagnosis of diabetes,

- analysis of adherence to non-pharmacological recommendations for lifestyle interventions in patients after acute coronary syndrome.

Material and methods

A total of 307 patients with STEMI or NSTEMI admitted during 2004–2007 to First Department of Cardiology and Hypertension University Hospital in Cracow who were qualified for invasive diagnosis of coronary artery disease and fulfilled the inclusion criteria were enrolled to the study.

The study was retrospective with prospective collecting of data to analysis (review of medical documentation during hospitalisation due to ACS and prospective analysis after observational period).

Demographic and anthropometric characteristic, history of coronary heart disease risk factors, applied pharmacotherapy, selected laboratory parameters, left ventricular ejection fraction and adverse cardiovascular events during in-hospital observation were analysed in patients included into the study.

Prospective data collection during medical assessment in Outpatient Department of First Department of Cardiology and Hypertension University Hospital in Cracow (4-year mean follow up) included anthropometric characteristic, specified adverse cardiovascular events, selected laboratory parameters, repeated analysis of coronary heart disease risk factors, applied pharmacotherapy, physical activity and adherence to healthy diet recommendations after discharge from hospital. During phone interview with the relatives of patients who died after discharge from hospital and the patients who gave consent to be included in the study but could not come for medical assessment in Outpatient Department prospective data collection included analysis of adverse events in 4-year observational period (myocardial infarction, new diagnosis of diabetes after discharge from hospital and death after discharge from hospital).

Results

Patients were divided into three groups according to admission glucose level: G1 <7.8 mmol/l (<140 mg/dl); G2: 7.8–11.0 mmol/l (140–199 mg/dl); G3 $\geq$ 11.1 mmol/l ($\geq$ 200 mg/dl). There were 95 patients (30.9%) in G1 group, 142 (46.2%) in G2 group and 70 (22.9%) in G3 group.

A total of 307 patients were enrolled to the study: 209 men (68.1%) and 98 women (31.9%). The mean age of the patients was 63.9 ± 11.6 years. In 246 patients STEMI and in 61 (19.9%) NSTEMI was diagnosed. 66 patients (21.5%) were obese,

229 (74.6%) had hypertension, 138 subjects (44.9%) had dyslipidemia and 127 patients (41.4%) were smokers. Previously known diabetes before hospitalisation was noticed in 69 subjects (22.5%), IGT diagnosis before hospitalisation was known in 2 patients (0.7%). 19 patients (6.2%) died during hospitalisation.

Finally, after oral glucose tolerance test (OGTT) performance in hospital in 104 patients (33.9%) diabetes was diagnosed and in 203 subjects (66.1%) diabetes was not diagnosed. Among diabetic patients there were 76 (73.1%) subjects with STEMI and 28 (26.9%) with NSTEMI. Among non-diabetic patients there were 171 subjects (84.2%) with STEMI and 32 (25.8%) with NSTEMI. Mean admission glucose level was 9.3 ± 4.0 mmol/l and mean first fasting glucose level was 6.8 ± 2.9 mmol/l.

Mean observational period was 48.2 ± 13.9 months. Out of 288 patients who were followed up, including 228 patients with STEMI (79.2%) and 60 patients with NSTEMI (20.8%); 98 patients with diabetes (34.0%) and 190 subjects without diabetes (66.0%), medical assessment in Outpatient Department was performed in 179 subjects (62.2%). Clinical status of 109 patients (37.8%) was assessed by telephone interview. 66 patients died during post-discharge observational period (22.9%). G1, G2 and G3 groups in long-term follow up consisted of 94 patients (32.6%), 137 (47.6%) and 57 (19.8%), respectively.

Patients with higher admission glucose levels were older (60.4 ± 12.0 vs 64.9 ± 11.1 vs 68.1 ± 10.2 years, $p < 0.0001$). Higher percentage of women (23.2% vs 31.7% vs 44.3%, $p = 0.016$), higher BMI (26.2 ± 3.6 vs 27.5 ± 3.8 vs 28.6 ± 3.7 kg/m², $p = 0.0008$), higher prevalence of obesity (14.7% vs 21.8% vs 30.0%, $p = 0.019$), lower incidence of smoking (52.6% vs 43.7% vs 21.4%, $p = 0.0003$) was noticed in patients with elevated admission glucose levels. Subjects with higher admission glucose levels had significantly more frequent diabetes mellitus diagnosed before admission to hospital (5.3% vs 16.9% vs 57.1%, $p < 0.0001$), newly diagnosed diabetes mellitus (10.1% vs 16.8% vs 30.4%, $p = 0.0493$) and diabetes mellitus in general (known before admission to hospital due to ACS and newly diagnosed during hospitalisation) in subgroups with higher glucose levels on admission (14.7% vs 30.3% vs 67.1%, $p < 0.0001$). Lower left ventricle ejection fraction was noticed in patients with higher admission glucose levels (50.8 ± 5.4 vs 50.4 ± 10.2 vs 43.9 ± 11.7 %, $p = 0.0002$).

Significantly higher maximal troponin I levels (10.5 ± 12.8 vs 12.2 ± 14.3 vs 19.2 ± 17.7 ng/ml, $p = 0.0019$), creatine kinase (1679.1 ± 2192.7 vs 1885.3 ± 2462.0 vs

2708.2±2885.2 U/l, $p=0.031$), creatine kinase-MB fraction (198.4±250.1 vs 203.4±227.1 vs 311.7±354.7 U/l, $p=0.042$) were noticed in patients with higher admission glucose levels. Significantly lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) (78.7±24.8 vs 72.8±24.0 vs 62.0±24.6 ml/min/1.73m², $p=0.0004$) and higher white blood counts (WBC) measured during acute phase of ACS (10.3±3.2 vs 10.6±3.4 vs 12.3±4.1 x1000/mm³, $p=0.0019$) was noticed in patients with higher glucose levels on admission.

Mean glucose level on admission in groups G1, G2 and G3 was 6.2±1.0 mmol/l, 8.7±0.8 mmol/l and 14.7±2.8 mmol/l, respectively. Significantly higher first fasting glucose level (measured more than 8 hours since the last meal of the preceding evening within 24 hours since admission to hospital) (5.4±1.0 vs 6.4±1.9 vs 9.8±4.1 mmol/l, $p<0.0001$), glucose level in 0 minute of OGTT (performed after the acute phase of ACS in pre-discharge period) (4.9±0.9 vs 5.3±0.9 vs 6.0±1.8 mmol/l, $p=0.021$) and in 120 minute of OGTT (7.5±2.5 vs 8.3±3.1 vs 9.7±3.1 mmol/l, $p=0.0004$) were noticed in subgroups with higher admission glucose levels (G1 vs G2 vs G3, respectively).

Significantly higher in-hospital mortality (1.0% vs 3.5% vs 18.6%, $p<0.0001$, for G1 vs G2 vs G3), higher prevalence of cardiogenic shock (1.0% vs 4.2% vs 15.7%, $p=0.0002$), heart failure with Killip class >1 (16.8% vs 31.7% vs 50.0%, $p<0.0001$), ventricular fibrillation (0.0% vs 2.1% vs 10.0%, $p=0.001$), 2nd or 3rd degree A-V block (3.2% vs 4.2% vs 11.4%, $p=0.046$), temporary pacemaker implantation (3.2% vs 4.9% vs 17.1%, $p=0.001$), primary endpoint defined as: death and/or cardiogenic shock during hospitalisation (1.0% vs 6.3% vs 25.7%, $p<0.0001$), and secondary endpoint defined as: atrial fibrillation and/or 2nd or 3rd degree A-V block and/or heart failure and/or stroke/TIA during hospitalisation (20.0% vs 38.0% vs 55.7%, $p<0.0001$), were noticed in patients with higher glucose levels on admission.

The assessment of mean of glucose level on admission performed with regard to the occurrence or no occurrence of adverse event during index hospital stay showed that who died in comparison with those who survived (13.6±6.0 vs 8.8±3.4 mmol/l, $p<0.0001$). Similarly, the mean of admission glucose level was higher in patients with cardiogenic shock (12.6±3.9 vs 8.9±3.7 mmol/l, $p=0.001$), heart failure (10.4±4.4 vs 8.6±3.4 mmol/l, $p=0.001$), 2nd or 3rd degree A-V block (11.9±5.1 vs 9.0±3.7 mmol/l, $p=0.0023$), ventricular fibrillation (12.5±3.1 vs 9.0±3.8 mmol/l,

$p=0.043$), temporary pacemaker implantation (13.3 ± 6.5 vs 8.8 ± 3.3 mmol/l, $p<0.0001$), repeated myocardial infarction during hospitalisation (13.8 ± 4.0 vs 9.1 ± 3.8 mmol/l, $p=0.0339$), no-reflow phenomenon (14.1 ± 6.7 vs 9.0 ± 3.6 mmol/l, $p=0.004$), primary and secondary endpoints (13.4 ± 5.3 vs 8.7 ± 3.3 mmol/l, $p<0.0001$, and 10.4 ± 4.3 vs 8.4 ± 3.3 mmol/l, $p<0.0001$, respectively).

In logistic regression model it was noticed that admission glucose level and three vessel disease are independent risk factors of the primary endpoint occurrence. One-unit change odds ratio for admission glucose level was 1.21 (95% CI 1.03–1.42, $p=0.02$), for three vessel disease 4.37 (95% CI 1.01–19.08, $p=0.04$). Age was found to be almost statistically significant unfavourable risk factor (odds ratio=1.09; 95% CI 0.99–1.19, $p=0.05$).

In all patients included into the study ($n=307$) coronary angiography was performed. No significant differences between frequency of infarction-related artery and admission glucose levels were found. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 260 patients. Groups did not differ with regard to the frequency of PCI procedure. Stent implantation was done in 216 subjects. There were significant differences in the frequency of stent implantation in infarction-related artery between defined groups (61.0% vs 76.1% vs 71.4%, $p=0.045$, for G1 vs G2 vs G3, respectively). No flow in infarction-related artery during coronary angiography (TIMI 0) was found to be more frequent (40.0% vs 43.7% vs 61.4%, $p=0.0154$) and TIMI 3 flow after PCI was noticed to be less frequent (94.9% vs 95.4% vs 81.7%, $p=0.0039$) in patients with higher admission glucose levels. The prevalence of no-reflow phenomenon was higher in subgroups with higher admission glucose levels, but without statistical significance (1.3% vs 1.6% vs 6.7%, $p=0.094$). Three vessel disease was found in 14.7% out of G1 group, in 21.1% out of G2 and in 27.1% out of G3, but statistical significance was not noticed.

Patients with higher glucose levels were using significantly more frequent oral hypoglycemic agents (2.1% vs 7.7% vs 17.1%, $p=0.0022$) and insulin therapy (2.1% vs 8.4% vs 38.6%, $p<0.0001$) on admission, which was in accordance with the frequency of diabetes diagnosis. At discharge, insulin therapy was administered significantly more frequent (2.1% vs 9.5% vs 52.6%, $p<0.0001$) and beta-blockers were prescribed less often (94.7% vs 93.4% vs 82.5%, $p=0.0182$) to patients with higher glucose levels.

Medical assessment in Outpatient Department was performed in 179 patients (62.2% out of all patients who were followed up). Clinical status of 109 patients (37.8% out of all patients who were followed up) was assessed by telephone interview. During post-discharge observational period 66 patients died (22.9% out of all patients who were followed up) and 40 patients (13.0%) underwent repeated myocardial infarction. Medical assessment in Outpatient Department was performed in 138 patients after STEMI (77.1%) and 41 subjects with NSTEMI (22.9%). A group of diabetics who were assessed in Outpatient Department in long-term follow up consisted of 52 patients (37.4%) and a group of non-diabetics consisted of 127 subjects (62.6%).

Patients with higher admission glucose levels had still higher BMI (27.5 ± 4.3 vs 28.7 ± 3.6 vs 29.9 ± 4.0 kg/m², $p=0.0064$), higher prevalence of obesity (22.6% vs 30.2% vs 51.6%, $p=0.0167$) and significantly lower estimated glomerular filtration rate – eGFR (90.3 ± 23.4 vs 83.6 ± 23.2 vs 76.8 ± 25.1 ml/min/1.73m², $p=0.0285$), higher fasting glucose levels / 0 min. of OGTT (5.3 ± 0.9 vs 5.7 ± 1.4 vs 7.6 ± 3.5 mmol/l, $p=0.0019$) and glycosylated haemoglobin level (5.9 ± 0.6 vs 6.2 ± 0.8 vs 7.4 ± 2.0 %, $p=0.0019$). Patients with higher glucose levels on admission were using significantly more frequently insulin therapy during assessment in Outpatient Department (1.6% vs 7.0% vs 35.5%, $p<0.0001$).

Long term mortality was significantly higher in groups with higher admission glucose levels (17.0% vs 21.2% vs 36.8%, $p=0.0154$). After discharge from hospital, higher prevalence of repeated myocardial infarction (9.6% vs 12.4% vs 24.6%, $p=0.0281$) and composite endpoint including at least one event from: myocardial infarction, heart failure-related hospitalisation, stroke/TIA (11.3% vs 18.6% vs 32.3%, $p=0.0487$), was noticed.

Total mortality (both in-hospital and long term) was significantly higher in patients with higher admission glucose levels (17.9% vs 24.0% vs 48.6%, $p<0.0001$) in whole study group.

Patients who died in 4-year observational period had significantly higher mean admission glucose level in comparison with those who survived (9.9 ± 4.0 vs 8.5 ± 3.2 mmol/l, $p=0.0036$). Patients who underwent repeated myocardial infarction during long-term follow up had higher admission glucose levels, but without significance (10.2 ± 4.4 vs 8.6 ± 3.2 mmol/l, $p=0.060$).

In logistic regression model it was noticed that three vessel disease, age and admission glucose level are independent risk factors of death in long-term observation. One-unit change odds ratio for three vessel disease, age and admission glucose level was 5.98 (95% CI 2.52–14.21, $p<0.001$), 1.07 (95% CI 1.02–1.11, $p<0.001$) and 1.11 (95% CI 1.01–1.24, $p=0.04$), respectively.

In Kaplan–Meier analysis survival probability in long-term follow up was significantly lower in G3 group in comparison with G1 group ($p=0.0182$).

During in-hospital observation patients with STEMI and higher glucose levels on admission had higher mortality (1.4% vs 4.3% vs 20.0%, $p<0.0001$). Higher prevalence of cardiogenic shock (1.4% vs 5.2% vs 13.3%, $p<0.0001$), heart failure (19.7% vs 33.9% vs 48.3%, $p=0.0022$), ventricular fibrillation (0.0% vs 2.6% vs 10.0%, $p=0.005$), temporary pacemaker implantation (4.2% vs 6.1% vs 16.7%, $p=0.019$) was noticed in these patients. Primary and secondary endpoint also occurred more frequently in patients with elevated admission glucose levels (1.4% vs 7.8% vs 25.0%, $p<0.0001$, and 23.9% vs 40.1% vs 55.0%, $p=0.0011$, respectively).

In long-term observation patients with STEMI and elevated glucose level on admission had higher incidence of repeated myocardial infarction (7.1% vs 10.9% vs 23.9%, $p=0.031$), heart failure-related hospitalisation (2.3% vs 3.0% vs 14.8%, $p=0.036$) and composite endpoint (4.5% vs 13.4% vs 29.6%, $p=0.0118$). Total mortality (both in-hospital and long term) was significantly higher in STEMI patients with higher admission glucose levels (16.9% vs 22.6% vs 46.7%, $p=0.0002$).

During in-hospital observation patients with NSTEMI in G3 group had higher incidence of cardiogenic shock (0.0% vs 0.0% vs 30.0%, $p=0.0003$). Elevated glucose levels on admission were associated with higher prevalence of heart failure (8.3% vs 22.2% vs 60.0%, $p=0.0048$), primary and secondary endpoint (0.0% vs 0.0% vs 30.0%, $p=0.0003$, and 8.3% vs 25.9% vs 60.0%, $p=0.006$).

In long-term observation in patients with NSTEMI no significant differences in prevalence of adverse events between groups were noticed. In these patients no significant differences in total mortality (both in-hospital and long term) were noticed.

During in-hospital observation patients with diabetes in G3 group had higher mortality (0.0% vs 0.0% vs 12.8%, $p=0.0068$). Elevated glucose levels on admission were associated with higher prevalence of primary endpoint (0.0% vs 7.0% vs 21.3%, $p=0.0188$).

In long-term observation in patients with diabetes no significant differences in prevalence of adverse events between groups were noticed. Total mortality (both in-hospital and long term) was significantly higher in diabetic patients with higher admission glucose levels (21.4% vs 16.3% vs 45.6%, $p=0.0175$).

During in-hospital observation patients without diabetes with higher glucose levels on admission had higher mortality (1.2% vs 5.0% vs 30.4%, $p<0.0001$), higher prevalence of cardiogenic shock (1.2% vs 3.0% vs 21.7%, $p<0.0001$), heart failure (14.8% vs 32.3% vs 60.9%, $p<0.0001$), ventricular fibrillation (0.0% vs 2.0% vs 8.7%, $p=0.0299$), bleeding (2.5% vs 4.0% vs 17.4%, $p=0.012$), 2nd or 3rd degree A-V block (2.5% vs 5.0% vs 21.7%, $p=0.0022$), temporary pacemaker implantation (2.5% vs 5.0% vs 26.9%, $p=0.0002$) and primary and secondary endpoint (1.2% vs 6.1% vs 34.8%, $p<0.0001$, and 17.3% vs 39.4% vs 65.2%, $p<0.0001$, respectively).

In long-term observation patients without diabetes and with elevated glucose level on admission had higher mortality and higher incidence of repeated myocardial infarction (16.2% vs 23.4% vs 43.7%, $p=0.0488$, and 8.7% vs 14.9% vs 43.7%, $p=0.0015$, respectively).

Elevated glucose levels on admission in patients without diabetes were associated with higher total mortality (both in-hospital and long term) (17.3% vs 27.3% vs 60.9%, $p=0.0002$).

Of total patients, diabetes before hospitalisation was diagnosed in 69 subjects (22.5%). After OGTT performance in hospital this number increased to 104 patients (33.9%). In 77 patients (25.1%) IFG or IGT was diagnosed. The incidence rate of glucose abnormalities was high in both STEMI and NSTEMI subjects. In patients with STEMI diabetes was diagnosed in 70 patients (38.5%), and IFG or IGT – in 64 subjects (26.0%). In patients with NSTEMI diabetes was diagnosed in 28 patients (45.9%), and IFG or IGT – in 13 subjects (21.3%).

During in-hospital observation prevalence of glucose metabolism abnormalities was higher in patients with elevated glucose level on admission. This relationship was significant with regard to the incidence of diabetes in all patients (14.7% vs 30.3% vs 67.1%, $p<0.0001$), subjects with STEMI (14.1% vs 22.6% vs 65.0%, $p<0.0001$) and with NSTEMI (16.7% vs 62.9% vs 80.0%, $p=0.0002$). The association between higher prevalence of newly diagnosed diabetes and elevated glucose levels on admission to hospital was noticed. This relationship was significant for all patients (10.1% vs 16.8% vs 30.4%, $p=0.0493$) and with NSTEMI (4.8% vs

37.5% vs 33.3%, $p=0.0302$). In those patients who after OGTT did not have diabetes diagnosis in hospital the association between higher incidence of IGT and elevated glucose levels on admission was noticed (25.0% vs 35.1% vs 56.2%, $p=0.0399$).

In long-term observation, among patients without diabetes, higher incidence of new diabetes diagnosis was noticed in patients who had hyperglycaemia on admission. This relationship was significant for all patients, subjects with NSTEMI and STEMI (5.0% vs 7.4% vs 25.0%, $p=0.0249$, 10.0% vs 10.0% vs 100.0%, $p=0.0031$, and 0.0% vs 11.1% vs 20.0%, $p=0.0138$, respectively).

Regression analysis showed that admission glucose level considered as continuous variable is independent risk factor of diabetes development in long-term observation (OR=1.25; 95% CI 1.03–1.52, $p=0.02$).

The study showed that there is insufficient level of long-term adherence to non-pharmacological interventions, dietary habits and body mass reduction in patients after ACS.

The awareness of attitude toward healthy lifestyle and the rate of regular physical activity were low. After observational period only 88.3% of patients confirmed that they previously received recommendations about a need for healthy diet implementation and they knew the rules of the healthy diet, 91.6% said that healthy diet is an important part of their treatment, 65.9% tried to apply healthy diet recommendations, 42.4% tried to avoid simple carbohydrates in diet, 72.6% reduced animal fats intake, 8.9% consumed fish more than twice a week, 19.5% consumed fruits more than once daily, 5.6% consumed raw vegetables more than once daily, 2.8% consumed steamed vegetables more than once daily, 12.9% used olive oil regularly.

Four years after myocardial infarction 67.6% of patients were out of professional work, 35.8% of subjects were spending their leisure time without physical activity, and only 0.6% were undertaking regular intensive physical activity programme. During follow up obesity was noticed in 31.3% of patients and 20.7% were still smokers.

Conclusions:

1. The prevalence of glucose metabolism abnormalities in patients with myocardial infarction is high.
2. Acute phase hyperglycaemia is associated with higher incidence of adverse cardiac events during hospitalisation due to myocardial infarction.

3. Acute phase hyperglycaemia is also associated with poor long-term prognosis. This relationship is particularly significant in patients without diabetes and with ST-segment elevation myocardial infarction.
4. Acute phase hyperglycaemia is also associated with increased incidence of glucose metabolism abnormalities (diabetes and impaired glucose tolerance) during hospitalisation.
5. Patients with higher glucose levels in acute phase of myocardial infarction are more likely to have diabetes in future.
6. There is insufficient level of adherence to lifestyle, diet and physical activity recommendations in patients after myocardial infarction.

VIII. SPIS TABEL I RYCIN

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa badanych chorych (n=307).....	47
Tabela 2. Dane demograficzne i kliniczne	51
Tabela 3. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji	54
Tabela 4. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji.....	57
Tabela 5. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji oraz typ kliniczny OZW a średnie stężenie glukozy przy przyjęciu	58
Tabela 6. Charakterystyka angiograficzna	61
Tabela 7. Terapia przeciwcukrzycowa przed hospitalizacją	62
Tabela 8. Terapia zalecana przy wypisie ze szpitala	63
Tabela 9. Dane antropometryczne, czynniki ryzyka oraz oznaczenia biochemiczne (n=179) – obserwacja odległa	66
Tabela 10. Terapia stosowana w obserwacji odległej (n=179)	67
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej.....	70
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej a średnie stężenie glukozy przy przyjęciu	70
Tabela 13. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI	74
Tabela 14. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI	75
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem STEMI	77
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem STEMI	79
Tabela 17. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI.....	82
Tabela 18. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI.....	83
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI.....	85
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI.....	86
Tabela 21. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy.....	89

Tabela 22. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy.....	90
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy.....	92
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy.....	93
Tabela 25. Dane demograficzne i kliniczne w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy	96
Tabela 26. Oznaczenia biochemiczne w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy	97
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji – chorzy bez rozpoznania cukrzycy	99
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane w obserwacji odległej – chorzy bez rozpoznania cukrzycy	100
Tabela 29. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w obserwacji szpitalnej (chorzy, u których wykonano OGTT, n=225).....	103
Tabela 30. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej (dane z wizyty w poradni i wywiadu telefonicznego; n=190)	106
Tabela 31. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej (dane z wizyty w poradni; n=127).....	106
Tabela 32. Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu a nowe przypadki cukrzycy w czasie hospitalizacji oraz w obserwacji odległej – chorzy bez rozpoznania cukrzycy przy wypisie.....	107
Tabela 33. Występowanie stanów przedcukrzycowych w obserwacji odległej u chorych bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji (dane z wizyty w poradni; n=127).....	110
Tabela 34. Zwyczaje żywieniowe u chorych po przebyciu OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179)	112
Tabela 35. Aktywność fizyczna u chorych po przebyciu OZW (średni czas trwania obserwacji – 4 lata; n=179)	114
Rycina 1. Płeć i typ kliniczny OZW w badanej populacji (n=307).....	47
Rycina 2. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – wszyscy badani chorzy	51

Rycina 3. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana–Meiera badanych chorych w obserwacji odległej.....	71
Rycina 4. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem STEMI.....	73
Rycina 5. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI	81
Rycina 6. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy	88
Rycina 7. Podział na grupy w zależności od stężenia glukozy przy przyjęciu – chorzy bez rozpoznania cukrzycy.....	95
Wykres 1. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – wszyscy badani chorzy.....	53
Wykres 2. Czynniki ryzyka wystąpienia zgonu i/lub wstrząsu kardiogenego w czasie hospitalizacji.....	59
Wykres 3. Rozkład procentowy sposobu uzyskania danych klinicznych w obserwacji odległej (wizyta w poradni/wywiad telefoniczny), typu zawału (STEMI/NSTEMI) oraz obecności lub braku rozpoznania cukrzycy (DM/non-DM).....	65
Wykres 4. Czynniki ryzyka wystąpienia zgonu w obserwacji odległej.....	71
Wykres 5. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem STEMI.....	73
Wykres 6. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem NSTEMI.....	81
Wykres 7. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy z rozpoznaniem cukrzycy.....	88
Wykres 8. Stężenie glukozy przy przyjęciu w grupach G1, G2 i G3 – chorzy bez rozpoznania cukrzycy.....	95
Wykres 9. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w obserwacji szpitalnej.....	102
Wykres 10. Występowanie nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej.....	105
Wykres 11. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy w obserwacji odległej.....	108
Wykres 12. Występowanie stanów przedcukrzycowych w obserwacji odległej u chorych bez rozpoznania cukrzycy w czasie hospitalizacji (dane z wizyty w poradni).....	109

IX. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

ACE-I	– inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i>
ARB	– antagoniści receptora angiotensynowego, <i>angiotensin receptor blockers</i>
CABG	– pomostowanie aortalno-wieńcowe, <i>coronary artery bypass grafting</i>
CI	– przedział ufności, <i>confidence interval</i>
Cx	– tętnica okalająca, <i>circumflex artery</i>
DM	– cukrzyca, <i>diabetes mellitus</i>
HbA _{1C}	– hemoglobina glikowana
Hct	– hematokryt
IFG	– nieprawidłowa glikemia na czczo, <i>impaired fasting glucose</i>
IGT	– upośledzona tolerancja glukozy, <i>impaired glucose tolerance</i>
LAD	– gałąź międzykomorowa przednia, <i>left anterior descending artery</i>
LMCA	– pień lewej tętnicy wieńcowej, <i>left main coronary artery</i>
NSTEMI	– zawał serca bez uniesienia odcinka ST, <i>non - ST segment elevation myocardial infarction</i>
OR	– iloraz szans, <i>odds ratio</i>
OZW	– ostry zespół wieńcowy
PCI	– przezskórna interwencja wieńcowa, <i>percutaneous coronary intervention</i>
PTD	– Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCA	– prawa tętnica wieńcowa, <i>right coronary artery</i>
STEMI	– zawał serca z uniesieniem odcinka ST, <i>ST segment elevation myocardial infarction</i>
TIA	– przejściowy epizod niedokrwienności mózgu, <i>transient ischemic attack</i>
TIMI	– tromboliza w zawale serca, <i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
UA	– niestabilna dusznica bolesna, <i>unstable angina</i>
Wbc	– leukocyty, <i>white blood counts</i>

X. PIŚMIENNICTWO

1. King H, Aubert RE, Herman WH.: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-1431.
2. Szybiński Z.: Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy (PWBEK) – 1998–2000. *Pol Arch Med Wew.* 2001;3(9):751-791.
3. Bartnik M, Rydén 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(21):1880-1890.
4. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D et al.: Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47(7):1257-1265.
5. Kowalska I, Prokop J, Bachórzewska-Gajewska H et al.: Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001;24(5):897-901.
6. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M et al.: Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Pol.* 2007;65(8):861-872; discussion 873-864.
7. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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(4):229-234.
8. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L et al.: In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(3):166-170.
9. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB et al.: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):171-179.
10. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102(9):1014-1019.
11. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al.: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298(7):765-775.
12. DeFronzo R, Abdul-Ghani M.: Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;2;108(3 Suppl):3B-24B.
13. Gerstein HC, Yusuf S.: Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347(9006):949-950.
14. Laakso M.: Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(5):937-942.
15. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-1057.

16. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC.: Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care* 1992;15(3):442-455.
17. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-1197.
18. The DECODE Study Group.: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397-405.
19. Nakagami T.: Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47(3):385-394.
20. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-240.
21. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM et al.: Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41(2):202-208.
22. Dekker JM, Girman C, Rhodes T et al.: Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112(5):666-673.
23. Terlecki M, Bednarek A, Bryniarski L.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. *Kardiodiabetologia* 2009;4(2):23-32.
24. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA.: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108(12):1527-1532.
25. Kelley DE, Simoneau JA.: Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2349-2356.
26. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW.: Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(9):2226-2233.
27. Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S et al.: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1543-1550.
28. Bernard C.: Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au collège de France. Cours du semestre d'hiver 1854-1855. Paris: J.-B. Baillière et fils, 1855: 296-313.
29. Cruikshank N.: Coronary thrombosis and myocardial infarction with glycosuria. *Br Med J.* 1931;1(3666):618-619.
30. Yudkin JS, Oswald GA.: Hyperglycaemia, diabetes and myocardial infarction. *Diabet Med.* 1987;4(1):13-18.
31. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S et al.: Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res.* 1987;6(1):47-49.
32. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS.: Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 1986;293(6552):917-922.

33. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC.: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355(9206):773-778.
34. Kosiborod M, Deedwania P.: An overview of glycemic control in the coronary care unit with recommendations for clinical management. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1342-1351.
35. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al.: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111(23):3078-3086.
36. Foo K, Cooper J, Deaner A et al.: A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89(5):512-516.
37. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al.: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-982.
38. Krinsley JS.: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-1478.
39. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN.: Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg.* 1995;82(2):262-268.
40. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T et al.: Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27(20):2413-2419.
41. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K et al.: Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;116(3):315-320.
42. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I et al.: Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1674-1679.
43. Macin SM, Perna ER, Coronel ML et al.: Influence of admission glucose level on long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1268-1275.
44. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML et al.: Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(3):201-207.
45. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M et al.: Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111(6):754-760.
46. Cid-Alvarez B, Gude F, Cadarso-Suarez C et al.: Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome: nonlinearity of hazard ratios and time-dependent comparison. *Am Heart J.* 2009;158(6):989-997.
47. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P et al.: The magnitude of the variation in glycemia: a new parameter for risk assessment in acute coronary syndrome? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(10):1099-1108.
48. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F.: Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:2.

49. 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(8):1018-1027.
50. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2011;12(Suplement A):1-50.
51. The American Diabetes Association.: Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S4-S10.
52. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G et al.: New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(2):102-110.
53. Gąsior M, Pres D, Stasik-Pres G et al.: Effect of blood glucose levels on prognosis in acute myocardial infarction in patients with and without diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2008;15(5):422-430.
54. Dziewierz A, Giszterowicz D, Siudak Z et al.: Admission glucose level and in-hospital outcomes in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(11):715-721.
55. Szynal S, Zabojszcz M, Kosiniak-Kamysz W, Bryniarski L.: Hiperglikemia ostrej fazy w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów bez cukrzycy. *Kardiadiabetologia* 2008;3(1-2):5-12.
56. Little RA, Frayn KN, Randall PE et al.: Plasma catecholamines in the acute phase of the response to myocardial infarction. *Arch Emerg Med.* 1986;3(1):20-27.
57. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E et al.: Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117(12):1610-1619.
58. Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R.: Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J.* 1981;102(1):24-29.
59. Kadri Z, Danchin N, Vaur L et al.: Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006;92(7):910-915.
60. Cai L, Li W, Wang G et al.: Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes* 2002;51(6):1938-1948.
61. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al.: Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003;26(11):3129-3135.
62. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D.: Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.* 2000;67(3):291-300.
63. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R.: Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(6):E848-E856.
64. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al.: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695-1701.

65. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C et al.: Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol.* 2001;38(2):71-76.
66. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV et al.: Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;112(2):179-184.
67. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV et al.: Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(1):95-100.
68. Iwakura K, Ito H, Ikushima M et al.: Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):1-7.
69. Chi HJ, Zhang DP, Xu Y et al.: Relation of hyperglycemia to ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Chin Med J. (Engl)* 2007;120(21):1874-1877.
70. Gąsior M, Stasik-Pres G, Pres D et al.: Relationship between blood glucose on admission and prognosis in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol.* 2007;65(9):1031-1038; discussion 1039-1040.
71. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ et al.: Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996;94(4):683-689.
72. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O et al.: Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2007;28(5):546-552.
73. Oliver MF.: Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2002;112(4):305-311.
74. Burkett E, Keijzers G, Lind J.: The relationship between blood glucose level and QTc duration in the critically ill. *Crit Care Resusc.* 2009;11(1):8-13.
75. Mohanty P, Hamouda W, Garg R et al.: Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2970-2973.
76. Monnier L, Mas E, Ginet C et al.: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295(14):1681-1687.
77. Colette C, Monnier L.: Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2007;39(9):683-686.
78. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF et al.: Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(7):849-854.
79. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.: The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26(2):516-519.
80. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G et al.: Prognostic value of admission plasma glucose and HbA_{1C} in acute myocardial infarction. *Diabet Med.* 2004;21(4):305-310.

81. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T et al.: Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;146(4):674-678.
82. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ et al.: Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(9):707-712.
83. Hsu CW, Chen HH, Sheu WH et al.: Initial serum glucose level as a prognostic factor in the first acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 2007;49(5):618-626.
84. Pres D, Gąsior M, Strojek K et al.: Blood glucose level on admission determines in-hospital and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol.* 2010;68(7):743-751.
85. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J et al.: Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2005;150(5):1000-1006.
86. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al.: Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):999-1002.
87. Bain RJ, Fox JP, Jagger J et al.: Serum cortisol levels predict infarct size and patient mortality. *Int J Cardiol.* 1992;37(2):145-150.
88. Vivas D, Garcia-Rubira JC, González-Ferrer JJ et al.: Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):458-464.
89. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA et al.: Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):402-409.
90. Aronson D, Hammerman H, Kapeliovich MR et al.: Fasting glucose in acute myocardial infarction: incremental value for long-term mortality and relationship with left ventricular systolic function. *Diabetes Care* 2007;30(4):960-966.
91. Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF et al.: Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med.* 2006;23(12):1370-1376.
92. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J et al.: Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1289-1297.
93. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K et al.: Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2316-2321.
94. Kosiborod M.: Variation in glycemia in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Is it time for glucose monitoring? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(10):1092-1094.
95. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A et al.: Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral

- glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008;31(1):36-38.
96. Kitada S, Otsuka Y, Kokubu N et al.: Post-load hyperglycemia as an important predictor of long-term adverse cardiac events after acute myocardial infarction: a scientific study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:75.
 97. 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(22):1990-1997.
 98. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al.: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136.
 99. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al.: Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140-2144.
 100. Husband DJ, Alberti KG, Julian DG.: "Stress" hyperglycaemia during acute myocardial infarction: an indicator of pre-existing diabetes? *Lancet* 1983;2(8343):179-181.
 101. Okosieme OE, Peter R, Usman M et al.: Can admission and fasting glucose reliably identify undiagnosed diabetes in patients with acute coronary syndrome? *Diabetes Care* 2008;31(10):1955-1959.
 102. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113.
 103. Alberti KG, Zimmet PZ.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.
 104. Tenerz A, Lönnberg I, Berne C et al.: Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur Heart J.* 2001;22(13):1102-1110.
 105. Meisinger C, Beck J, Heier M et al.: Myocardial infarction and incidence of type 2 diabetes mellitus. Is admission blood glucose an independent predictor for future type 2 diabetes mellitus? *Am Heart J.* 2010;159(2):258-263.
 106. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G et al.: Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370(9588):667-675.
 107. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M et al.: Abnormal glucose regulation in patients with acute ST- elevation myocardial infarction-a cohort study on 224 patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:6.
 108. Bronisz A, Koziński M, Magielski P et al.: Value of oral glucose tolerance test in the acute phase of myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:21.
 109. 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(10):2770-2776.
 110. Ko GT, Chan JC, Woo J et al.: The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem.* 1998;35(Pt 1):62-67.

111. 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(13):1255-1261.
112. Malmberg K, Rydén L, Efendic S et al.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):57-65.
113. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al.: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-661.
114. Cheung NW, Wong VW, McLean M.: The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29(4):765-770.
115. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297.
116. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al.: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180(8):821-827.
117. Ceremużyński L, Budaj A, Czepiel A et al.: Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999;13(3):191-200.
118. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R et al.: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(4):437-446.
119. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2909-2945.
120. Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K et al.: Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J.* 2004;25(11):926-931.
121. Otten R, Kline-Rogers E, Meier DJ et al.: Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005;91(11):1466-1468.
122. Roffi M.: Early invasive strategy in the diabetic patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J Suppl.* 2005;7(Suppl. K):K19-K22.
123. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1879-1887.
124. Hamm C, Bassand J, 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; doi:10.1093/eurheartj/ehr236
125. Bolognese L.: The emerging role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in managing high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1217-1226.
 126. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al.: Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.
 127. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al.: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373(9670):1190-1197.
 128. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD et al.: Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1555-1566.
 129. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al.: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-972.
 130. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al.: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):432-440.
 131. Przewłocki T, Pieniążek P, Ryniewicz W et al.: Long-term outcome of coronary balloon angioplasty in diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2000;76(1):7-16.
 132. Bryniarski L.: Stenty pokrywane lekami u chorych z cukrzycą. *Kardiadiabetologia* 2006;1(1):1-7.
 133. 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(13):1598-1660.
 134. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-591.
 135. Bray GA.: Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes.* 1978;2(2):99-112.
 136. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375-2414.
 137. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al.: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of

- the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-1536.
138. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470.
 139. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
 140. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al.: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008;29(19):2388–2442.
 141. Hoffman P, Drożdż J, Gąsior Z, et al.: Standardy Echokardiografii Klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 1999;51(8):173-187.
 142. Müdespacher D, Radovanovic D, Camenzind E et al.: Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(4):346-352.
 143. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F et al.: Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):155-159.
 144. Gourlay SG, Rundle AC, Barron HV.: Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRM2). *Nicotine Tob Res.* 2002;4(1):101-107.
 145. Fonarow GC, Horwich TB.: Cholesterol and mortality in heart failure: the bad gone good? *J Am Coll Cardiol.* 2003;34(11):1941-1943.
 146. Schatz IJ, Masaki K, Yano K et al.: Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9279):351–355.
 147. Gui D, Spada PL, De Gaetano A, Pacelli F.: Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. *Intensive Care Med.* 1996;22(8):790-794.
 148. Lowrie EG, Lew NL.: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(5):458-482.
 149. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M et al.: Beta-blocker use following myocardial infarction: low prevalence of evidence-based dosing. *Am Heart J.* 2010;160(3):435-442.
 150. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al.: Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1327-1332.
 151. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Rydén L.: Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J.* 1989;10(5):423-428.
 152. Magnuson RJ, Lundbye JB, Kiernan FJ et al.: Impact of hyperglycemia on long-term clinical outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(A126):E1181-E1183.

153. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al.: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-137.

XI.ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1

FORMULARZ STOSOWANEJ DIETY I ZWYCZAJÓW ŻYWIENIOWYCH:

Poniżej zostaną podane pytania dotyczące Twoich zwyczajów żywieniowych (diety), które stosowałeś w okresie od hospitalizacji w tutejszej klinice do chwili obecnej. Staraj się odpowiedzieć **na każde pytanie możliwie najprecyzyjniej udzielając jednej odpowiedzi, takiej, która najlepiej odpowiada stosowanej przez ciebie diecie (zakreślając ją)**. Odpowiedzi na każde pytanie udzielaj dopiero po przeczytaniu wszystkich możliwych odpowiedzi do końca.

A. Czy dotychczas zostałeś pouczony przez lekarza/pielęgniarkę/dietetyka o konieczności stosowania tzw. „zdrowej diety” i wiesz na czym ta dieta ma polegać?

- Tak
- Nie

B. Czy uważasz, że dieta jest ważnym elementem twojego leczenia?

- Tak
- Nie
- Nie mam zdania

C. Czy spożywając posiłki starasz się pamiętać i stosować do zaleceń dietetycznych zdrowego żywienia?

- Tak
- Nie
- trudno powiedzieć

D. Czy unikasz w diecie cukrów prostych (słodycze, ciasta, słodzenie kawy, herbaty)?

- Tak
- Nie
- Bywa różnie

E. Czy starasz się ograniczyć spożycie tłuszczu, zwłaszcza zwierzęcego, w swojej diecie (tłuste mięsa, tłuste wędliny, smalec)?

- Tak
- Nie
- Bywa różnie

1. Jak często spożywasz ryby:

- więcej niż dwa razy w tygodniu
- 2 razy w tygodniu
- 1 raz w tygodniu
- nigdy/prawie nigdy

2. Jak często spożywasz owoce:

- więcej niż raz dziennie
- 1 raz dziennie
- 2-3 razy w tygodniu
- nigdy/prawie nigdy

3. Jak często spożywasz surowe warzywa (w tym surówki):

- więcej niż raz dziennie
- 1 raz dziennie
- 2-3 razy w tygodniu

- nigdy/prawie nigdy
4. Jak często spożywasz gotowane warzywa:
- więcej niż raz dziennie
 - 1 raz dziennie
 - 2-3 razy w tygodniu
 - nigdy/prawie nigdy
5. Gdy potrzebujesz użyć tłuszczu jak często wybierasz oliwę z oliwek:
- regularnie
 - często
 - czasami
 - nigdy

Załącznik 2

KRÓTKI KWESTIONARIUSZ AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Poniżej znajdują się określenia dotyczące twojej aktywności fizycznej w okresie od wypisu z tutejszej kliniki do chwili obecnej. Są zgrupowane w dwóch tabelkach. 1- dotyczy aktywności zawodowej, 2- aktywności w czasie wolnym. Postaraj się, po zastanowieniu, **wybrać z każdej tabeli tylko jeden punkt, ten który najlepiej określa twoją aktywność, zakreślając go długopisem.**

TABELA 1. Aktywność zawodowa

- Jeśli nie wykonywałeś żadnej pracy zawodowej przejdź do tabeli nr 2.
- Spędzam większość dnia siedząc albo stojąc. Kiedy jestem w pracy robię takie rzeczy jak: pisanie, rozmowa przez telefon, składanie małych części albo obsługa maszyny, która wymaga bardzo niewielkiego wysiłku fizycznego. Jeśli prowadzę samochód w pracy nie podnoszę, ani nie przenoszę niczego przez dłużej jak kilka minut dziennie.
- Spędzam większość dnia chodząc lub używając rąk do czynności, które wymagają umiarkowanego wysiłku fizycznego. Będąc w pracy wykonuję takie czynności jak: dostarczanie poczty, patrolowanie terenu jako ochroniarz, czynności mechaniczne przy samochodach lub dużych maszynach, malowanie domów, obsługa maszyn, która wymaga ode mnie umiarkowanego wysiłku. Jeśli prowadziłem samochód lub obsługiwałem podnośnik moja praca wymagała częstego podnoszenia i przenoszenia rzeczy.
- Spędzam większość mojego czasu podnosząc lub przenosząc ciężkie przedmioty. Kiedy jestem w pracy wykonuję takie czynności jak: układanie lub inwentaryzacja towarów, lub wykonuję pracę taką jak budowlaniec (murarz) budujący domy lub ogrodnik wykonujący większość czynności bez użycia sprzętu mechanicznego.
- Spędzam większość dnia wykonując ciężką pracę fizyczną. Będąc w pracy wykonuję takie czynności jak: kopanie lub rąbanie z użyciem ciężkich narzędzi, przenoszenie ciężkich ładunków (jak, np. duże cegły - pustaki). Jeśli obsługiwałem samochód lub inne maszyny moja praca wymagała również bardzo dużego wysiłku fizycznego przez większą część dnia z tylko krótkimi przerwami.

TABELA 2. Aktywność w czasie wolnym od pracy

- Większość mojego wolnego czasu spędzam bez większej aktywności fizycznej. Robię głównie takie rzeczy jak: oglądanie telewizji, czytanie, granie w karty. Jeśli robię coś innego, to są to raczej lekkie zajęcia w domu czy w ogrodzie albo łatwe gry takie jak: kometka. Tylko okazynie, nie częściej jak 1-2 razy w miesiącu robię rzeczy wymagające większej aktywności jak gra w tenisa, bieganie czy cięższe prace w ogrodzie.
- W dni robocze kiedy powracałem do domu robiłem niewiele aktywnych rzeczy, ale większość weekendów wychodziłem na zewnątrz aby poćwiczyć: więcej spacerując, lub grając rekreacyjnie w piłkę, lub pracując intensywniej w ogródku.
- Średnio 3 razy w tygodniu angażuję się w umiarkowaną aktywność fizyczną, taką jak szybsze spacery, wolne bieganie, pływanie czy jazda na rowerze przez co najmniej 15-20 minut, lub spędzam co najmniej 45 minut wykonując

takie czynności jak mycie okien, sprzątanie w domu, odkurzanie, lub gra w debła (tenis), czy koszykówkę.

- W wolnym czasie angażowałem się w regularne programy aktywności fizycznej obejmujące intensywne ćwiczenia przynajmniej 3 razy w tygodniu. Przykładem intensywnej aktywności fizycznej są: bieganie, szybka jazda na rowerze przez co najmniej 30 minut, ciężka praca w ogródku przez co najmniej jedną godzinę, aktywne sporty jak: piłka ręczna czy tenis uprawiane przez godzinę lub więcej
- W wolnym czasie angażowałem się w regularny program intensywnej aktywności fizycznej – jak opisane w poprzednim punkcie ale czynności te wykonywałem praktycznie codziennie -minimum 5 razy w tygodniu.