КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ,
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ

д-р Жейна Влаева Чернева

ДИСЕРТАЦИЯ

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” по специалност “Кардиология”

КЛИНИЧНА ОЦЕНКА НА НАРУШЕНИЯТА НА ГЛИКЕМИЯТА И ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Научен Ръководител: проф. д-р Стефан Денчев, дм

Научно жури:

Председател:

1.Проф. д-р С. Денчев, дм

Членове:

2.Проф. д-р Р. Търновска, дм
3.Проф. д-р Б. Лозанов, дмн
4.Доц. д-р П. Гацов, дм
5.Доц. д-р М. Петкова, дм

София, 2013

Използвани съкращения

АХ - артериална хипертония
ГГТ - гама-глутамил транспептидаза
ГМ - глюкозен метаболизъм
ДАГ- диацилглицерол
ЗД - захарен диабет
ИБС - исхемична болест на сърцето
КГП - крайни гликирани продукти
МС - метаболитен синдром
НАП - нестабилна ангина пекторис
НГ- нарушения на гликемията
НГГ - нарушена гликемия на гладно
НГТ - нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ - орален глюкозо-толерантен тест
ОКС - остър коронарен синдром
ОМИ - остър миокарден инфаркт
ПКИ - перкутанна коронарна интервенция
РКГП - рецептори за крайни гликирани продукти
САП - стабилна ангина пекторис
ССЗ - сърдечно-съдови заболявания
СУП - сулфанилурейни препарати
ФИ - фракция на изтласкване
ХАНК - хронична артериална недостатъчност на крайниците
Acetyl-CoA – ацетил-КоА
AGE - крайни гликирани продукти
aGRC - абсолютна стойност на глюкозна вариация
AMPK- цАМФ активирана протеин киназа
AP-1 - активиращ протеин-1
AQP1- аквапорин тип 1
AR - алдозо-редуктаза
AT-II - ангиотензиноген-II
ATP - аденозин трифосфат
ATPase- аденозин трифосфатаза
AVG - средна дневна глюкоза
BMI - боди мас индекс
BNP - В-натрийуретичен-пептид
CETP - холестеролов естерен трансферен протеин
CCR - рецептори за CC -цитокини
CD40L - лиганд за CD40
CV - коефицент на вариация
DAG - диацилглицерол
DPP-4 - дипептидил пептидаза-4
eAG - изчислена средна глюкоза
ET-1 - ендотелин-1
eNOS - ендотелна NO синтетаза
FFA - свободни мастни киселини
GLI - индекс на глюкозна променливост
GLP-1 - глюкагон-подобен пептид-1
GLUT - глюкозни транспортери
HbA_{1c} - гликиран хемоглобин
HDL-c - холестерол с висока плътност
HGI - хипергликемичен индекс
HIT - общ хипергликемичен индекс
hsCRP - високо чувствителен С-реактивен протеин

ICAM-1 - вътреклетъчна адхезионна молекула -1
IL - интерлевкин
IL-6 - интерлевкин-6
iNOS - индуцируема азотен окис синтетаза
IRI - имунно-реактивен инсулин
LDL-c - холестерол с ниска плътност
Lp-PLA2 - липопротеин-асоциирана фосфолипаза А2
MAGE - средна амплитуда на глюкозното отклонение
MAPK - MAP киназа активирана протеин киназа.
MAX - най-високата гликемична стойност
MG - средна глюкоза
Min - най-ниската глюкозна концентрация
MMP - матриксна металопротеиназа
MPO - миелопероксидаза
MRP-8/14 - миелоид-свързан протеин 8/14
NAD(P)H - никотинамид аденин динуклеотид
NF-κB - нуклеарен фактор капа-Б
NHE1 - натрий/вододод преносител
NSTEMI - остър миокарден инфаркт без ST-елевация
PAI - инхибитор на плазминогеновия активатор
PAPP-A - асоцииран с бременността плазмен протеин А
PDH - пируватдехидрогеназа
PKC - протеин киназа С
PLA2 - фосфолипаза А2
PSGL-1 - лиганд-1на Р-селектин гликопротеина
RAGE - рецептори за крайни гликирани продукти
RANGE - разликата между най-високата и най-ниската измервана стойност на гликемия
RANTES - цитокини, чиято експресия и секреция е регулирана от активирани нормални Т-лимфоцити
ROS - реактивни свободни радикали
SAA - серумен амилоид А
SD - стандартно отклонение
SDH - сорбитол дехидрогеназа
STEMI - остър миокарден инфаркт със ST-елевация
TAG - времево-усреднена глюкоза
TIMP - тъканен инхибитор на матриксната металопротеиназа
TGF-b - трансформиращ растежен фактор b
TNF-α - тумор некрозис фактор - алфа
VCAM-1- съдова адхезионна молекула -1
VEGF - съдовоклетъчен растежен фактор
VSMC - съдова гладкомускулна клетка

Съдържание

I. Литературен обзор 8
1. Въведение 8
2. Епидемиология 8
3. Биомаркери при пациенти с ОКС. Хипергликемията като диагностичен и прогностичен маркер 9
4. ОКС - диагностичен маркер за дисгликемия 10
5. Патогенеза на хипергликемията при пациенти с ОКС 10
6. Механизми на действие на хипергликемията при пациенти с ОКС - глюкозата маркер или медиатор за по-лоша прогноза 10
6.1. Патобиохимични механизми на хипергликемията 10
6.2. Патофизиологични механизми на хипергликемията 12
6.3. Хипергликемията - причина за повишени плазмени нива на проинфламаторните цитокини 12
6.4. Механизми на усложненията от хипергликемията 13
7. Показатели за хипергликемия по време на хоспитализацията 15
7.1. Остра и персистираща хипергликемия 15
7.2. Хронична хипергликемия – HbA_{1c} или изчислена средна глюкоза 15
8. Клинично значение на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС 16
9. Клинично значение на показателите за хипергликемия при пациенти с ОКС 16
9.1. Клинично значение на хипергликемията при приемането като прогностичен фактор при пациенти с ОКС 17
9.2. Клинично значение на нарушената гликемия на гладно като прогностичен фактор при пациенти с ОКС 17
9.3. Клинично значение на персистиращата хипергликемия като прогностичен фактор при пациенти с остър коронарен синдром 17
9.4. Клинично значение на хроничната хипергликемия като прогностичен фактор при пациенти с ОКС 18
10. Клинично значение на хипогликемията при пациенти с ОКС 18
11. Контрол на хипергликемията в болнични условия 19
11.1. Глюкозно мониториране 19
11.2. Глюкозна вариабилност 20
11.3. Инсулинови инфузии 20
12. Стратегии за гликемичен контрол при пациенти с ОКС 20
12.1. Проучвания, свързани с глюкозния контрол при пациенти с ОКС 20
12.2. Ползата и рисковете от строг гликемичен контрол при пациенти с ОКС и необходимостта от статиново лечение 21
12.3. Избор на хипогликемична терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и ОКС 22
12.4. Нови аспекти на гликемичен контрол при ОКС 23
13. Връзката на дисгликемията с исхемичната болест - възпалението 23
14. Патобиохимични и патофизиологични механизми на хипергликемията, свързани с възпаление 24
14.1. AGE – крайни гликирани продукти (КГП) 25
14.2. Рецепторите за КГП (РКГП - RAGE) и разтворими РКГП (sRAGE) 26
14.3. Активирането на Протеин Киназа С (PKC) 26
14.4. Хексозаминова верига 26
14.5. Оксидативен стрес 27
15. Ендотелна дисфункция 27
16. От ендотелна дисфункция до остри исхемични синдроми 27
17. „Уязвима” – нестабилна плака 28
18. Възпаление и тромбоза 28
19. Възпалителни биомаркери при пациенти с ОКС със и без нарушения на гликемията 29
19.1. Интерлевкини 30
19.2. TNF-α 31

19.3. Матриксни металопротеинази (MMP) 31
19.4. hsCRP 32
19.5. Други възпалителни биомаркери при ОКС 33
19.6. Възпалителни биомаркери при нормална нива на гликемия 33
20. Нарушения на гликемията, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания 33
20.1. Дефиниция за метаболитен синдром 34
20.2. Честота и прогностично значение на МС при пациенти с ОКС 34
20.3. Метаболитен синдром, връзката му с хипергликемията и възпалението при пациенти с ОКС 36
20.4. Патогенетични механизми и усложнения при пациенти с ОКС и метаболитен синдром 36
20.5. Проучвания, свързани с изхода при пациенти с метаболитен синдром и остър коронарен синдром 36
20.6. Метаболитен синдром при пациенти със захарен диабет тип 2 37
21. Проучвания, свързани с ползата и рисковете от строг гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет тип 2 38
22. Мултифакторен контрол при при пациенти със захарен диабет тип 2 40
II. Цел и задачи 41
III. Материал 41
1. Клиничен материал 43
2. Биологичен материал 45
IV. Методи 45
1. Клинични методи 45
1.1. Определяне на диагнозата ОМИ със ST-елевация 45
1.2. Определяне на диагнозата ОМИ без ST-елевация и нестабилна ангина 45
1.3. Определяне на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС 46
1.4. Определяне на показателите за хипергликемия 46
2. Биохимични методи 46
2.1. Ензимни методи за определяне на глюкоза 47
2.2. Метод за определяне на HbA_{1C} и изчислена средна глюкоза 48
3. Имунологични методи 48
3.1. Метод за определяне на TNF-α и MMP-9 – ЕЛАЙЗА 52
3.2. Метод за определяне на hsCRP - усилена с частици имунонефелометрия 54
4. Статистически методи 55
V. Резултати 55
1. Честотата и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС 55
1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС 57
1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година 64
2. Показатели за хипергликемия 64
2.1. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри - левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максималните стойности на CPK, CPK-MB, тропонин T) 66
2.2. Клинично значение на показателите за хипергликемия като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС 66
2.2.1. Средните стойности на хипергликемичните показатели при различните групи пациенти с ОКС по отношение глюкозометаболитния статус 68
2.2.2. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус 71
2.2.3. Сравнение на средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) 73
2.2.4. Определяне на хипергликемичните показатели като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС 73
2.2.5. HbA_{1c} - диагностично значение за нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС 74

2.3. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) 74
3. Възпалителни цитокини 74
3.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия 79
3.2. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, CPK-MB, тропонин T) 79
3.3. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС 82
3.4. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/Unstable angina) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец 86
3.5. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) определени при хоспитализацията и на шестия месец с глюкозометаболитния статус при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година 88
3.6. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) 90
4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС 91
5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент) 96
VI. Обсъждане 97
1.Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС 99
1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС 99
1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година 99
2. Показатели за хипергликемия 100
2.1. Роля на хипергликемията при пациентите с ОКС 101
2.2. Клинично значение на хипергликемичните индекси като показатели за нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС 101
3. Възпалителни цитокини 104
3.1. Ролята на възпалителните цитокини, определни при хоспитализацията и на шестия месец при пациенти с ОКС 110
3.1.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – за левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркери 110
3.1.2. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС те за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T) 111
3.1.3. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец 113
3.1.4. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) 113

3.2. Възпалителни цитокини при хоспитализацията и на шестия месец – връзката им с нарушенията на глюкозния метаболизъм и показателите за хипергликемия при пациенти с ОКС 114
4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС 118
5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент) 118
VII. Изводи 120
VIII. Приноси 120
IX. Библиография 121

I. Литературен обзор

1. Въведение

Острите коронарни синдроми продължават да бъдат водеща причина за смъртност в развитите страни. Определянето на рисковите фактори, свързани с лоша прогноза, е от значение за правилното поведение при тези пациенти.

Според последни проучвания острите коронарни синдроми често провокират изявата на недиагностицирано до момента, латентно протичащо нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема [27, 194]. Налице са данни, че хипергликемията при хоспитализация и по време на болничния престой е по-силен независим прогностичен фактор за намалена преживяемост в сравненение с вече известен диабет [75, 85, 121, 151]. Въпреки че за това има данни от много проучвания, нейното значение като предиктор за неблагоприятен клиничен изход е все още неясно. Една от причините за това е, че не е известно кои са най-точните показатели за оценка на повишените кръвно-захарни нива по време на болничния престой [72, 104, 108].

От друга страна, атеросклерозата и диабетът имат общи патогенетични пътища и атеросклерозата при болни със захарен диабет не е само усложнение на диабета [180]. Взаимодействието на нарушенията на гликемията с исхемичната болест на сърцето (ИБС) се осъществява от наличието на персистиращото възпаление [94]. В него участват голям брой субстанции, известни като цитокини – интерлевкини, матриксини, острофазови белтъци, адхезионни молекули, хемокини - моноцитният хемоатрактантен белтък и неговите изоформи, тумор некротичният фактор, интерфероните и др [32]. Те играят съществена роля във всеки етап от атеросклерозата - от първоначалното привличане на циркулиращи клетки към ендотела до отслабване на фиброзната шапка и руптура на плаката (така например, при пациенти със затлъстяване и дисгликемия е налице повишен интерлевкин-8 [181], което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки [178], с последваща верига от явления).

Изясняване на патогенетичните връзки между възпалението и нарушенията на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми е от първостепенна важност с оглед лечение, профилактика и прогноза.

2. Епидемиология

Острите коронарни синдроми (ОКС) са една от най-честите причини за спешна хоспитализация. Например в САЩ 2 милиона души годишно постъпват с диагноза остър миокарден инфаркт (ОМИ) [140]. Най-голяма е честотата на пациентите с нестабилна ангина – 40%, остър миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI) – 35%, без ST (NSTEMI) - елевация – 25% [140]. Въпреки съвременните терапевтични подходи, довели до значително намаление на болничната смъртност, преживяемостта при остър коронарен синдром не се е подобрила съществено през последните години. В Европа над 700 000 пациенти годишно умират от ОКС, като смъртността (до 6-ия месец и до 5-ата год.) е най-висока при NSTEMI, по-ниска при STEMI и най-ниска при нестабилната ангина (НАП). По-голяма част от смъртните случаи настъпват след дехоспитализацията, като достигат при нестабилната ангина 95%, при NSTEMI – 83% и при STEMI – 66%, което показва голямата роля на вторичната профилактика [8, 10]. През 2005 общата смъртност от ОМИ е около 15% [16]. Едногодишната смъртност след преживян миокарден инфаркт над 40 годишна възраст е приблизително 18% - за мъжете и 23% - за жените. В развитите страни тя е най-висока сред пациентите с нисък социален статус [110]. Икономическите разходи при ОКС са директни – свързани със здравните грижи по време на хоспитализацията и индиректни - загуба на човешки ресурси, осигуряване на рехабилитация, вторична и третична профилактика. За 2008 те възлизат на 151,6 билиона долара [140], като 60% са свързани с едногодишна рехоспитализация. Според статистически данни на American Heart Association (AHA) тя е около 20% през първата година.

За България смъртността от ОМИ през 2004 година е 6,4% от общата смъртност. За 2005 година болничният леталитет е 12.3%, като е намалял с 0,4 пункта в сравнение с 2004. Общо за лечение на ОМИ през 2005 са изплатени приблизително 14 млн. лева [3].

Захарният диабет (ЗД) е с подобно социално значение. Той е четвъртото по честота придружаващо заболяване. Около 21 милиона от американците са болни от диабет. За лечението им се изразходват над 120 милиона долара годишно. Рискът от ОКС при диабетици без предходна анамнеза за ИБС е еднакво висок като този при недиабетици, преживели миокарден инфаркт [23]. Макроваскуларните усложнения са най-честата причина за повишена смъртност при пациенти с дисгликемия (предиабет) и диабет - около 2-4 пъти повече в сравнение с тези без нарушения на глюкозния метаболизъм. От друга страна смъртността от ОМИ при болни с диабет е двойно по-висока [137]. Пациенти с ОКС и метаболитен синдром (29-46%), особено тези с известен захарен диабет, са с повишена честота на сърдечна недостатъчност и по-лоша дългосрочна прогноза в сравнение с тези без метаболитен синдром. Хипергликемията като компонент, характеризиращ метаболитния синдром (МС), е със силно прогностично значение за неблагоприятен клиничен изход [76].

Според последни данни 20% от болните с ОКС са с известен диабет, 20% - с недиагностициран, а 15-20% - с нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно или нарушен глюкозен толеранс). Това показва, че приблизително 60% от пациентите в интензивно кардиологично отделение са с нарушения на гликемията [4, 5, 12, 18, 23]. При пациенти с NSTEMI честота на предиабета е около 50%, със STEMI – 50%, нестабилна ангина – 45,8% [153].

Американската асоциация по диабет (ADA) свързва повишените нива на гликемия при хоспитализация на пациенти с ОКС със следните три възможности: 1) пациенти със стрес хипергликемия, чиито нива на кръвна захар се нормализират в рамките на 4-5 дена; 2) пациенти с предходна инсулинова резистентност, които могат да имат недиагностициран предиабет/ диабет или да развият такива след дехоспитализацията; 3) пациенти с хипергликемия и известен диабет. При всички тях се наблюдават усложнения по време на болничния престой и намалена преживяемост [12, 16, 18, 54, 57, 151, 161].

3. Биомаркери при пациенти с ОКС. Хипергликемията като диагностичен и прогностичен маркер

Въвеждането на биологични маркери в клиничната практика има за цел да улесни диагностичния процес, да подпомогне терапията и прогнозата. Унифицирани маркери за оценка на тежестта на заболяването и предсказване на неговия изход са: МВ- фракцията на креатин-киназата и тропонинът. Напоследък значение се отдава и на натриуретичния мозъчен пептид, интерлевкин-6, С-реактивния протеин, разтворимия CD40 лиганд [7, 157].

Плазмените нива на глюкозата, за разлика от останалите показатели, могат да бъдат терапевтично повлияни и така да се промени прогнозата при тази група пациенти. Все още е недостатъчно изяснено значението на хипергликемията като биологичен маркер и показател за повишен риск [26, 56]. Тълкуването на нарушенията в глюкозния метаболизъм при ОКС се затруднява от това, че при част от пациентите без диабет, хипергликемията е не само физиологична, адаптивна рекация на организма, отразяваща действието на контраинсуларните стресови хормони. Тя може да бъде и изява на латентни нарушения на гликемията – нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс) или новодиагностициран диабет [27]. Не са дефинирани нивата, които трябва да бъдат възприети като рискова хипергликемия при пациенти със и без диабет. Дали единични стойности като нивото на глюкозата при приемането и глюкозата на гладно или по-комплексни показатели на глюкозния метаболизъм, които отразяват персистирането на хипергликемията по време на болничния престой, са по-подходящи за оценка на риска, подлежи на по-нататъшни проучвания [1, 56, 122, 197]. Ето защо проследяването на хипергликемията при пациентите с ОКС е необходимо, както с цел прогноза, така и за ранна диагноза и превенция на диабета.

Вече е широко възприето, че всички болни с установена исхемична болест на сърцето са с висок риск за развитие на дисгликемия (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно в съчетание с нарушен глюкозен толеранс) или недиагностициран диабет. Според последните клинични проучвания хипергликемията при хоспитализацията е неспецифичен прогностичен показател за нарушен въглехидратен толеранс. В сравнение с него нарушената глюкоза на гладно при дехоспитализацията и HbA_{1c} са

специфични, но не достатъчно чувствителни маркери за дисгликемия. Нормалните им стойности не изключват нарушен глюкозен толеранс или диабет [105]. Определяне на вида нарушение на глюкозния метаболизъм изисква използване на орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ). Той трябва да се приложи при всички пациенти с ОКС без диабет, дори при тези с нормална кръвна захар при приемането [105, 151].

4. ОКС - диагностичен маркер за дисгликемия

Според последните препоръки на ESC (2012) всички болни с установено сърдечно-съдово заболяване са с висок риск за развитие на дисгликемия [16]. Това понятие включва нарушена глюкозна хомеостаза [нарушена глюкоза на гладно (НГГ) и/или нарушен глюкозен толеранс (НГТ)]. През 2010 American Diabetes Association (ADA) възприема стойности на HbA_{1c} 5,7% - 6,4% като диагностични за предиабет и $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ - за диабет. Въпреки това гликираният хемоглобин не е достатъчно чувствителен показател и нормалните му стойности не изключват нарушения на глюкозния метаболизъм (ГМ). Тяхното определяне при пациенти с ОКС изисква използване на ОГТТ при дехоспитализацията [12, 89]. Той трябва да се приложи дори при пациенти с нормална кръвна захар при приема [4, 5, 54, 56, 57, 89, 161].

5. Патогенеза на хипергликемията при пациенти с ОКС

Хипергликемията при пациенти с остри коронарни синдроми включва няколко състояния: стрес хипергликемия, новооткрити нарушения на гликемията (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) и известен захарен диабет. Нейното възникване при недиабетици зависи от глюкозния метаболизъм на пациента и тежестта на коронарната болест.

При остро заболяване се създават условия за глюко- и липотоксичност - ключови компоненти на синдрома на инсулинова резистентност. Той се характеризира с хипергликемия, хиперинсулинемия, повишени нива на възпалителните биомаркери, контраинсуларните хормони и нарушена фибринолиза [51]. С водещо значение в патогенезата на повишените гликемични нива при пациенти с остри коронарни синдроми без известен захарен диабет е глюконеогенезата. Самата хипергликемия увеличава действието на възпалителния и оксидативен отговор, като се създава порочен кръг [1, 56]. Така например, тумор некротичният фактор - алфа (TNF-α) стимулира глюкагона - най-важният за чернодробната глюконеогенеза контраинсуларен хормон.

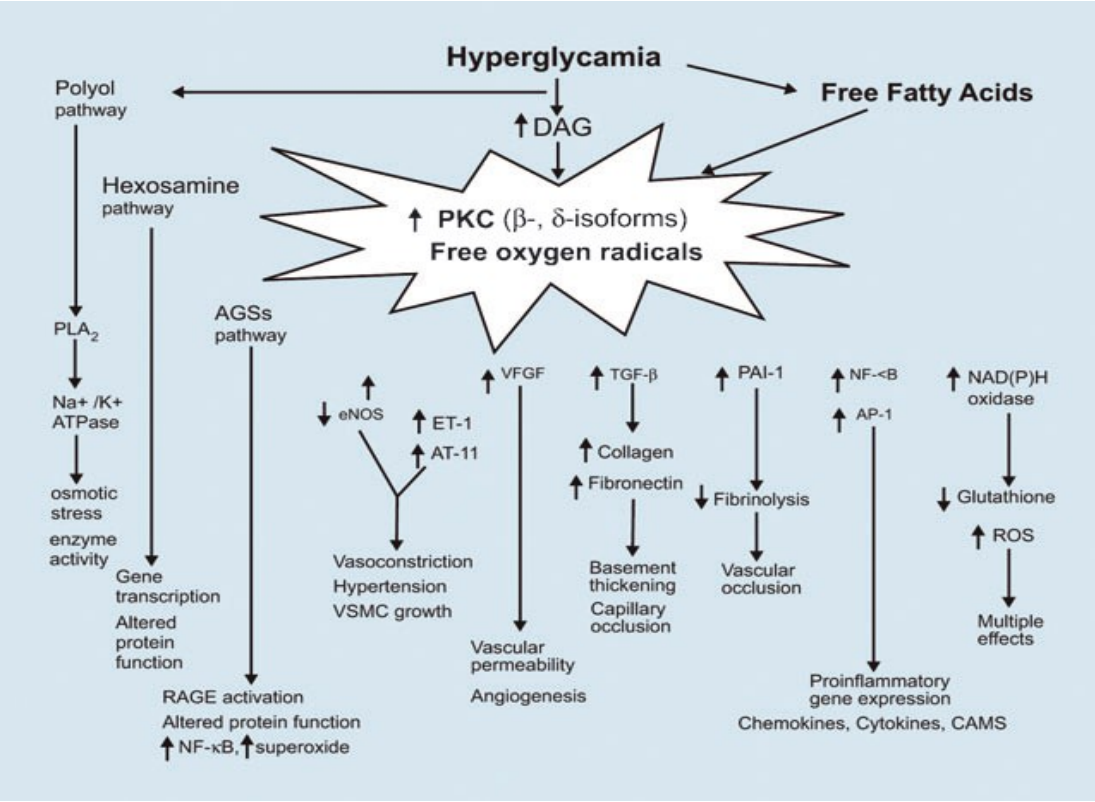
Действието на стресови хормони (адреналин, кортизол, глюкагон) води до стрес хипергликемия. Това е транзиторно повишение на кръвната захар (гликемия на гладно >7 mmol/l; случайна кръвна захар >11,1 mmol/l при наличие на остро заболяване, което преминава след дехоспитализацията. Тя може да се дължи и на други фактори – използването на лекарства (екзогенни глюкокортикоиди и катехоламини), освобождаването на медиатори при сепсис и хирургически травми, интравенозното приложение на глюкоза при парентерално хранене и антибиотични разтвори. Често тя отразява тежестта на заболяването, допринася за неговото по-тежко протичане и има силно прогностично значение [58].

6. Механизми на действие на хипергликемията при пациенти с ОКС - глюкозата маркер или медиатор за по-лоша прогноза

6.1. Патобиохимични механизми на хипергликемията

Повишените стойности на кръвна захар оказват както директно, така и индиректно въздействие върху прогнозата при пациенти с ОКС, със или без диабет. Патологичното въздействие на хипергликемията е многопосочно (Фиг.1.). То е свързано както с увеличени нива на проинфламаторни цитокини, така и с инсулинова резистентност и хиперинсулинемия [71, 75]. Това предизвиква повишена продукция на реактивни кислородни радикали, които причиняват тъканно увреждане. Този ефект е много по-силно изразен при острите флуктуации

на глюкозното ниво в сравнение с хронично стабилното ниво на хипергликемия [146, 147]. Свободните кислородни радикали активират транскрипционен ядрен фактор kappa-B в хепатоцитите, както и други провъзпалителни фактори – активиращ протеин 1, фактор на ранен растежен отговор 1 [1,56]. По този начин се инициира експресията на гените на прокоагулантните и антифибринолитичните протеини и се създават предпоставки за тромбообразуване [193, 203]. За разлика от хроничната хипергликемия, острите покачвания на кръвната захар не променят структурата на фибрина и разтворимостта на тромба, но силно подтискат фибринолизата [193]. Инсулиновата резистентност при пациенти с ОКС увеличава нивата на свободните мастни киселини, кетоните и лактата. Това предизвиква влошена утилизация на глюкозата от миокарда, повишена консумация на кислород и задълбочаване на исхемията. Повишените нива на свободни мастни киселини водят до миоцитна лезия, калциево натрупване и риск от камерни аритмии [1, 56, 151].



Фиг.1. Метаболитни усложнения на хипергликемията и повишените нива на свободни мастни киселини (Bartnika M., 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. European Heart Journal, 2004; 25:1880–1890)

Легенда: AGEs, advanced glycation end products – крайни гликирани продукти; **RAGE**, **receptor for AGEs** – рецептори за крайни гликирани продукти; **ROS, reactive oxygen species** – реактивни свободни радикали; **DAG** – диацилглицерол; **PKC** - протеин киназа С; **eNOS, endot- helial nitric oxide synthase** – ендотелна NO синтетаза; **VEGF, vascular endothelial growth factor** – съдов ендотелен растежен фактор; **TGF-b, transforming growth factor b** – трансформиращ растежен фактор b; **PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1** – инхибитор 1 на плазминогеновия активатор; **NF-jB, nuclear factor-kappa B** – нуклеарен фактор каппа В; **NAD(P)H, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate** – никотинамид аденин динуклеотид; **ATPase, adenosine triphosphatase** – аденозин трифосфатаза**; PLA2, phospholipase A2** – фосфолипаза А2; **ET-1, endothelin-1** – ендотелин-1; **AT-II, angiotensinogen-II** – ангиотензиноген-II; **AP-1, activator protein-1** – активиращ протеин-1; **VSMC, vascular smooth cell** – съдова гладкомускулна клетка; **CAMS, cell adhesion molecule** – клетъчна адхезионна молекула**; free fatty acids** – свободни мастни киселини; **free oxygen radicals -** свободни кислородни радикали; **hyperglycaemia** - хипергликемия

Посочените патобиохимични механизми на хипергликемията – повишени провъзпалителни, протромбогенни фактори, оксидативен стрес, инсулинова резистентност, липолиза и нарушена глюкозна утилизация обясняват увреждащия й ефект върху миокарда и съдовете. Той е свързан също така с ендотелна и микроциркулаторна дисфункция, хипертрофия, намалена релаксация, понижена фракция на изтласкване на лявата камера.

6.2. Патофизиологични механизми на хипергликемията

Ендотелната дисфункция е резултат на предизвикания от хипергликемията повишен оксидативен стрес. Той води до тъканна апоптоза, намалена концентрация на NO и повишена концентрация на асиметричния диметиларгинин (ADMA) - ендогенният инхибитор на ензима NO-синтетаза (NOS). Намалява се колатералната циркулация и се влошава исхемията на миокарда [49, 151].

Микроциркулаторната дисфункция е една от причините за т.нар. no-reflow (липса на реперфузия) феномен при пациенти със STEMI [51]. Данните сочат, че този феномен е значително по-висок при болните с хипергликемия (52.0% vs. 14.1%), независимо от наличието на диабет, а също така е по-голяма и масата на инфаркта (CK - 2,497 ± 1,603 vs. 1,804 ± 1,300 IU/l; p = 0.005) [106].

Левокамерната хипертрофия, намалената релаксация и понижената фракция на изтласкване са свързани с индиректното действие на хроничната хипергликемия. Тя води до натрупване на крайни гликирани продукти, симпатикотония, хиперинсулинемия, ендотелна дисфункция. Тези нарушения може да се наблюдават не само при пациенти с диабет, но и при тези с нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс) [1, 56, 97].

6.3. Хипергликемията – причина за повишени плазмени нива на проинфламаторните цитокини

Хипергликемията е една от основните причини за високи плазмени нива на проинфламаторни цитокини. Те са свързани с увеличаване на риска от коронарен инцидент както при пациенти с напреднала атеросклероза, така и при тези преживели ОКС [190].

TNF-α, IL-1β и IL-6 са основни проинфламаторни цитокини, които се продуцират от различни източници в организма – сърцето, мастната тъкан, съдовата стена, храносмилателната, имунната система. Те стимулират синтезата на серумен амилоид А (SAA), С-реактивен протеин (CRP) и фибриноген в черния дроб. Тази каскада от проинфламаторни цитокини подтиска ендотелната NO синтетаза (eNOS), потенцира експресията на адхезионни молекули – междуклетъчна адхезионна молекула (ICAM), съдовоклетъчна адхезионна молекула (VCAM), Р-селектин, Е-селектин и повишава атерогенезата. От друга страна, тя оказва и директно въздействие върху миокарда, като води до апоптоза на миоцитите и намаляване на контрактилитета [190].

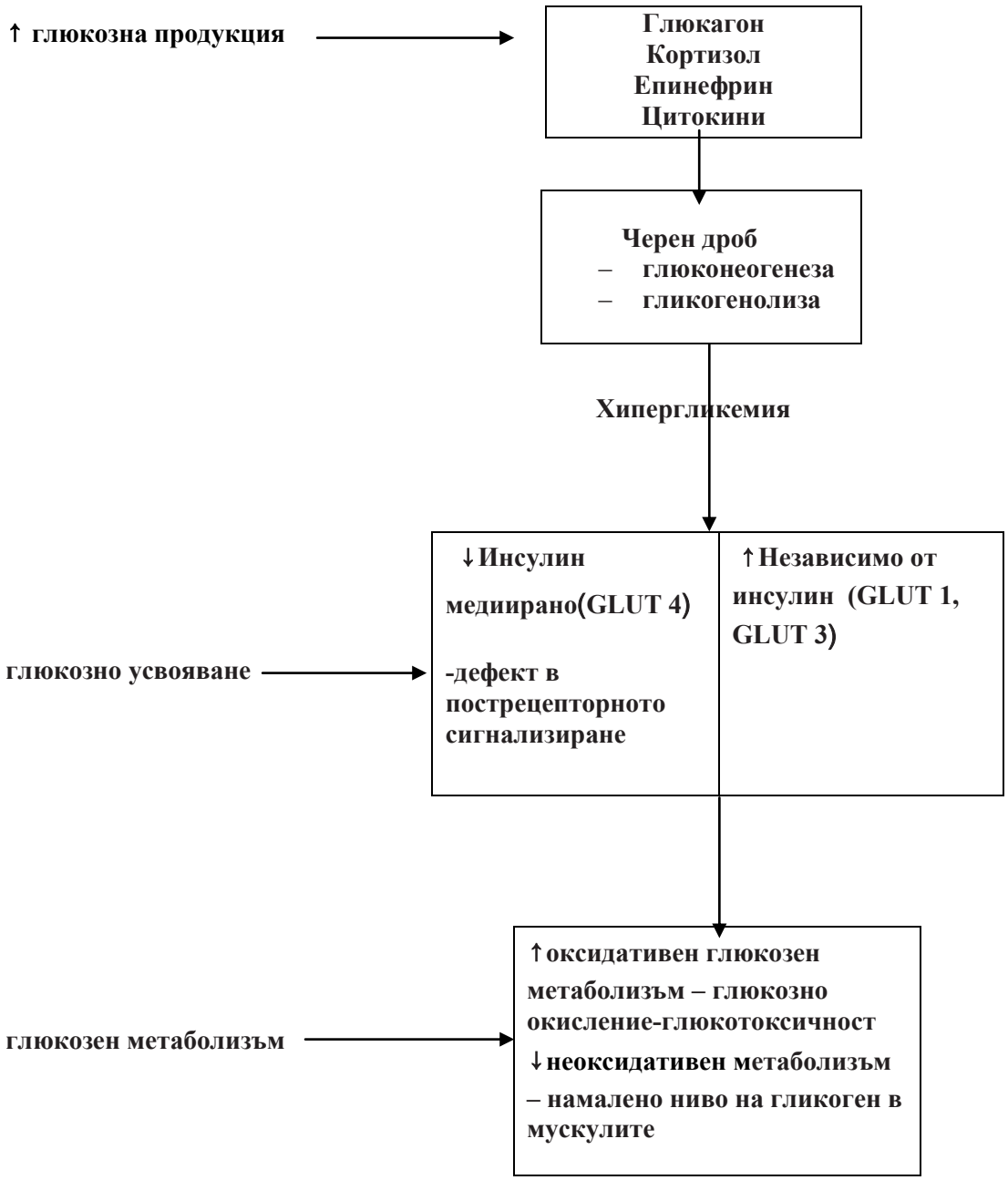
Pai et al, установяват, че CRP и IL-6 са прогностични маркери за ОКС [190]. Според последни клинични проучвания CRP е независим показател за неблагоприятна дългосрочна прогноза както при пациентите с ОКС, така и при контролната група [207].

TNF-α е един от основните тригери на верижната реакция от проинфламаторни цитокини. Разясняването на връзката на нарушенията на гликемията с нивата на TNF-α е важна за определянето му като независим или допълнителен прогностичен фактор при пациенти с ОКС. Valgimigli et al, [190] установяват, че TNF-α рецептор-1 (sTNFR-1) е единственият независим прогностичен маркер за увеличена смърност. В проучването CARE (Cholesterol and Recurrent Events), Ridker et al, [20] определят нивото на TNF-α на третия и десетия месец след ОКС и доказват, че повишените му концентрации са показтел за висок риск от повторен коронарен инцидент.

6.4. Механизми на усложненията от хипергликемията

Стрес хипергликемията оказва неблагоприятно въздействие върху протичането и прогнозата на заболяването. В сравнение с хроничната хипергликемия, стрес хипергликемията е провокирана повече от възпалението и невроендокринните нарушения. Острите флуктуации на глюкозата предизвикават в по-голяма степен ендотелна апоптоза и оксидативен стрес [38, 75].

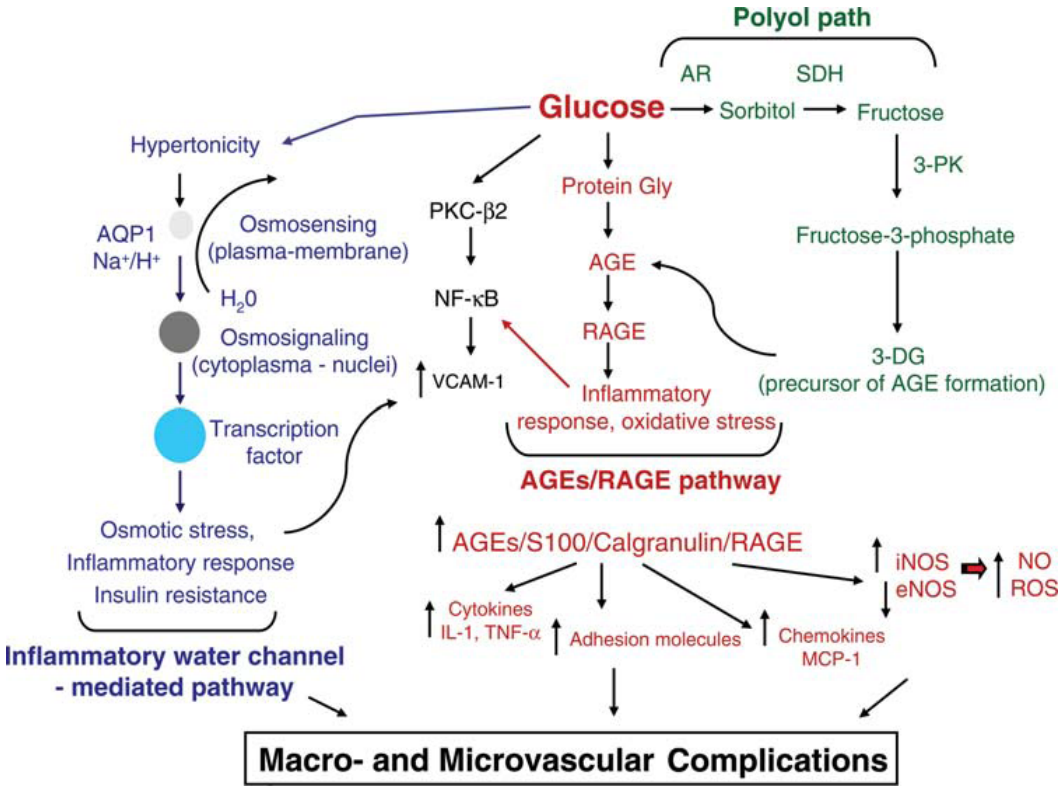
Хроничните усложнения на захарния диабет настъпват след няколко години. Те са опосредствани от оксидативния стрес, който заема основно място в стимулацията на интрацелуларни механизми. Независимо от това, хроничната хипергликемия задейства и механизми на клетъчна подготовка. Те са протективни спрямо увреждания, предизвикани от острата хипергликемия [44]. Един от тези механизми е регулацията на глюкозни транспортери, независими от действието на инсулина (GLUT-1 и GLUT-3) (Фиг.2.).



Фиг.2. Механизми на регулация на глюкозните транспортери

При нарушен неоксидативен глюкозен метаболизъм (синтез на гликоген) е намалена експресията на глюкозните транспортери (GLUT-4) в инсулин-зависимите тъкани– черен дроб,

мускули, мастна тъкан. Същевременно е повишена регулацията на глюкозните транспортери, независими от действието на инсулин (GLUT-1 и GLUT-3). В резултат оксидативният глюкозен метаболизъм е свръхактивиран [38, 44]. Предполага се, че хроничната хипергликемия нарушава регулацията на GLUT-1 и GLUT-3. Така се предотвратяват глюкотоксичността и повишения оксидативен стрес [65].



Фиг.3. Механизми, чрез които хипергликемията води до сърдечно-съдови усложнения (De Caterina R., R. Madonna. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship Eur. Heart J.,2010; 31:1159–1162)

Легенда: AGE – крайни гликирани продукти; **AR** – алдозо-редуктаза; **RAGE** – рецептори на крайните гликирани продукти; **ROS** – реактивни свободни радикали; **NO** – азотен окис; **3-DG** – 3-дезоксиглюкозон; **VCAM-1**- съдова адхезионна молекула-1; **PKC** - протеин киназа С; **IRS-1**-инсулинов-рецепторен субстрат -1; **NHE1** – натрий/водород преносител; **AQP1** – аквапорин тип 1; **iNOS** – индуцируема азотен окис синтетаза; **eNOS** - ендотел-зависима азотен окис синтетаза; **SDH** - сорбитол дехидрогеназа; **3PK** – пируват-киназа; **NF-kB** - нуклеарен фактор каппа В; **MAPK – MAP** киназа активирана протеинкиназа.

Механизмите, чрез които хипергликемията допринася за усложненията при пациенти със захарен диабет потвърждават, че дори стойности на кръвната захар по-ниски от приетите за диабет, корелират със сърдечно-съдовите инциденти (Фиг.3.). Хипергликемията води до образуване на крайни гликирани продукти чрез алдозо-редуктазен зависим и независим път. При първия вариант хипергликемията определя образуването на 3-дезоксиглюкозон (3-DG), свързан с образуването на крайните гликирани продукти и лиганди за рецепторите на крайните гликирани продукти - S100/calgranulin. Това от своя страна води до образуване на цитокини, хемокини, адхезионни молекули, повишени нива на реактивни свободни радикали, което потенцира ендотелната дисфункция. Хипергликемията също увеличава експресията на проинфламаторните гени за адхезионните молекули (VCAM-1) и цитокините чрез хиперосмоларно зависим и независим механизъм. При хиперосмоларно независимия начин на действие повишените нива на гликемия стимулират фосфорилирането на протеин киназа С (PKC), което води до активация на нуклеарен фактор NF-kB. При хиперосмоларно зависимия

механизъм хипергликемията активира стркуктури в плазмената мембрана, които стимулират проинфламаторните гени в ядрото. Хиперосмотичният стрес може да доведе до нарушения във функцията на инсулиновия рецепторен субстрат, съответно на инсулина [52].

7. Показатели за хипергликемия по време на хоспитализацията

7.1. Остра и персистираща хипергликемия

Хипергликемията е не само маркер за повишена тежест на болестта, но и медиатор на нежелания клиничен изход. Нейната правилна оценка е важна стъпка за точната интерпретация на глюкозните нива върху преживяемостта при пациентите с ОКС. Съществуват две големи групи показатели за нивото на кръвната глюкоза. Първата от тях отразява моментното състояние на глюкозния метаболизъм чрез еднократно измерване - глюкоза при приемането и глюкоза на гладно, измерена 24 часа след хоспитализацията. Втората група показатели са комплексни - средна дневна глюкоза (AVG), времево-усреднена глюкоза (TAG) и хипергликемичен индекс (HGI). Те показват динамиката в глюкозния метаболизъм и отразяват по-добре персистирането на хипергликемията.

Средна дневна глюкоза е средната аритметична стойност, получена от кръвно-захарните профили на пациентите. Тя позволява да се оцени дали е налице персистираща хипергликемия, като това зависи от честотата на мониториране на гликемията по време на болничния престой. Нейният недостатък като показател се дължи на факта, че в условията на интензивно отделение, определянето на кръвната захар през равномерни часови интервали е затруднено. Така нивата на средната глюкоза не могат да отразят прецизно продължителността на хипергликемичните епизоди при отделните пациенти [84].

Времево-усредненатa глюкоза е средната стойност на кръвната захар, оценена въз основа на многократни измервания в рамките на едно денонощие от болничния престой, разделена на съответното време. При този показател е избегната ограничителната компонента на времевите интервали, но се отчитат и хипогликемични нива, което води до получаване на по-ниски стойности – т.е. променя се оценката на персистирането на хипергликемията [84].

Друг показател е хипергликемичният индекс. При изчислението му се вземат само онези стойности, които са над нормата – 6 mmol/l, така че той дава по-точно отражение на персистиращата хипергликемия. Хипергликемичният индекс е площта под кривата, отразяваща онези стойности на глюкозата, които се над 6 mmol/l, разделена на продължителността на болничния престой [44, 137]. Колкото стойността му е по-близко до нулата, толкова е по-малка е продължителността на персистиращата хипергликемия и обратно [24].

7.2. Хронична хипергликемия – HbA_{1c} или изчислена средна глюкоза

Гликираният хемоглобин (HbA_{1c}) е широко ползван показател за оценка на хроничната хипергликемия. Корелацията му с риска от развитието на усложнения, свързани с диабета, е установена в големи клинични проучвания – DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) и (United Kingdom Prospective Study) [51, 58, 192]. Те потвърждават значението му като основен таргет за проследяване на ефекта от лечението. Валидирането на методите за отчитането му (течна хроматография) през 1996 го превръщат в световен стандарт за мониториране на контрола на диабета.

Според последните данни на Международната федерация по клинична химия, прилаганите подходи за измерването му са неточни и водят до отчитането на стойности с 1,5-2% по-високи от реалните. Новата по-прецизна методика – масспектрометрия налага промяна в ползваните до момента мерни единици [168, 192]. Във връзка с обърквaнето, което би причинило въвеждането на този нов стандарт, Американската Асоциация по Диабет поставя въпроса за търсенето на по-надежден показател за хронична хипергликемия. Това се оправдава и от данните на други проучвания. Според тях гликираният хемоглобин корелира много повече с нивата на глюкозата на гладно и не отразява постпрандиалната хипергликемия [105]. Освен

това над 50% от стойността му е свързана със средната плазмена глюкоза през последния месец и само 10% - тази от посленото тримесечие [111].

A1C-Derived Average Glucose (ADAG) е международно проучване, спонсорирано от Американска Асоциация по Диабет, Европейското Дружество за изучаване на Диабета и Международната Федерация по Диабет [185]. Целта му е да се установи математическата връзка между HbA_{1C} и средните нива на плазмената глюкоза, определена чрез многократни измервания в рамките на три месеца. В изследването са участвали 507 пациента, 268 с тип 1 диабет, 159 с тип 2 и 80 човека без диабет. При всеки пациент е проведено продължително мониториране на капилярната глюкоза (измерване на капилярна глюкоза през 5 минути) в рамките на два дни от седмицата. През следващите дни са провеждани кръвно-захарни профили, като в два от тях е измервана и глюкозата в 3 часа през нощта. При всеки пациент са мониторирани около 2 700 стойности на кръвната захар. За установяването на корелацията между средните нива на плазмената глюкоза и гликирания хемоглобин е създаден регресионен модел. Той дава възможност за въвеждането на формула, която позволява точно изчисляване на средната плазмена глюкоза, наречена изчислена средна глюкоза (eAG) на базата на гликирания хемоглобин. Така ADAG отразява закономерността между гликирания хемоглобин и средната глюкоза.

8. Клинично значение на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС

Още през 1976 г. е доказан повишен риск за атеросклероза при пациенти с предиабет [109]. Рискът за сърдечносъдови заболявания е два пъти по-висок при пациенти с нарушен в сравнение с тези с нормален глюкозен метаболизъм. Връзката между сърдечно-съдовите заболявания и нарушенията в глюкозния метаболизъм е добре установена и е налице дори при нормални гликемични нива [12, 91, 103, 170, 176]. .

Според някои проучвания значението на нарушенията на гликемията за преживяемостта при пациенти с ОКС е по-силно в сравнение с възпалителните маркери, особено при недиабетици. hsCRP корелира повече с вътреболничните усложнения, докато анамнезата за преживян инфаркт и различните видове дисгликемия - с вътреболничната смъртност Проучванията GAMI и DECODE потвърждават, че новооткритите нарушения на гликемията при пациенти с ОКС корелират с повишен риск от бъдещи сърдечно-съдови инциденти [63, 103].

Предварителното провеждане на ОГТТ при пациенти със стабилна ангина пекторис (САП) определя тези с неблагоприятна прогноза [175]. За разлика от нарушената гликемия на гладно, която е с по-силно прогностично значение за развитие на захарен диабет тип 2, постпрандиалната хипергликемия корелира с риск от сърдечно-съдово усложнение [52, 59].

9. Клинично значение на показателите за хипергликемия при пациенти с ОКС

Повишените нива на кръвна захар при ОКС са резултат от увеличената концентрация на катехоламините. Те водят до нарушено окисление и усвояване на глюкозата, осмотична диуреза, хиповолемия, увеличават активността на тромбоцитите. Острите флуктуации на глюкозата предизвикават в по-голяма степен ендотелна апоптоза и оксидативен стрес [38, 148, 150]. Хроничните усложнения на захарния диабет настъпват след няколко години. Те са медиирани от оксидативния стрес, който заема основно място в стимулацията на интрацелуларни механизми. Независимо от това хроничната хипергликемия задейства и механизми на клетъчна адаптация. Те са протективни спрямо увреждания, предизвикани от острата хипергликемия [44].

9.1. Клинично значение на хипергликемията при приемането като прогностичен фактор при пациенти с ОКС

Както беше посочено по-горе хипергликемията е рисков фактор за вътреболнични усложнения – по-голяма честота на лоша реперфузия, по-голям размер на миокардната некроза, както и намалена преживяемост при пациенти с остри коронарни синдроми [18, 33, 75, 96, 150,

151]. Хипергликемията при приемането, независимо от това дали е установена при диабетици или при недиабетици, е свързана с по-голяма смъртност, както и с по-голяма зона на инфаркта. Според епидемиологични данни между 25-50% от тези болни са с повишена глюкоза при хоспитализацията [37]. Две независими проучвания подчертават факта, че високите нива на кръвната захар при хоспитализацията са маркер за по-лоша прогноза при недиабетици в сравнение с диабетици [121].

Cooperative Cardiovascular Project, [121] е най-голямото ретроспективно проучване, при което е оценена ролята на хипергликемията при приемането като прогностичен маркер за краткосрочна и дългосрочна преживяемост. То включва 141 680 пациенти с остър миокарден инфаркт и показва, че наличието на хипергликемия при приемането увеличава относителния риск за 30-дневна смъртност - от 10% на 39% и подобни стойности за едногодишна смъртност. Този повишен риск е налице независмо от наличието на други показатели, оказващи влияние върху преживяемостта – предходен инфаркт, фракция на изтласкване (ФИ), нива на креатинин-фосфокиназата, наличие на сърдечна недостатъчност, по-висок функционален клас по Килип. Описаната прогностична стойност е валидна както при диабетици, така и при недиабетици. Корелацията между по-високите стойности на кръвната захар при приемането и по-високия риск за намалена 30-дневна преживяемост е по-добре изразена при недиабетици, в сравнение с диабетици. Тя се наблюдава отчетливо още при стойности на кръвната захар над 110 mg/dl (6,1 mmol/l) за недиабетици, а при пациенти с диабет този праг е по-висок.

Подобни са и резултатите от друго голямо изследване - Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation–Estudios Clínicos Latino America (CREATE-ECLA) [139]. При него е оценена 30-дневната смъртност при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST-елевация. За разлика от контролната група с най-ниско глюкозно ниво при хоспитализацията, където относителният риск е 6,6%, пациентите с най-висока гликемия при приемането са със значително по-висок риск - 14%.

9.2. Клинично значение на нарушената гликемия на гладно като прогностичен фактор при пациенти с ОКС

Последни проучвания показват, че нарушената гликемия на гладно е също рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност, повишена честота на хоспитализация и смъртност [21, 97, 148, 169]. Прогностичната сила на повишената кръвна захар при хоспитализация при пациенти с ОКС, особено при недиабетици, се увеличава три пъти ако има нарушена гликемия на гладно през първите 24 часа. Последната е с по-голяма прогностична стойност за 30-дневната преживяемост в сравнение с хипергликемията при хоспитализация [169, 187]. Нещо повече – нарушената гликемия на гладно е по-силен независим показател за шест-месечната смъртност, предимно при пациенти без диабет [147].

9.3. Клинично значение на персистиращата хипергликемия като прогностичен фактор при пациенти с остър коронарен синдром

Скорошни проучвания показват, че персистиращата хипергликемия (хипергликемия, която се задържа в рамките на първите 24 часа след хоспитализацията) е по-важна за прогнозата в сравнение с повишената кръвна захар при приема и гликемията на гладно [85, 182, 183].

Suleiman et al, [182] в група от 735 пациенти недиабетици с ОМИ, установяват 30-дневна смъртност при 56 души с гликемия на гладно над 110 mg/dl (6,1 mmol/l) 24 часа след хоспитализацията и само при 9 с нормогликемични стойности. Тази връзка е налице независимо от нивата на гликемията при приемането. Svensson et al, [183] доказват, че при пациентите, чиито най-ниски стойности на кръвната захар през първите 24 часа от хоспитализацията са 120 mg/dL (6,6 mmol/l), относителният риск за 30-дневна смъртност нараства с 43% в сравнение с пациентите, при които нивата на гликемията варират в рамките на 56 – 119 mg/dL (3,1-6,6 mmol/l). Подобни са резултатите на Goyal et al [85]. Те показват, че покачването на глюкозата през първите 24 часа с 0,6 mmol/L (10 mg/dL) над нивата при приемането увеличава риска за 30- и 180-дневната смъртност съответно с - 12% и 8%. Обратно

- намаляването на хипергликемията е асоциирано с по-добра преживяемост. Тази зависимост обаче е налице само при недиабетици.

Резултатите от тези изследвания са достатъчно интригуващи, за да насочат вниманието към динамичното проследяване на нивата на кръвната захар по време на болничния престой. Именно това е целта на два независими изследователски екипа.

Kosiborod et al, [122] определят средната глюкоза, времево–усреднената глюкоза и хипергликемичния индекс за 24, 48 часа и по време на целия болничен престой при 16 871 пациенти с ОМИ. Те доказват, че показателите за персистираща хипергликемия (средната глюкоза, времево–усреднената глюкоза и хипергликемичният индекс) са по-добри маркери за вътреболнична смъртност в сравнение с кръвната захар при хоспитализация. Нейното прогностично значение се увеличава с продължителността на болничния престой, като не се наблюдава съществена разлика между трите показателя.

Подобен е и дизайнът на изследването на van der Horst et al, [197]. Те определят глюкозата при приема, средната глюкоза и времево-усреднената глюкоза в рамките на 48 часа след хоспитализацията при 417 пациента с ОМИ. Оценена е ролята им като прогностични маркери за тридесет-дневна смъртност. Според техните резултати гликемията при приема е по-слаб прогностичен маркер в сравнение със средната дневна глюкоза, времево-усреднената глюкоза и хипергликемичния индекс.

9.4. Клинично значение на хроничната хипергликемия като прогностичен фактор при пациенти с ОКС

За разлика от острата хипергликемия и свързаните с нея показатели, хронично повишеното ниво на кръвна захар е показател за свързаните с диабета микро- и макроваскуларни усложнения. Според последни проучвания нивата на хемоглобин A1C, измерени към момента на хоспитализация за ОКС, не могат да служат като прогностични маркери за краткосрочна (30-дневна, 6-месечна) или дългосрочна (12-месечна) преживяемост. Нещо повече - акцентира се на факта, че острата хипергликемия, отразена чрез глюкозата при приема, глюкозата на гладно, средната глюкоза, времево-усреднената глюкоза и хипергликемичния индекс по време на болничния престой са много по-информативни [89, 183, 190].

Важността на хроничната хипергликемия и нейната адекватна оценка се показва и от въведения през 2008 показател – изчислена средна глюкоза. Според Американската Асоциация по Диабет, Европейското Дружество по Диабет и Международната Федерация по Диабет тя отразява в по-голяма степен средното ниво на глюкозата и гликемичния контрол. Заедно с гликирания хемоглобин изчислената средна глюкоза е утвърдена като стандарт за оценка на гликемията при пациети със захарен диабет. Този нов показател е все още недостатъчно изяснен по отношение на прогностичната му стойност, свързана с преживяемостта и усложненията от диабета [51, 58, 192].

10. Клинично значение на хипогликемията при пациенти с ОКС

Последни данни сочат, че хипогликемията (<81 mg/dl), особено инсулин-индуцираната, е по-силен прогностичен показател за краткосрочна преживяемост в сравнение с хипергликемията. Тя корелира пропорционално с по-голям риск от близък неблагоприятен изход, особено при стойности под 41 mg/dl. Въпреки че не е изяснена причинно-следствената връзка между хипогликемията и вътреболничната смъртност, се предполагат следните механизми: 1) хипогликемията като отражение на тежестта на заболяването; 2) като биомаркер за настъпваща смърт; 3) като медиатор с неблагоприятен ефект (увеличава възпалителния отговор, невроглюкопенията, инхибира симпатикусовата система, причинява мозъчна вазодилатация и хиперемия, като повишава риска от мозъчна смърт) [67].

Честите хипогликемични епизоди не винаги се асоциират с по-високи нива на сърдечно-съдови инциденти. Свързани с неблагоприятни последици са редките хипогликемични епизоди,

които не позволяват адаптирането на организма и по-трудно се диагностицират и определят като рискови фактори. В проучванията ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) е установена по-голяма честота на тежки хипогликемии (<50 mg/dl) в групата с интензивен в сравнение с тази със стандартен гликемичен контрол. Годишната смъртност от хипогликемия в групата с интензивна терапия, въпреки по-честите хипогликемични епизоди, е два пъти-по-ниска в сравнение с тази със стандартна терапия. [208].

11. Контрол на хипергликемията в болнични условия

През 2010 година The American Diabetes Association предлага като хипергликемия в болничните условия да се приемат стойности на случайна кръвна захар над 140 mg/dl (7,8 mmol/l) [115]. Последиците от повишените гликемични нива са на молекулно и клетъчно ниво, като допринасят за тъканни увреждания, най-тежкото от които е сепсис. Приложението на интензивно инсулиново лечение води до ендотелна протекция и подобряване на клиничния изход [53, 65].

Съвременните препоръки за гликемичен контрол: при всички пациенти, подложени на интензивни грижи, таргетни гликемични нива между 140-180 mg/dl и i.v. приложение на инсулин; при пациенти, неизискаващи интензивни грижи, таргетни гликемични нива на гладно 140 mg/dl, случайна кръвна захар 180 mg/dl, приложение на подкожен инсулин; при хипогликемия 100 mg/dl се изисква преоценка на гликемичния контрол; промяна на гликемичния контрол при гликемия 70 mg/dl [55, 125, 145, 200].

Оптималните гликемични нива са различни за диабетици и недиабетици. Според последни проучвания новодиагностицираната хипергликемия е с по-силно краткосрочно и дългосрочно прогностично значение за неблагоприятен клиничен изход при пациенти с ОКС в сравнение с известен диабет. Това се дължи на факта, че острото и персистиращо повишение на гликемията (>8,9 mmol/l най-малко 24 часа след приема) е свързано с повишена честота на no-reflow феномен (липсата на реперфузия след реканализиране на коронарната артерия, довела до МИ). При диабетици с оптимален гликемичен контрол малкосъдовата дисфункция е по-слабо изразена. [74, 93]

Доказана е по-висока честота на вътреболнична смъртност (приблизително 4 пъти) на всяко ниво на хипергликемия при недиабетици в сравнение с диабетици. При недиабетици вътреболничната смъртност е значително повишена при стойнсти на гликемията под 4,4 mmol/l и над 8 mmol/l. При диабетици такава зависимост е установена при нива на кръвната захар под 4,4 mmol/l. При тези пациенти високи гликемични нива над 11,1 mmol/l не са свързани със значимо повишение на вътреболничната смъртност [66]. Това показва, че хипергликемията при пациенти с известни дългогодишни нарушения на глюкозната обмяна крие по-нисък риск от неблагоприятни клинични усложнения в сравнение с тези без нарушения на гликемията.

11.1. Глюкозно мониториране

За да се получи точна информация за промените в нивата на кръвната захар е необходимо прецизно мониториране, което може да бъде проведено по различни начини (кръв, взета чрез интраартериален, венозен катетър или капилярна кръв от пръста).

Глюкомерите не са с необходимата точност в повече от 20% от случаите. Така например, се отчитат по-ниски глюкозни нива, когато се изследва капилярна кръв при пациенти с тъканен оток, хипоперфузия или анемия. Подкожните глюкозни сензори, които отчитат кръвната захар на всеки 5 минути също имат недостатъци - интерстициалната кръвна захар може да е по-ниска от действителните гликемични нива. Глюкомерите са по-прецизни, когато се използва кръв, взета чрез катетри, но стандартизирането на технологията е трудно.

Лабораторният анализ и кръвно-газовите анализатори са едни от най-точните методи за измерване на глюкозните нива. Те могат да бъдат добро диагностично средство, ако времето за отчитане на резултатите се намали [46, 163].

11.2. Глюкозна вариабилност

Промените в измерените нива на кръвната захар, известни като глюкозна вариабилност, се изразяват като стандартно отклонение от средната стойност на гликемия или като средната амплитуда на глюкозно отклонение. Дори когато са достигнати референтните стойности за гликемия, големите вариации на кръвната захар са независим предиктор за повишена смъртност.

Един от най-точните параметри за оценка на глюкозната вариабилност е средна амплитуда на глюкозното отклонение, която се изчислява като сума от всички гликемични промени от приема, разделени на времето на пролежаване в интензивното отделение, изразено в часове (MAG per patient per hour) [100, 124, 173].

Голямата амплитудна вариация е свързна с вътреболничната смъртност [104, 108, 210]. Голямата вариация в стойностите на гликемията при високите средни дневни нива на кръвната захар увеличава смъртността в интензивните отделения. Ниската глюкозна вариабилност е протективна дори при високи нива на средната дневна гликемия [100].

Интензивното инсулиново лечение може да увеличи глюкозната вариабилност [195]. Ето защо е необходимо да се сравни ползата от намаляване предимно на глюкозната вариабилност с тази от понижение само на средната дневна гликемия.

11.3. Инсулинови инфузии

Използването на компютърно – управлявани алгоритми е ефективно, когато се прилага стриктно от добре обучен персонал. Отношението полза/риск оправдава използването на алгоритъм с контрол на кръвната захар под 180 mg/dl (10,0 mmol/l) [55]. Той включва измерване на актуалната глюкозна концентрация и степента на нейната вариабилност. Рискът от хипогликемия е по-висок, когато има строг гликемичен контрол с инсулиново лечение и недостатъчна прецизност от страна на персонала, осигуряващ терапията. Необходимо е преминаването от инсулинова инфузия на подкожен инсулин преди или при изписването [142].

12. Стратегии за гликемичен контрол при пациенти с ОКС

12.1. Проучвания, свързани с глюкозния контрол при пациенти с ОКС

DIGAMI 1 и 2 са проведени при пациенти с диагностициран диабет, като резултатите от тях са противоречиви.

С най-голяма значимост са двете проучвания DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin glucose infusion in Acute Myocardial Infarction). DIGAMI 1 (1995 г.) - оценява ефектите на интезивната терапия с инсулин в болнични условия (инсулин-глюкозна инфузия за поне 24 часа, последвана от подкожна инсулинова терапия) в сравнение с конвенционалното лечение. То е проведено при 620 пациента с ОМИ и новооткрит диабет (при гликемия при приема над 11 mmol/l -200 mg/dl). DIGAMI 1 е единственото рандомизирано проучване, което доказва понижение на смъртността при провеждане на интензивна терапия [131].

Проучването DIGAMI-2 [132] изследва три алтернативни терапевтични режима при 1253 диабетици с ОМИ: 1) инсулин-глюкозна инфузия, последвана от интензивна инсулинова терапия; 2) инсулин-глюкозна терапия, последвана от стандартна терапия; 3) стандартна терапия в клинични и амбулаторни условия. Прицелната стойност на глюкозното ниво на гладно 5-7 mmol/l (90-120 mg/dl) не е постигната в никоя от групите, включително тази с интензивна инсулинова терапия. Това проучване не успява да изпълни поставените цели и задачи. Недостатък и на двете DIGAMI изследвания е, че не са включени недиабетици с повишена кръвна захар при приема – групата с най-висок риск.

HI-5 [43] е първото рандомизирано проучване, свързано с интензивна инсулинова терапия при пациенти с хипергликемия и ОМИ – със и без диагностициран диабет. Подобно на DIGAMI-2, са приложени две различни терапевтични стратегии, а не два различни по интензивност режима на глюкозен контрол. Не се установява разлика в смъртността между

отделните групи за периода на хоспитализация, към третия и шестия месец. Поради недостатъчния брой пациенти липсва достоверност на резултатите от HI-5 проучване.

CREATE-ECLA – мултинационално, рандомизирано, клинично проучване сравнява терапията глюкоза-инсулин-калий (ГИК) и плацебо по отношение на смъртността при 20 201 пациента с ОМИ [139]. В него са включени пациенти както с нормални, така и с високи глюкозни нива при приема. В това проучване няма предварително дефинирани нива за глюкозен контрол при инфузия с ГИК. Посттерапевтичните стойности на кръвната захар са по-високи в групата на ГИК спрямо контролната. Не се установява сигнификантна разлика по отношение на 30-дневната смъртност, честотата на сърдечен арест, кардиогенен шок или реинфаркт в двете групи.

В рамките на RABBIT2 [73] проучването при 38% от пациентите на интензифицирано лечение без интермедиерен или дългодействащ инсулин и при 66% от тези с базално-болусна инсулинова терапия е постигната кръвна захар под 140 mg/dl. Използването само на бързодействащ инсулин е свързана с по-високи стойности на гликемията на гладно, средното глюкозно ниво и честота на хипогликемия (14%) по време на болничния престой. Причината за флуктуациите между хипер- и хипогликемия се обяснява с припокриване на действието на инсулина, водещо до пикове и спадове на кръвната захар. Прилагането само на бързодействащ без интермедиерен или дългодействащ инсулин е неефективно за постигане на добър глюкозен контрол по време на болничния престой.

Според последните проучвания стратегиите за гликемичен контрол при пациенти с ОКС са основани на факта, че увреждащият ефект на хипергликемията се инхибира от инсулина. Той намалява продукцията на реактивни кислородни радикали, проявява профибринолитични и антиапоптотични качества. Неговото приложение без постигане на нормогликемия не подобрява клиничния изход. Нормализирането на гликемичните нива при пациенти с ОКС е свързано с намаляване на смъртността, независимо от приложението на инсулин. В този смисъл стойностите на кръвната захар, а не самото инсулиново лечение са от значение за прогнозата на заболяването [123]. Налице са данни, че гликемичен контрол трябва да се прилага при пациенти с плазмено ниво на кръвната захар > 180 mg/dl (10 mmol/l), независимо от анамнеза за диабет. Според препоръки - Evidence-Based Recommendations in Hyperglycemia and ACS May, 2009 - интравенозната инсулинова инфузия е златен стандарт в лечението на хипергликемия при пациенти, подложени на интензивни грижи [73]. Последните проучвания показват, че твърде строгият гликемичен контрол с прицелни стойности на кръвната захар - 81-108 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l) и времево-усреднена гликемия - 107 mg/dl (5,9 mmol/l) обаче увеличава смъртността. Таргетни нива на плазмената глюкоза - 140-180 mg/dl (7,8-10,0 mmol/l) и времево-усреднена – 142 mg/dl (7,9 mmol/l) е оптималната стратегия при пациенти с хипергликемия и ОКС [189].

12.2. Ползата и рисковете от строг гликемичен контрол при пациенти с ОКС и необходимостта от статиново лечение

Оптимизирането на гликемичния контрол ще намали заболяваемостта, смъртността и финансовите щети. При тежко болни пациенти с хипергликемия (кръвна захар > 180 mg/dl) се препоръчва приложението на i.v. инсулин до достигане на прицелни стойности 140–180 mg/dL. При останалите пациенти е приета подкожната апликация на инсулин (базален, прандиален и допълнителен за корекция) с таргетни нива на гликемия на гладно <140 mg/dL и случайна кръвна захар <180 mg/dL. Необходимо е продължително глюкозно мониториране, преоценка на инсулиновия режим при спад на гликемията под 100 mg/dl с цел предотвратяване на хипогликемия (кръвна захар <70 mg/dl) [72]. При пациенти със захарен диабет след сърдечна операция, поддържането на гликемия около 118 mg/dl намалява периоперативната смъртност в сравнение със стандартна терапия и гликемични нива около 148 mgld/l) [66].

Нормогликемията, а не инсулинът осигурява запазване на ендотелната функция, като осигурява баланс в освобождаването на азотен окис по различни механизми (чрез NO-синтетазата, нейния инхибитор и субстрат). Прилагането на сулфанилурейни медикаменти (Glimeperide – ACCORD; Gliclazide – ADVANCE) води до хипогликемични състояния, които настъпват при по-високи нива на кръвната захар. Пациентите на такова лечение обаче, са изложени на по-малък риск от появата на тежки хипогликемии и свързаните с тях усложнения в

сравнение с тези на инсулинолечение [208]. Невъзможността да се предотвратят хипогликемичните епизоди опорочава ползата от интензивната инсулинова терапия. Ето защо съвременните терапевтични стратегии са насочени към нов клас медикаменти - глюкагон-подобни пептиди 1(GLP-1) и дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитори [53].

От друга страна, при пациенти с ОКС са показани статини дори при нормални нива на LDL < 1,8 mmol/l. Те имат противовъзпалително действие - инхибират действието на CD4+CD28 null и намаляват нивото на hsCRP. Освен това активират Kruppel-like factor 2 – ендогенен антикоагулант, като понижават риска от венозен тромбоемболизъм [128].

Проучването JUPITER доказва, че пациентите с повишени нива на hsCRP, които не отговрят на критериите за висок сърдечно съдов риск по Framingham и SCORE, са с повишен такъв, и статинова терапия води до относително му намаляване. Продължителната първична профилактика на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти без рискови фактори, но повишени нива на hsCRP, крие риск от поява на странични ефекти на статиновото лечение [95].

12.3. Избор на хипогликемична терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и ОКС

Стрес хипергликемията е по-силно свързана с неблагоприятна прогноза в сравнение с хроничната хипергликемия. Оптимизирането на гликемичния контрол ще намали заболяваемостта, смъртността и финансовите щети. Трудно е да се избере най-ефективна антихипергликемична терапия с най-малко нежелани странични ефекти при пациенти с ИБС предвид нежеланите странични сърдечно-съдови ефекти на повечето антидиабетни средства при различни гликемични нива. Важно е да се намалят сърдечно-съдовите рискови фактори чрез диета, физическа активност, спиране на тютюнопушенето, редукция на тегло, лечение на артериалната хипертония и дислипидемия. Поддържането на нормални или близки до нормалните гликемични нива е важно за намаляване на смъртността и заболяваемостта чрез положителното въздействие върху микроваскуларните увреждания като ретинопатия, нефропатия, невропатия. Три-месечната прогноза след миокарден инфаркт при инсулинов гликемичен контрол увеличава преживяемостта, като ползата от алтернативна терапия е неясна. Метформинът или сулфанилурейните препарати (СУП) могат да се смятат като средства на първи избор при пациенти с ИБС и диабет. Въпреки това едновременната употреба на метформин и глибенкламид трябва да се избягва. Липсват достатъчно данни относно ползата от комбинираната терапия с метформин и други СУП. Препаратите, увеличаващи инсулиновата чувствителност, могат да намалят честотата на ОКС и да протектират миокарда. Съществуват данни, че метформинът намалява честотата на миокардния инфаркт и смъртността след ПКИ [30, 177]. В проучвания, сравняващи ползата от бигваниди и/или тиазолидиндиони с инсулин и/или СУП като хипогликемична терапия след ОКС, е установен по-голям брой на миокарден инфаркт и рецидиви на исхемия при групата на инсулинова терапия.

Съществуват хипотези, че прилаганото антидиабетно лечение може би влияе върху смъртността, като с най-добър профил е метформинът. При започване на инсулиново лечение и хиперинсулинизиране се обсъжда ефектът на задръжката на течности върху нестабилните плаки. В отделни проучвания е регистрирана повишена честота на МИ и инсулти, но без влияние върху смъртността [177].

12.4. Нови аспекти на гликемичен контрол при ОКС

Разбирането за гликемичния контрол в интензивните отделения е в началото на своето развитие. Според последни проучвания (Mackenzie et al, [104]) съществуват три аспекта на гликемичен контрол: 1) измервания, показващи основната тенденция на гликемичните нива: времево-усреднена глюкоза (TAG - time average glucose), хипергликемичен индекс (HI - hyperglycaemic index), средна (MG - median glucose); 2) измервания, свързани с глюкозната вариабилност: средна амплитуда на глюкозното отклонение (MAGE - mean amplitude of glycaemic excursion), стандартно отклонение (SD - glucose standard deviation), коефицент на вариация (CV - glucose coefficient of variation), разликата между най-високата и най-ниска измервана стойност на гликемия (difference between highest and lowest recorded glucose - RANGE), най-високата гликемична стойност (MAX - highest recorded glucose), индекс на

глюкозна променливост (GLI - glycaemic lability index), абсолютна стойност на глюкозна вариация (aGRC - absolute glucose rate of change), общ хипергликемичен индекс (HIT - hyperglycaemic index total); 3) единична стойност на най-ниската глюкозна концентрация (Min - minimum recorded glucose). Тяхното приложение изисква използването на нова технология за продължително глюкозно мониториране, което ще подпомогне по-прецизния гликемичен контрол, който от своя страна е свързан с по-добра преживяемост [104, 108, 133, 210].

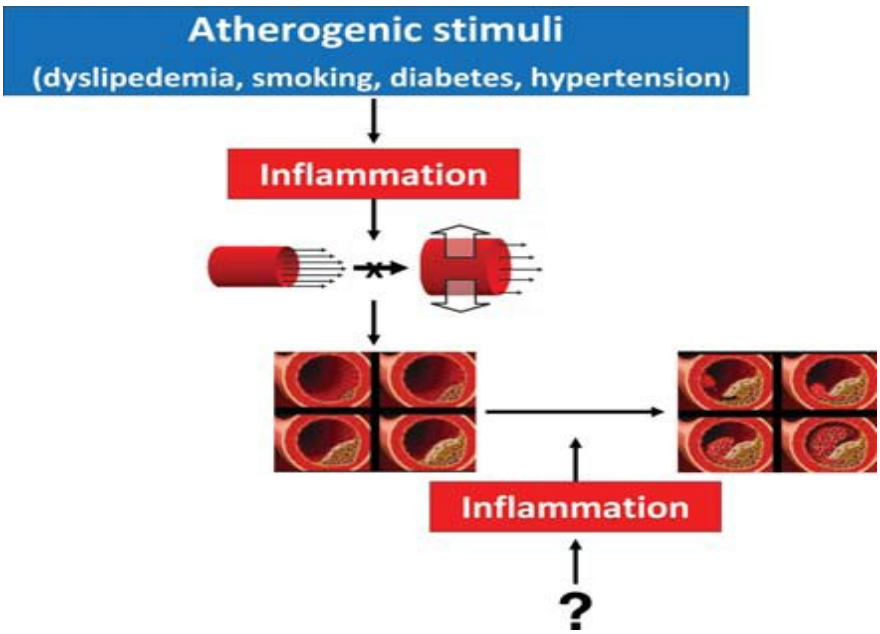
Всеки един от различните показатели за гликемия е независим фактор за преживяемост при критично болни с различни заболявания (травми, сърдечни, чернодробни, неврологични заболявания). Доказана е асоциация, но не и причинно-следствена връзка между показателите за гликемичен контрол и клиничния изход [108].

Показателите за основната тенденция на гликемичните нива са свързани с преживяемосттта по-различен начин. Кривата на тази зависимост при пациенти със сърдечни заболявания и чернодробни операции е U-образна; при неврологични заболявания е N-образна; при травми е N-образна. Това потвърждава, че този вид измервания са с различна прогностична зависимост при отделните заболявания [108, 173].

За разлика от тях, индексите за глюкозна вариабилност и този за хипогликемия са еднакво свързани със смъртността при различните клинични случаи. По-голямата вариация и по-ниските глюкозните нива са свързани с по-лоша прогноза. С най-голямо прогностично значение е разликата между най-високата и най-ниската измерена стойност на гликемия - RANGE ($p<0,001$), най-ниската стойност на гликемия - MIN ($p<0,001$), показателят коефицент на вариация - CV ($p<0,002$) и индексът за глюкозна променливост – GLI ($p<0,004$) [104].

13. Връзката на дисгликемията с исхемичната болест - възпалението

През 1999 година The American Heart Association обявява диабета за сърдечно-съдово заболяване, в смисъла на това, че крайният резултат на диабета най-често са сърдечно-съдовите усложнения [86]. Атеросклеротичните лезии в големите съдове могат да предшестват развитието на диабета, което показва, че двата процеса имат общи патогенетични пътища и атеросклерозата не е само усложнение на нарушенията в глюкозния метаболизъм (Фиг.4.) [128, 180]. Връзката на нарушенията на глюкозния метаболизъм с исхемичната болест на сърцето (ИБС) се осъществява от наличието на персистиращо възпаление [94].



Фиг.4. Патогенеза на атеротромбозата (Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. Circulation, 2001;104:365–372)

Легенда: atherogenic stimuli – атерогенни стимули (dyslipidemia – дислипидемия; smoking – тютюнопушене; diabetes – диабет; hypertension – хипертония); inflammation - възпаление

В него участват голям брой субстанции, известни като цитокини – интерлевкини, матриксини, острофазови белтъци, адхезионни молекули, хемокини - моноцитният хемоатрактантен белтък и неговите изоформи, тумор некротичният фактор, интерфероните и др [31]. Те играят съществена роля във всеки етап от атеросклерозата - от първоначалното привличане на циркулиращи клетки към ендотела до отслабване на фиброзната шапка и руптура на плаката.

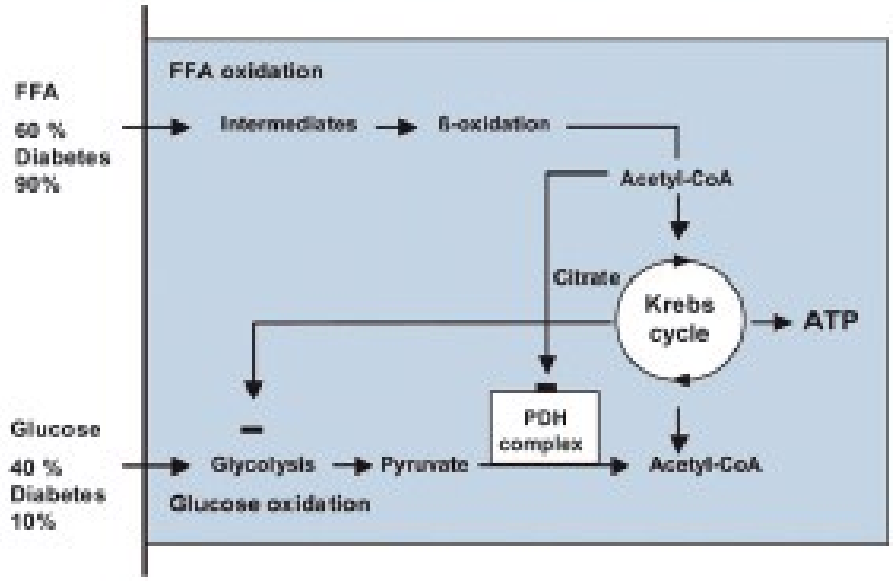
От друга страна, посочените биомаркери са свързани и с нарушенията на глюкозния метаболизъм. При пациенти със затлъстяване и дисгликемия, например е налице повишен интерлевкин-8 [181], което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки [178]. При пациенти със захарен диабет тип 2 е увеличена концентрацията на IL-18 и TNF-α.

Тези факти в голяма степен потвърждават теорията за общи патогенетични механизми като биологично явление на двете заболявания и подчертават значението и необходимостта от по-обстойно изучаване на цитокините в областта на сърдечно-съдовата диабетология. Тяхното терапевтично повлияване - прилагането на активатори за протективните и инхибитори за интерлевкините с неблагоприятен ефект, подтискане на секрецията на TNF- α и матриксините, може да бъде важен подход за едновременния контрол на атеросклерозата и диабета. Определянето на ролята на възпалението в развитието на острите коронарни синдроми при пациенти със и без нарушения на гликемията ще е важно за идентифицирането му като независим и/или допълнителен прогностичен фактор. Това от своя страна може да доведе до подобряване на преживяемостта.

14. Патобиохимични и патофизиологични механизми на хипергликемията, свързани с възпаление

Персистиращата хипергликемия е основен патогенетичен фактор, водещ до хронично възпаление. Тя предизвиква редица промени в съдовете, които ускоряват развитието на атеросклероза. Такива са неензимното гликиране на белтъци и липиди, активирането на протеинкиназа С и хексозаминовата верига, повишеният оксидативен стрес и ендотелната дисфункция [61, 165].

В нормалните миокардни клетки по-голяма част от АТФ произлиза от бета-окислението на свободните мастни киселини (60%) и по-малка част от окислението на глюкозата (Фиг.5.). При наличие на хипергликемия доминира продукцията на АТФ за сметка на бета-окислението (90%). В резултат се натрупва ацетил-коензим А и цитрат, които инхибират пиродехидрогеназата. Това води до допълнително намаляване продукцията на АТФ от глюкозното окисление и натрупване на диацилглицерол (ДАГ) в цитоплазмата. В резултат се активира протеинкиназа С (PKC) и се повишава нивото на свободните радикали [62].



Фиг.5. Механизми на образуване на АТФ в миокардните клетки при пациенти със и без диабет (Bartnika M., 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. European Heart Journal, 2004; 25:1880–1890)

Легенда: Krebs cycle - цикъл на Кребс; **B-oxidation** – бета-окисление; **Glycolisis** – гликолиза; **ATP** – аденозин трифосфат; **FFA oxidation** – окисление на свободни мастни киселини; **Glucose oxidation** – глюкозно окисление; **PDH** – пируватдехидрогеназа**; Pyruvate** – пируват; **Acetyl-CoA** – ацетил-КоА; **Citrate** – цитрат

Оксидативният стрес е свързан с ендотелната дисфункция, възпалителните процеси, окислените липопротеини, инсулиновата резистентност, увреждането на бета-клетките на панкреаса [39]. Той лежи в основата на хипотезата за общи патогенетични пътища между нарушенията на гликемията и атеросклерозата.

В настоящия обзор разглеждаме елементите на патологичните процеси – по отделно и във взаимовръзка, водещи до неблагоприятни клинични събития.

14.1. AGE – крайни гликирани продукти (КГП)

Един от основните механизми за ускоряване на процеса на атеросклероза при диабетици е неензимното гликиране на белтъци и липиди - реакция на Maillard [199]. Тя зависи както от глюкозните нива, така и от продължителността на хипергликемия. Глюкозата взаимодейства обратимо с амино-групите на белтъците, като се образуват бази на Шиф. При персистираща хипергликемия се формират по-стабилни съединения – ранни продукти на гликиране (Амадори продукти). Най-известен от тях е гликираният хемоглобин - HbA_{1C} (глюкозата е свързана към амино-групата на валина в хемоглобиновата верига). След серия от сложни химични реакции, ранните продукти на гликиране се превръщат в крайни гликирани продукти [199]. Те, за разлика от Амадори продуктите, са напълно стабилни съединения. Реакцията на образуването им е необратима и зависи от редокси потенциала на микросредата. Така в случаите, при които е налице оксидативен стрес, този процес е значително ускорен [45, 113].

Гликирането на белтъците и липопротеините нарушава молекулната им конформация, намалява ензимната им активност, забавя разграждането им, като опорочава рецепторната сигнализация. От друга страна, крайните гликирани продукти акумулират върху съдовата стена, нарушавайки нейната структура и функции. Те оказват ефект върху екстрацелуларния матрикс, променят действието на вътреклетъчните белтъци, на хормоните, цитокините и свободните радикали [144].

Едно от основните свойства на крайните гликирани продукти е способността им да се свързват кръстосано със съседни белтъци. Така например, колагенът може да взаимодейства с тях чрез образуването на ковалентни топлинно-устойчиви връзки. За разлика от обичайните места за свързване на колагена (Н- и С-терминалният край), крайните гликирани продукти образуват кръстосани връзки по дължината на цялата молекула. Количеството на така свързания колаген зависи от продължителността и нивата на гликемия. Според последни проучвания, формирането на кръстосани връзки между AGE и колагена променя механичните свойства на тъканите, увеличава съдовата ригидност и намалява левокамерния къмплайънс при диабетици [6, 45, 199].

14.2. Рецепторите за КГП (РКГП - RAGE) и разтворими РКГП (sRAGE)

Взаимодействието между КГП и клетките се реализира чрез рецептори за КГП (РКГП). Те са част от имуноглобулиновото семейство и са налице по повърхността на всички клетки, които участват в атеросклерозата – моноцитити, макрофаги, ендотелни клетки, гладкомускулни клетки [78]. Този процес води до оксидативен стрес, активира транскрипционния нуклеарен фактор – капа В, увеличава експресията на адхезионни молекули - VCAM-1, ICAM -1, Е-селектин. Това увеличава пропускливостта на ендотелния монослой, като нарушава неговата естествена бариерна функция [186]. Взаимодействието между КГП и техните рецептори потенцира началните етапи на атерогенезата, като увеличава липидното отлагане в субендотела, адхезията на моноцитите и последващата им трансендотелна миграция [129]. От друга страна, свързването на моноцитите и макрофагите с КГП води до секрецията на медиатори като IL-1, TNF-alpha, тромбоцитен растежен фактор, инсулин растежен фактор-1, които имат ключова роля в патогенезата на атеросклерозата [135]. В условията на хипергликемия, отлагането на КГП в тъканите и съдовете е ускорено и е свързано с повишено базално ниво на експресия на РКГП. Обратно, разтворимите рецептори за крайни гликирани продукти (sRAGE) действат като конкурентни инхибитори на РКГП и атенюират тяхното взаимодействие с КГП. Те подтискат синтезата на IL-6, TNF-alpha, hs CRP и намаляват възпалителния процес [6, 138].

14.3. Активирането на Протеин Киназа С (PKC)

Метаболитните последствия на хипергликемията са установени и в клетки, при които глюкозният транспорт е независим от инсулина. Това се осъществява чрез активирането на протеин киназа С - трансдукционната система, свързано с увеличаване на оксидативния стрес, намаляване наличността на азотен окис и потенциране на ендотелната дисфункция [204].

14.4. Хексозаминова верига

Тази биохимична верига участва в образуването на О-свързани гликопротеини. Това се осъществява чрез добавянето на захари (най-често ацетилглюкозамин) към серинови и треонинови остатъци. По този начин се опорочава фосфорилирането на серина и треонина - критична стъпка в регулацията на различни ензими. Така например, хипергликемията потенцира добавянето на ацетилглюкозамин към синтетазата на азотен окис в ендотела, като намалява нейната активност и потенцира ендотелната дисфункция [120]. От друга страна, хексозаминова верига води до увеличена продукция на трансформиращия растежен фактор-бета и стимулира оксидативния стрес.

14.5. Оксидативен стрес

Оксидативният стрес се приема като водещ механизъм за ускоряване на атеросклерозата. Той потенцира всички механизми на хипергликемия-индуцирана клетъчна увреда - формирането на КГП и тяхното взаимодействие с РКГП, активирането на протеин

киназа С, стимулиране на хексозаминовата верига. Дори краткотрайни периоди на хипергликемия причиняват оксидативни промени при диабетици [6, 160].

Хипергликемията може да потенцира оксидативен стрес по различни начини. Високата концентрация на кръвна захар е свързана с натрупване на лактат, което води до митохондриална дисфункция и увеличена продукция на супероксиди. Хипергликемията повишава активността на полиоловия път и нивата на реактивни кислородни радикали (ROS) [35]. Тя не оказва влияние върху антиоксидантната система (супероксидната дисмутаза – SOD), която е резистентна на кисело pH. Увеличените нива на ROS редуцират бионаличността на азотен окис чрез свързването си с него и формирането на пероксинитритни радикали [34]. От друга страна, ROS подтискат експресията на синтетазата на азотен окис чрез активирането на хексозаминовата верига [34]. Хипергликемия-индуцираното свръхобразуване на супероксидни радикали потенцира ендотелната дисфункция [156].

Друг потенциален механизъм, засилващ оксидативния стрес, е автоокисление на свободната глюкоза в клетките. Тъй като продуктите на глиоксидацията са необратими, те са показател за натрупания оксидативен стрес в съответната тъкан. Доказана е силна корелация между глиоксидационните продукти и нивото на засягане на бъбречните съдове и тези в ретината [191].

Оксидативният стрес причинява разкъсване на двуверижната ДНК и активиране ядрения ензим поли-АДФ рибоза полимераза. В резултат се стига до бързо изчерпване на енергийния запас на ендотелните клетки (НАДФ). Тъй като синтетазата на азотен окис е (НАДФ) зависим ензим, активността му се подтиска, което води до ендотелна дисфункция [68].

15. Ендотелна дисфункция

Пациенти със захарен диабет тип 1 (инсулинозависим) и тип 2 (инсулинонезависим) са с повишен оксидативен стрес. Поради това двете състояния са мощни и независими рискови фактори за исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчен инсулт, периферна съдова болест. Хипергликемията предизвиква гликиране на протеини и фосфолипиди, като повишава вътреклетъчния оксидативен стрес. Получените по неензимен път реактивни продукти, бази на Шиф и продукти на Амадори, са химически нестабилни гликирани продукти. Те се подлагат на сложна последователност от химични реакции и се преобразуват в крайни гликирани продукти (advanced glycosylation end products – AGE) - стабилни съединения. Те продуцират реактивни свободни радикали, които водят до съдова увреда и последваща атерогенеза [45].

16. От ендотелна дисфункция до остри исхемични синдроми

Ендотелната дисфункция не е само първа стъпка в развитието на атеросклерозата. Тя е свързана с растежа, диференциацията и характеристиките на плаката. Това определя ендотелната дисфункция като един от основните механизми на атеросклеротичното заболяване. Класическите рискови фактори (дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония, тютюнопушене, затлъстяване) увреждат ендотела - водят до вазоконстрикция, натрупване на възпалителни клетки, миграция на гладкомускулни клетки, повишена продукция на цитокини - IL-1 и TNF-alpha. Последните действат директно върху съдовата стена и стимулират атерогенезта. От друга страна, посредством IL-6 (messenger molecule), IL-1 и TNF-alpha стимулират синтезата на протеини, участващи в атеротромбозата (фибриноген, инхибитор на плазминогеновия активатор-1- PAI-1) или разтворими биомаркери (hs CRP и серумен амиолоид А). Всички те помагат за формирането на атеросклеротичната плака, като се създава негативна обратна връзка и вторична ендотелна лезия. Тя оставя плаката непротектирана, като й позволява руптура или ерозия, което води до тромбогенеза [2, 59, 92]. Възпалителните маркери, асоциирани с руптура на плаката, са различни от тези, свързани с нейното нарастване и са все още неизяснени [128].

17. „Уязвима" – нестабилна плака

Понятието „уязвима плака" се използва за атеросклеротична плака, предразположена към руптура, ерозия или фисура с последваща тромбоза [11]. Тромбозиралата плака от своя страна е свързана с ОКС – миокарден инфаркт със и без ST елевация, нестабилна ангина или внезапна сърдечна смърт. В този смисъл „уязвимата плака" е преклиничен термин и нейното точно диагностициране изисква предимно инвазивни методи.

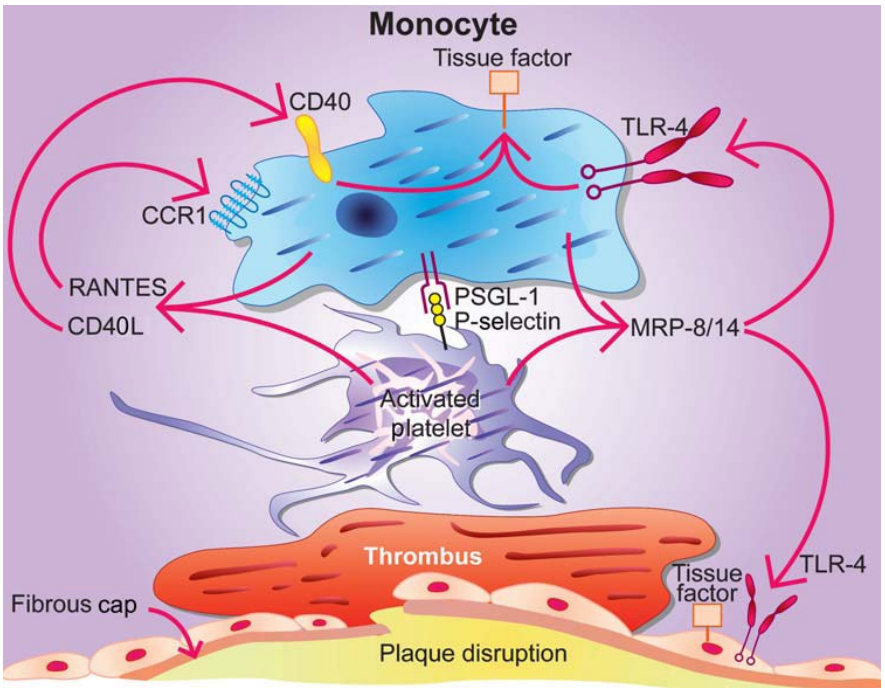
Най-сензитивен от тях е вътресъдовата ултрасонография. За разлика от ангиографията, тя дава информация за хистологичната структура на този вид плаки. Те са богати на протеогликани, липиди и малко гладкомускулни клетки. Възпалителните клетки са предимно в руптурираните плаки и само 20-30% в тези с ерозия и фисура. Ето защо възпалителните биомаркери сами по себе си не са надежден показател за „уязвима плака".

Доказано е, че 2/3 от ОКС се дължат на този вид плаки. „Уязвимите" плаки намаляват напречното сечение на съда с повече от 75%, а диаметъра с по-малко от 50%. Лезия без сигнификантна стеноза е с по-голяма вероятност да оклузира в сравнение с тази с 90% стеноза. Установено е, че „уязвимите" плаки „заемат около 35% от 27 сантиметровата дължина на коронарните артерии при пациенти с ОКС [59, 79].

18. Възпаление и тромбоза

Съществува силна връзка между възпалението и тромбозата, като двата процеса взаимно се повлияват. Възпалителните цитокини индуцират прокоагулантни молекули в ендотелните клетки - Willebrand factor, тъканен фактор и инхибитори на плазминогеновия активатор – PAI-1 и PAI-2. Активираните възпалителни клетки също продуцират молекули, които допринасят за тромбогенезата - тъканният фактор и тромбинът, които водят до тромбоцитна активация. По-важните възпалителни медиатори, свързани с тромбогенезта са: IL-1, IL-4, IL-6, CRP, CD40 ligand. IL-1 провокира синтезата на PAI-1 в ендотелните клетки, докато IL-4 потиска тъканния плазминогенов активатор чрез моноцитите. IL-6 не само повишава плазмената концентрация на CRP в черния дроб, но също така и на фибриногена, PAI-1 и серумния амилоиден протеин. От друга страна, CRP увеличава нивата на левкоцитните адхезионни молекули и хемокините в ендотелните клетки. Той показва синергичен ефект с бактериалните полизахариди, активирайки моноцитния растежен фактор. Клетъчно-повърхностната сигнализираща система CD40 ligand (CD154), свързвайки се с моноцитите, индуцира експресията на тъканния фактор. Това доказва, че възпалението благоприятства тромбозата, като противовъзпалителното лечение има антитромботичен ефект и обратно [2, 7, 11, 17, 59, 79, 167].

Възпалението заема ключова роля в ендотелната ерозия и руптурата на фиброзната шапка. Ето защо то е водещ механизъм в патогенезата на острите коронарни синдроми. Възпалителни медиатори, най-вече цитокини от семейството на TNF-α, възпрепятстват синтеза на интерстициален колаген, увеличават разграждането на матрикса и провокират апоптозата в няколко асоциирани с атерома клетки. Терапевтичните стратегии, които предотвратяват атеротромботичните процеси - апоптозата и разграждането на матрикса са потенциална терапевтична цел при пациенти с висок сърдечно-съдов риск.



Фиг.6. Механизмите на вродения имунитет ускоряват възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми (Croce K., Libby S. Stirring the soup of innate immunity in the acute coronary syndromes. European Heart Journal, 2010;31:1430–1432)

Легенда: Monocyte – моноцит;**Tissue factor-**тъканен фактор;**Thrombus -** тромб; Plaque disruption – **разкъсване на плаката**; **Fibrous cap –** фиброзна шапка; **Activated platelet –** активирани тромбоцити; **PSGL-1 –** лиганд-1 на P-селектин гликопротеина**; RANTES –** цитокини, чиято експресия и секреция е регулирана от активирани нормални Т клетки; **CD40L –** лиганд за CD40**; MRP-8/14 –** миелоид-свързан протеин 8/14**; CCR –** рецептори за СС -цитокини**; TLR-4** – Toll like – рецептор 4

Вроденият имунитет увеличава възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми. В мястото на атеротромбозата тромбоцитите секретират P-selectin, който се свързва за P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) на моноцитите (Фиг.6.). Започва активиране на моноцитите и гранулоцитите с последваща адхезия на тромба. Включените в него тромбоцити и левкоцити секретират CD40 ligand (CD40L) and myeloid-related protein-8/14 (MRP-8/14), които по пара- и автокринен механизъм увеличават експресията на възпалителни и тромботични медиатори като tumour necrosis factor-a and tissue factor [47].

19. Възпалителни биомаркери при пациенти с ОКС със и без нарушения на гликемията

Възпалителният процес в съдовата стена играе водеща роля в патогенезата на острите коронарни синдроми. При тези пациенти са повишени нивата на възпалителните медиатори в сравнение с тези със стабилна стенокардия. Наблюдава се активиране на възпалителни клетки не само във виновните лезии, но във всички коронарни и екстракоронарни артерии. Доказано е участието на специален щам Т клетки CD4+CD28 null. Те имат цитолитична активност и активират допълнително имунните реакции. От друга страна, същите отделят IFN-gamma, като стимулират макрофагите/моноцитите и създават порочен кръг [128].

Според някои проучвания съществуват различни патофизиологични механизми в развитието на ОКС при пациенти със и без захарен диабет. От друга страна, е доказано, че тежестта на коронарната болест е по-силно свързана с нарушения баланс между провъзпалителни (hs CRP, TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2)/антивъзпалителни (IL-10) цитокини в сравнение с нарушенията на гликемията [149]. Ето защо, за определянето на прогнозата при

пациенти със STEMI със или без дисгликемия след реваскуларизация, е по-точно използването на няколко биомаркера едновременно [8, 42, 164].

19.1. Интерлевкини

Интерлевкините са едни от най-често продуцираните цитокини при ОКС и дисгликемия. Съществуват противоречия по отношение на тяхната клинична интерпретация и значение. Причините за това са разнообразни: 1) повишените нива на интерлевкините при дадено заболяване не доказват, че има причинно-следствена връзка между двете; 2) тези съединения са с многообразни и сходни функции; 3) много от тях имат плейотропно действие, тъй като взаимодействат с различни клетки; 4) инхибират или стимулират взаимно секрецията си; 5) често имат парадоксални ефекти, като упражняват протективно действие на едни клетки и увреждащо на други; 6) действието им зависи от концентрацията.

През последните две десетилетия е налице огромна база данни относно интерлевкините, като значителна част от тях описват влиянието им върху диабета и ССЗ [31]. Интерлевкините са широк спектър от малки регулаторни белтъци, обединени в семейството на цитокините. Последните упражняват въздействието си чрез генно активиране и клетъчна стимулация за пролиферация, диференциация, експресия на клетъчни рецептори и клетъчни ефекторни функции. Те могат да окажат влияние върху регулацията на имунния отговор и патогенезата на различни заболявания [99].

Интерлевкините се секретират от много клетки - моноцити, макрофаги, неутрофили, Т лимфоцити, мастоцити, еозинофили. Ендотелните и епителните клетки, фибробластите, гладкомускулните клетки, невроните, туморните клетки са допълнителни източници на интерлевкини. Те са описани за първи път преди 20 години и оттогава броят им нараства непрекъснато, като последните описани до момента са IL-28, 29 [80].

Наличието на обща възпалителна патогенеза при тези заболявания предполага, че действието на интерлевкините (протективно, вредно или неутрално) е еднопосочно. Опити за класифициране на интерлевкините са направени въз основа на мястото им на действие, според което се разделят на:

1) автокринни – действат върху клетките, от които се секретират IL-10
2) паракринни – действат в съседство върху клетките, от които се секретират - IL-12
3) ендокринни – освобождават се в циркулацията и действат далеч от клетките, от които се секретират - IL-11

Друга класификация се основава на ролята на интерлевкините в процеса на възпаление.

1) Проинфламаторни – секретират се основно от мононуклеарните фагоцити в отговор на инфекциозни агенти - IL-1,6,8.
2) Имунорегулаторни, отговорни за активирането, растежа и диференциацията на лимфо- и моноцитите - IL-2,4,10
3) Левкоцитни – регулират растежа и диференциацията на белите кръвни клетки - IL-3 и 7.

Тази класификация е по-скоро семантична и в по-малка степен се основава на физиологични критерии, като терминът интерлевкин не е задължителен. IL-2 например е известен в миналото като Т-клетъчен растежен фактор, а IL-11 като инхибиторен фактор на адипогенезата [48]. От друга страна, някои агенти като TNF-α, моноцитният хемоатрактантен белтък и неговите изоформи, чиито функции са сходни с тези на интерлевкините, не се отнасят към тази група. Ето защо тази класификация е спорна.

Основен недостатък и при двете класификации е, че нямат клинично значение. Практически подход за разрешаване на този проблем е да се определи анти- или проинфламаторната роля на интерлевкините по отношение на възпалителния процес, общ и за двете заболявания – атеросклероза и диабет. В зависимост от това интерлевкините се определят като:

1) Интерлевкини с неблагоприятно въздействие. Те водят до поредица от процеси, които превръщат макрофагите в пенести клетки. Последните участват във формирането на мастните петна, стабилните и нестабилни плаки. Тази каскада от събития се опосредства от проинфламаторните цитокини (химиоатрактивните интерлевкини), които се секретират от ендотелните клетки и съдовите гладкомускулни клетки [179]. Вредните интерлевкини са отговорни и за патогенезата на диабета като участват в регулацията на моноцитната адхезия [178]. Те потенцират развитието на диабетната нефропатия [118, 152]. Към вредните интерлевкини се отнасят - IL -1,2,6,7,8,15,17,18
2) Протективни (добри) интерлевкини. Те ограничават иницииране и развитието на атеротромботичния процес. Тези съединения инхибират синтеза на провъзпалителни агенти от моноцитие и макрофагите. Потискат активността на интерлевкин –1, TNF-α и други цитокини; инхибират протеолитичните свойства на матриксните металопротеинази и експресията на тъканния фактор; потискат апоптозата на макрофагите и моноцитите след инфекция. Освен това при експериментални модели с мишки с диабет, протективните интерлевкини осигуряват еугликемия дори при липса на инсулин [188]. Към протективните интерлевкини се отнасят IL -4,10,11,12,13
3) Неутрални – с незначимо или недобре изучено влияние върху сърдечно-съдовата система и глюкозния метаболизъм. Такива са IL-5,9,14,16,19,20,21,22,23,24, 25,26,27,28,29.

19.2. TNF-α

В патогенезата на ОКС и нарушенията на гликемията вземат участие и много хемокини и растежни фактори – TNF-α, ICAM, VCAM и др.

С най - голямо клинично заначение е TNF-α. Съществуват данни за повишени плазмени нива на TNF-α при пациенти както с ИБС, така и със захарен диабет. Те корелират с тези на CRP – основен острофазов белтък, свързан със системно възпаление [14]. Това показва, че дори при нормални концентрации на кръвната захар е налице възпалителен процес – причина за повишен сърдечно-съдов риск. Нива на гликемията с 1 mmol/l над 4,9 mmol/l увеличават с 21% риска от неблагоприятния изход при болни с ИБС, като концентрацията на TNF-α е по-висока при пациенти с ОКС в сравнение с тези със стабилна ангина [49, 71]

При диабетици повишената продукция на TNF-α е свързана с увеличена концентрация на крайните гликирани продукти (AGEs) и техните рецептори (RAGE), на рецепторите за лектин подобните окислени липопротеини с ниска плътност (LOX-1 lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) и NF-κB (nuclear factor κB). Съществува възпалителен процес дори при оптимален гликемичен контрол [209]. Дислипидемията, артериалната хипертония и обездвижването допълнително повишават секрецията на TNF-α от моноцитите. Високите нива на TNF-α както при диабетици, така и при пациенти с известна ИБС, определят необходимостта от по-строг контрол на рисковите фактори.

19.3. Матриксни металопротеинази (MMP)

Матриксните металопротеинази са група от 28 протеинази с обща структура. Те разграждат фибриларния колаген тип I и III, протеогликаните, колагена и еластина - основни компоненти на фиброзната атеросклеротична шапка [81]. Експериментални данни при миши модели показват, че разграждането на екстрацелуларния матрикс от MMP определя не само стабилността на плаката, но големината на миокардната руптура [162]. Van den Borne et al [196], доказват значително по-високи нива на MMP-8 и MMP-9 в руптурирал в сравнение с неруптурирал миокарден инфаркт. Ролята на матриксните металопротеинази по отношение на деградацията на екстрацелуларния матрикс и тромбоцитната агрегация, определят важното им значение за иницииране на ОКС. При 1 127 пациента с известна ИБС, Blakenburg et al, [32] описват силна и независима връзка между плазмените нива на MMP-9 и четири-годишния риск от остри коронарни инциденти.

Въпреки големия интерес към значението на MMP и TIMP (тъканните инхибитори на MMP) системата за стабилността на плаката, съществува непълна база данни относно тяхната

експресия при пациенти със захарен диабет тип 2 и клинично неизявена коронарна болест. Според последните проучвания няма разлика в нивата на MMP-9, MMP-3, MMP-1 и TIMP-1, секретирани от моноцитите при пациенти с ИБС и без нарушения на гликемията и тези със захарен диабет тип 2 без клинично изявена коронарна болест. Това доказва, че при последната група моноцитите експресират нормални нива на MMP и TIMP преди да инфилтриарт съдовата стена и да се трансформират в макрофаги [29]. От друга страна, хроничната хипергликемия увеличава отговора на макрофагите към различните възпалителни маркери. Тя увеличава експресията на MMP-1 и MMP-9, стимулирана от IFNγ, като не оказва влияние върху тази на ендогенните инхибитори на MMP - TIMP-1 и TIMP-2. По този начин хипергликемията потенцира разграждане на матрикса в атеросклеротичната плака и нейното дестабилизиране [155]. Установена е по-високата концентрация на MMP-9 при диабетици с транзиторни нарушения на мозъчното кръвообращение и рестенози след ангиопластка [114].

Всички тези факти потвърждават сложните патофизиологични процеси, обуславящи високите нива на MMP при диабетици и по-големия риск от сърдечно-съдово заболяване (ССЗ). Разясняването на тяхната роля ще допринесе за въвеждането на специфични и ефективни инхибитори на MMP.

19.4. hsCRP

Високо чувствителен С-реактивен протеин (hsCRP) е член на семейството на пентраксин протеините – част от вродената имунна система. Той е възпалителен маркер с прогностично значение за развитие на ОМИ, мозъчен инсулт, ХАНК и внезапна сърдечна смърт при здрави или за повторен инцидент при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване. Плазменият му полужувот е 18-20 часа, като измерването му изисква усредняване на поне две отделни стойности, взети най-малко през интервал от две седмици. При нива на показателя – <1; 1-3; >3 mg/l, сърдечно-съдовият риск е съответно – нисък, умерен и висок. Нива на hs CRP <0.5 mg/l не са показателни за развитие на ССЗ, докато тези >10 mg/l са свързани с много висок сърдечносъдов риск. Прогностичната роля на hs CRP след преживян миокарден инфаркт е по-слаба от тази при ОКС или при първична превенция. Приема се, че стойности между 3-15,5 mg/l са абнормни при вече известна ИБС [28].

hsCRP е не само маркер за съдово възпаление, но е и медиатор в процеса на атерогенеза. Той атенюира синтеза на азотен окис, като потиска експресията на ензима – eNOS; стимулира експресията на PAI-1, окислението на LDL и тяхната ендоцитоза от макрофагите, потенцира производството на тъканен фактор от моноцитите, активира системата на комплемента, стимулира отделянето на IL-1b, IL-6, TNF-alpha, медиира действието на моноцитния-хемоатрактантен протеин-1 в ендотелните клетки и увеличава експресията на ICAM-1 и VCAM-1 [28, 82].

При пациенти с ОКС, hsCRP се покачва незначително в началото, удвоява се на 8-ия час, достига пик на 2-4 денонощие и се възстановява до изходните стойности след 2-4 седмици [165]. Краткосрочното и дългосрочно прогностично значение на hsCRP при пациенти с ОКС, подложени на ранна реваскуларизация е изследвано в проучването TIMI 11A. То устновява увеличен риск при повишени нива на hsCRP. В проучванията FRISK, TIMI, CAPTURE [28], при пациенти с ОКС, той е независим прогностичен маркер от тропонина. Това показва, че hs CRP е с предиктивно значение дори при липса на миокардна некроза. Неговата плазмена концентрация остава непроменена след ангиопластика ако изходно е била нормална и обратно. Това доказва, че не руптурата на плаката, а повишеният възпалителен отговор към незначителни стимули е причината за високите нива на hsCRP. Тъй като възпалението не е лимитирано само във виновната лезия, локалното лечение с медикамент- излъчващи стентове (drug eluting stents - DES) може да не намали риска от бъдещ инцидент [28].

Според последни проучвания нива на hsCRP > 3 mg/l увеличават два пъти риска от обща смъртност. От друга страна, генетично повишените стойности на възпалителния маркер не се асоциират с подобна зависимост. Това показва, че hsCRP е по-скоро маркер, а не медиатор за тежко скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [205].

19.5. Други възпалителни биомаркери при ОКС

Съществува повишен риск от сърдечно-съдов инцидент при пациенти с ОКС при нива на фибриногена над 300 mg/dl [7, 63]. Други възпалителни маркери с прогностично значение при ОКС, които са в процес на изучаване са: IL-6, В-натрий-уретичен-пептид (BNP), липопротеин-асоциирана фосфолипаза А2 (Lp-PLA2), миелопероксидаза (MPO), асоцииран с бременността плазмен протеин А (PAPP-A), гама-глутамил транспептидаза (ГГТ) [82]. Доказано е, че нивата на ГГТ и тези на hsCRP са повишени и взаимносвързани при пациенти с ОКС. ГГТ, подобно на hsCRP, е отговорен за окислението на LDL и участва в процеса на атерогенезата [70].

19.6. Възпалителни биомаркери при нормална нива на гликемия

При пациенти с ОКС възпалителните показатели (hsCRP, фибриноген, СУЕ, левкоцити) корелират с нивата на гликиран хемоглобин както при диабетици, така и при недиабетици. При нива на HbA_{1c} < 6,5% на шестия месец от инцидента е установена тенденция за намаляване на възпалителните биомаркери. HbA_{1c} е прогностичен маркер за сърдечно-съдова и обща смъртност независимо от наличието на дисгликемия [88].

При здрави лица 1% повишение на HbA_{1c} се асоциира със значимо повишение на СС-риск [172]. То започва вероятно още при стойности на HbA_{1c} > 5,0 %. От друга страна, Gerstein et al, [83] доказват, че повече от 70 % от болните с хронична застойна сърдечна недостатъчност имат HbA_{1c} > 6,0%. Друго голямо проучване върху 250 000 души установява връзка между сутрешната гликемия на гладно и коронарния риск [22]. То регистрира, че повишение на гликемията на гладно с 1 mmol/l > 4,5 mmol/l се асоциира с увеличаване на риска от инсулт с 21%, от ИБС – с 23%, и от СС-смъртност – с 19%. Засега липсват представителни данни за ролята на постпрандиалната гликемия.

Това показва, че дори нормалните стойности на гликемията са асоциирани с персистиращо възпаление и сърдечно-съдов риск [88]. Последните могат да са резултат на генетични или други рискови фактори, свързани с метаболитния синдром.

20. Нарушения на гликемията, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания

Както беше посочено, нарушенията на гликемията са един от рисковите фактори, характеризиращи МС. Те включват захарен диабет и предиабет (дисгликемия) - нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно в съчетание с нарушен глюкозен толеранс. Нарушенията на гликемията се срещат при сърдечно-съдовите заболявания, като обхващат 49% от пациентите с ИБС, 55% - с мозъчно-съдови заболявания и 57% - с хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) [112]. Честотата на недиагностициран диабет и предиабет е значително висока при пациенти с остър коронарен синдром [147]. Новооткритите нарушения в глюкозния метаболизъм при пациенти с остри коронарни синдроми е силен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови инциденти особено при наличие на метаболитен синдром [151].

20.1. Дефиниция за метаболитен синдром

Концепцията метаболитен синдром (МС) е с дългогодишна история. Описан е за първи път през 1988 г. от G. Reaven като групиране на нарушения под името „синдром Х” [87]. По-късно множество работни групи създават различни дефиниции за поставяне на диагнозата метаболитен синдром. Най-често използваните са тези на Международната диабетна федерация (IDF) и на Третия експертен документ за лечение на възрастни (NCEP ATP III). Основната разлика между тях е задължителното наличие и намалените стойности на критерия за абдоминално затлъстяване в първата дефиниция. Причина за това са неуточнената етиология и патогенеза на МС. Независимо от липсата на единомислие, различните дефиниции определят МС като съвкупност от множество метаболитни нарушения, които представляват взаимно свързани рискови фактори, предразполагащи към развитие на сърдечно-съдови заболявания и

захарен диабет тип 2 [87]. Основните, всеобщо приети критерии са увеличената коремна обиколка, като се приемат популационно и расово обусловени различия, увеличени триглицериди (≥150 mg/dL) или провеждане на медикаментозна терапия, намален HDL холестерол (<40 mg/dL ♂, <50 mg/dL ♀) или провеждане на медикаментозна терапия, повишено артериално налягане (Сист.≥130 и/или Диаст.≥85 mm Hg) или провеждане на медикаментозна терапия, повишена гликемия на гладно (≥100 mg/dL) или провеждане на съответна медикаментозна терапия. Независимо дали са обединени като синдром, тези метаболитни нарушения нарастват по честота и изискват мултидисциплинарен подход [156].

20.2. Честота и прогностично значение на МС при пациенти с ОКС

В САЩ около 40% от населението е със затлъстяване, а 24% (приблизително 50 милиона) е с МС. Последният се среща в 7% при 20-годишна и 40% над 40-годишна възраст. Според Grundy et al, [87] МС повишава двукратно относителния риск от сърдечно-съдови инциденти и петкратно този от развитие на захарен диабет тип 2. Той е свързан с 2,9 – 4,2 по-висока вероятност за смърт от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при мъже между 42-60 години в многопрофилното популационно проучване Kuopio Ischaemic Heart study [156]. Установено е че при условно здрави мъже със средна степен на хиперхолестеролемия (LDL между 4,5-6 mmol/l) съществува 76% повишение на сърдчено-съдовия риск в сравнение с тези без МС, като високият CRP засилва допълнително риска [116].

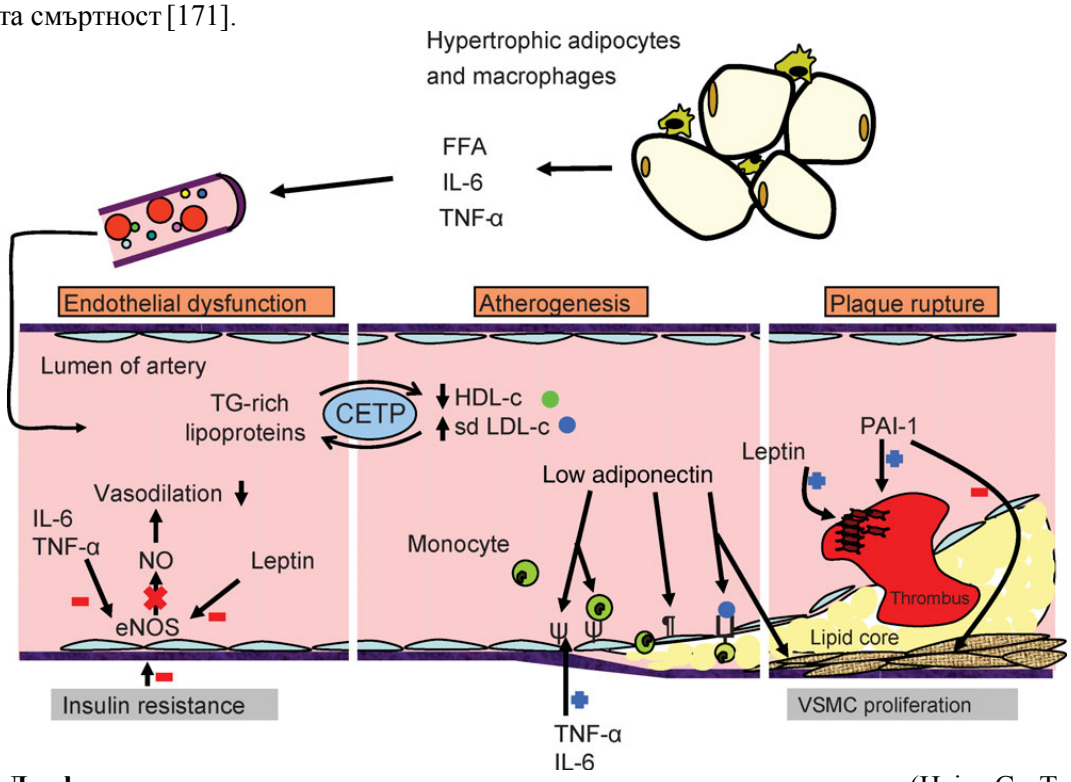
Според проучването ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israel Survey) между 29-46% от пациентите с остър коронарен синдром са с метаболитен синдром [36, 49, 56, 60]. От друга страна, на третия месец след ОКС честотата на метаболитния синдром е между 20,8% (според National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) и 27,7% (според the International Diabetes Federation) [14]. В изследвания, при които диабетиците не са били включени този процент варира между 29%-34% [56]. Ако този изключващ критерий не се съблюдава 36-46% от пациентите с ОКС са с метаболитен синдром [36, 49, 60]. Диабетиците с метаболитен синдром и остър коронарен синдром имат по-лош изход от пациентите с метаболитен синдром и остър коронарен инцидент без съпътстващ диабет или преживян миокарден инфаркт [25].

20.3. Метаболитен синдром, връзката му с хипергликемията и възпалението при пациенти с ОКС

Метаболитният синдром (МС) е съвкупност от множество взаимно свързани метаболитни нарушения, които увеличават риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Връзката на МС с острите коронарни синдроми (ОКС) е непосредствена в етиологично и патогенетично отношение. ОКС от своя страна често се съпътстват или провокират нарушения на гликемията дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема. Точната оценка на дисглекмията по време и след ОКС има прогностично значение.

Една от основните характеристиките на МС е инсулиновата резистентност и свързаната с нея хипергликемия (Фиг.7.) [91]. Те водят до увеличен инхибитор на плазминогеновия активатор (PAI), намалена концентрация на плазмин, увеличени нива на фибриноген, предразполагащи към тромбообразуване. Инсулиновата резистентност е причина за високи нива на свободните мастни киселини, които са токсични за исхемичния миокард [91, 107, 158]. Хипергликемията може да причини осмотична диуреза, загуба на течности, намален ударен обем и така да влоши коагулацията, тромбоцитната и ендотелна функция [50, 202]. От друга страна, повишените гликемични нива са свързани с висок hsCRP, израз на провъзпалително състояние на организма и увеличени свободни мастни киселини (FFA) – прогностичен фактор на коронарна болест (КБ). Мултивариантен регресионен анализ показва, че при пациенти < 45 години пушенето, фамилната анамнеза за преждевременна ИБС и метаболитният синдром са свързани с относителен риск за ОКС съответно – 4,46; 3,11; 1,97, като са взети предвид пола, възрастта и други интерфериращи фактори [143]. Това показва необходимостта от ранни и интензивни превантивни мерки.

Наличието на персистиращ възпалителен процес (с ниска степен на активност) при МС е причина за по-високи нива на hsCRP при пациенти с ОКС и МС в сравнение с тези само с ОКС. Стойности на hsCRP>0,3 mg/dl се срещат два пъти по-често при пациенти с МС в сравнение с тези без МС и четири пъти по-често при пациенти с МС и ОКС в сравнение с тези с МС без ОКС [117]. В проучването ACSIS 74% от болните, починали през първите 30 дни са били с гликемични нива над 140 mg/dl, като 85% от тях са били с метаболитен синдром. 30-дневната смъртност е 3 пъти по-голяма при пациентите с хипергикемия и метаболитен синдром в сравение с пациентите с хипергликемия без метаболитен синдром. При пациенти с ОКС и метаболитен синдром е установен по-висок относителен и абсолютен риск за смърт, реинфаркт, сърдечен арест, повторна миокардна исхемия [162]. Установен е увеличен риск за неблагоприятна краткосрочна прогноза при диабетици и при пациенти с ниски стойности на HDL. Той е по-слабо изразен при високи триглицериди и не е свързан с хипертонията и затлъстяването. Според MIRACLE терапията с 80 mg Аторвастатин намалява абсолютния риск за крайните усложнения средно с – 2,6% в сравнение с групата, лекувана с плацебо. При диабетици абсолютният риск намалява с – 4,4%, а относителният с – 3,7%. От друга страна, МС увеличава десетгодишната смъртност след ОКС с – 1,62 за общата и – 2,40 за сърдечно-съдовата смъртност [171].



Фиг.7. Дисфункцията на мастната тъкан като причина за атеросклероза (Hajer G., T. Van Haeften and F. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal, 2008; 29: 2959–2971)

Легенда: Hypertrophic adipocytes and macrophages – хипертрофични адипоцити и макрофаги; **Atherogenesis** - атерогенеза; **Endothelilal dysfunction** – ендотелна дисфункция; **Plaque rupture** – разкъсване на плаката; **Vasodilatation** - вазодилатация; **Leptin** - лептин; **Low adiponectin** – ниска концентрация на адипонектин; **Monocyte** - моноцит; **Lipid core** – липидно ядро; **Thrombus** - тромб; **TG rich lipoproteins** – богати на триглицериди липопротеини; **Insulin resistance** – инсулинова резистентност; **VSCM proliferation** – пролиферация на съдови гладкомускулни клетки; **FFA** – свободни мастни киселини; **IL-6** - интерлевкин-6; **TG** - триглицериди; **TNF-α** - тумор некротичен фактор алфа; **CETP** - холестеролов естерен трансферен протеин; **HDL-c** - високоплътностен холестерол;**LDL-c** – холестерол с ниска плътност; **PAI** - инхибитор на активатора на плазминогена; **ICAM-1** - вътреклетъчна адхезионна молекула -1; **AMPK** - цАМФ активирана протеин киназа; **NF-kB** - нуклеарен фактор каппа В; **VSMC** - съдови гладкомускулни клетки; NO – азотен окис; eNOS – ендотел-зависима азотен окис синтетаза

20.4. Патогенетични механизми и усложнения при пациенти с ОКС и метаболитен синдром

Пациентите с метаболитен синдром и остър коронарен синдром имат по-голяма честота на сърдечна недостатъчност и механична вентилация по време на болничния престой и в рамките на година след инцидента в сравнеие с тези с ОКС без метаболитен синдром [60]. В основата на това е инсулиновата резистентност, която води до повишена липолиза, излишък от свободни мастни киселини, които са токсични за исхемичния миокард [158] Останалите сърдечно-съдови рискови фактори (тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия, затлъстяване), ефектите на ангиотензин II и маркерите за възпаление (повишен интерлевкин – 6, тумор некрозис фактор алфа, С-реактивен протеин, инхибитор на активатора на плазминогена, лептин, намален адипонектин) допълнително потенцират оксидативния стрес [89], ендотелната дисфункция и атерогенезата при пациенти с метаболитен синдром преди и след остър коронарен инцидент [60, 89, 158]. Ранното откриване на метаболитния синдром при пациентии с ОКС би спомогнало за стратифициране на пациентите в рискови групи и би подобрило клиничния ход на заболяването.

20.5. Проучвания, свързани с изхода при пациенти с метаболитен синдром и остър коронарен синдром

Levantesi et al, [127] доказват, че пациентите с метаболитен синдром и анамнеза за диабет са с повишена 3,5-годишна смъртност в сравнение с пациенти без диабет. Zeller et al, [206] потвърждават връзката между метаболитния синдром и смъртността при пациенти с остър миокарден инфаркт, като не изключва диабетиците от тази група. В проучването Myocardial Ishaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowrering (MIRACLE) при 156-седмично проследяване, пациентите с остър коронарен и метаболитен синдром (включително тези с диабет) имат по-висока обща смъртност, както и повече усложнения (повторен инфаркт, сърдечен арест, рецедивираща миокардна исхемия) [171]. В проучването ACSIS 2004, метаболитният синдром е значим независим прогностичен фактор за едногодишна смъртнст, като се изключи влиянието на възрастта, пола, функционалния клас по Килип при хоспитализацията и други рискове, свързани със смъртността, които са били налице по време на хоспитализацията на пациентите с остър коронарен синдром без клинично диагностициран диабет. Nakatani et al, [154] при двугодишно проследяване установява повишена честота на сърдечна смърт или нефатален миокарденн инфаркт сред пациентите с метаболитен синдром (не изключва тези с диабет).

Тези факти подчертават необходимостта от своевременно диагностициране на дисгликемията, едно от основните нарушения при метаболитния синдром, за подобряване на прогнозата на тези пациенти. Съвременното третиране на другите метаболитни отклонения е също от жизнено важно значение. Основните усилия на превантивната медицина, обаче трябва да се насочат в решително ограничение на разпространението на този синдром, придобил важността на социално значимо заболяване.

20.6. Метаболитен синдром при пациенти със захарен диабет тип 2

Пациентите със захарен диабет са около 15-30% от тези в интензивните отделения. Около 76% от диабетиците, особено жените (85,7%), са с метаболитен синдром, който увеличава от два до три пъти сърдечно-съдовата заболяваемост и смъртност [13, 201]. Метаболитните нарушения, които често присъстват при диабетици ускоряват атеросклерозата. Тяхното комбинирано действие в един и същи пациент е с деструктивен ефект за сърдечно-съдовата система. Хипертонията е идентифицирана като главен рисков фактор. Левокамерната хипертрофия и исхемичната болест на сърцето са много по-чести при диабетици с хипертония в сравнение с пациенти само с диабет или хипертония. Налице е повишена тромбоцитна адхезия и агрегация, фактори на кръвосъсирване, които обуславят прокоагулантното състояние при диабетици с хипертония. Комбинацията диабет и хипертония ускорява намаляването на бъбречната функция, развитието на диабетна ретинопатия и мозъчно съдова болест. За всяко ниво на систолното артериално налягане наличието на диабет повишава значително сърдечно-

съдовата смъртност. Тези факти са залегнали в проучването на Haffner и Cassells, според което пациентите с диабет са с прогноза подобна на тези преживели миокарден инфаркт [90, 170, 176].

Съществуват проучвания, които показват, че метаболитният синдром увеличва съдовата ригидност независимо от хипертонията. Инсулиновата резистентност, повишеният лептин, ниските нива на адипонектина имат адитивна функция. Възможен механизъм за това може да бъде натрупването на КГП и повишеният оксидативен стрес, които променят структурата и функционирането на еластина и колагена. Инсулинът и IGF-1 могат да проявят атерогенното си действие чрез въздействието си както върху ендотелните, така и върху гладките мускулни клетки. От друга страна, увеличеното окисление на LDL и формирането на гликирани нископлътностни липопротеини повишава пенестите клетки, изграждащи атеросклеротичните плаки [176].

21. Проучвания, свързани с ползата и рисковете от строг гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет тип 2.

ACCORD (Action to control cardiovascular risk of diabetes) включва 10 251 пациенти със захарен диабет тип 2 в Канада и САЩ. Пациентите трябвало да отговарят на следните критерии: HbA_{1c} >7,5%, възраст 40-79 г. при наличие на придружаващо ССЗ или възраст 55-79 г.и най-малко два рискови фактори за ССЗ. Те са разделени на две големи групи: на интензивна антихипергликемична терапия с HbA_{1c}<6% и стандартна терапия с HbA_{1c} 7-7,9%. За постигане на желаните таргетни стойности в проучването се разрешава употребата на всеки медикамент, снижаващ кръвнозахарното ниво, включително инсулинов [102].

ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron modified release controlled evaluation) включва 11 140 пациента от Азия, Австралия, Европа и Северна Америка. Критериите за включване в проучването са: възраст > 55 г., диабетна микро- или макроангиопатия или поне един различен от изброените рискови фактори за ССЗ. Интензивната антихипергликемична терапия цели стойности <6,5%, докато стандартната терапия цели приетите за съответната страна правила. В групата със стриктен гликемичен контрол, основният медикамент е Gliclazide MR - 30-120 мг. В случай на незадоволителни стойности на HbA_{1c} при максимални дози Gliclazide, се допуска употребата на други антихипергликемични медикаменти (средна стойност на гликиран хемоглобин при включването в проследяването е 9,4%). В групата със стандартен гликемичен контрол прилагането на Gliclazide не е разрешено [98].

VADT (Veteran Administration Diabetes Trial) обхваща 1791 участници със захарен диабет тип 2 с лош гликемичен контрол въпреки инсулиновото лечение или прилагането на максимални дози орални антихипергликемични медикаменти (средна стойност на гликирания хемоглобин при включване в проследяването <6%; в групата на стандартна терапия – снижаване на индивидуалната изходна стойност поне с 1,5%. Използват се подобни лекарства и в двете групи. В тази с интензивен контрол – е достигнато ниво на гликиран хемоглобин – 6,9%, а в групата с приложен стандартен подход – 8,5% [64].

В нито едно от проучванията сърдечно-съдовият риск не е намален значимо в групите с интензивен антихипергликемичен контрол в нито едно от проучванията (ACCORD, ADVANCE и VADT) - съответно с 10%, 6% и 13%. Проектът ACCORD е прекратен след 3,5 годишен период поради съществено зачестяване на смъртните случаи (с 22%) и на леталитета поради ССЗ (с 35%). Подобни тенденции се наблюдават и във VADT (съответно 6,5 и 25%), но данните не могат да бъдат приети за обективни поради ограничения брой участници. В ADVANCE общата смъртност е намаляла със 7%, а смъртността поради ССЗ с 12%. Тези данни, макар и статистически незначими, се различават съществено от неблагоприятните резултати, обявени от другите две проучвания.

В проучването DCCT-EDIC (Epidemiology of diabetes interventions and complications) ефектът от стриктния гликемичен контрол става сигнификантен след период от 17 години. Проследяваните пациенти са със захарен диабет тип 1, без рискови фактори за ССЗ. Ранното начало на по-агресивен подход в регулиране на кръвнозхарните нива допринася за намаляване на риска от ССЗ с 57% [159].

Проучването UKPDS доказва ползата от стриктен гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет тип 2. Потвърждаването на тази полза отнема 10 години. Установява се намаляване в честотата на миокардните инфаркти – с 15% при първоначална терапия със СУП или инсулин и с 33% при първоначална терапия с метформин. Установен е спад в общата смъртност съответно с 13% и 27% [101].

Проучването Proactive (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) изследва ефекта от терапията с пиоглитазон при 5000 пациента със захарен даибет тип 2 и ССЗ. В него се постига само 0,5 % намаляване на гликирания хемоглобин, като благоприятното му въздействие върху сърдечно-съдовата система не е свързано с хипогликемичното му действие. Плейотропните механизми на действие на пиоглитазона върху хроничното възпаление, HDL, АН, микроалбуминурията и ендотелните прогениторни клетки обясняват ползата от приложението му [41].

Проучването BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation 2 Diabetes) изследва лица със ЗД тип 2, претърпели реваскуларизация. Сравняват се ефектите от терапията с инсулнови очувствители с тези на инсулин. По-редки хипогликемични епизоди, по-слабо наддаване на тегло, по-високи стойности на HDL и по-добър кръвнозахарен профил се постигат при лечение с инсулинови очувствители. Пиоглитазонът намалява общата смъртност значително повече, отколкото метформина и води до значително редуциране на рисковите в сравнение с розиглитазон [166].

Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart сочат, че инсулиновото лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 и ССЗ повишава риска от сърдечно-съдови инциденти [19]

В DIGAMI 2 се оценява риска от възникване на МИ въз основа на терапията, изписана при дехоспиталзацията. Пациентите с инсулиново лечение са с по-висок СС риск. Последният остава непроменен ако е предписан СУП и намалява при употребата на метформин [132].

HEART2D не успява да докаже, че прандиалният инсулин е по-подходящ при пациенти със ЗД тип 2 и преживян МИ, в сравнение с базалния. [40]

CREATE ECLA показва, че както хипогликемията, така и хипергликемията, настъпили в първите часове на миокардния инфаркт, предвещават повишен риск от усложнения в последващия 30-дневен период. Тази U-образна зависимост обаче се променя след 24-я час, когато хипергликемията продължава да бъде мощен предиктивен фактор, но хипогликемията губи прогностичното се значение [139].

През 2001 година van den Berge et al, [195] установява намаление на смъртността с 42% при пациенти в интензивно хирургично отделение при постигане на кръвна захар в границите 80-110 mg/dl посредством инсулинови инфузии. В друго подобно изследване се наблюдава подобрена преживяемост вследствие на интензивен гликемичен контрол само при болничен престой повече от три дни [197].

В STENO комбинираният подход, включващ контрол на артериалното налягане, кръвно-захарния и липиден профил, употребата на аспирин, довежда до намаляване на заболяваемостта и смъртността от ССЗ с 59% и 57%, а общата смъртност спада с 46%. Въпреки добрите резултати, за период от 13 години, 30% от пациентите с интензивен гликемичен контрол и 50% със стандартно лечение умират. Понижаването на гликирания хемоглобин с 0,9% при изходни стойности около 7,8% за пет години предотвратява не повече от 2 нефатални миокардни инфаркти. Намаляването с 1 ммол/л на LDL и с 4 mmHg на артериалното налягане водят до превенция съответно на 8,2% и 12,5% сърдечно-съдови инциденти за същия период от време [124].

22. Мултифакторен контрол при при пациенти със захарен диабет тип 2

Описаните големи проучвания не дават ясни данни дали интензивният гликемичен контрол увеличава риска от сърдечно-съдови инциденти. Ето защо проучванията са многократно разглеждани в мета-анализи. Всички те показват, че той намалява стойностите на гликирания хемоглобин със средно 0,9%, понижава риска от сърдечни усложнения, най-вече за сметка на нефаталния миокарден инфаркт, не повлиява риска от инсулт и не подобрява общата прежвяемост. Интензивният гликемичен контрол не повишава смъртността, но не я и намалява.

От друга страна, тежките хипогликемии са често срещани. Необходим е мултифакторен механизъм при контрола на сърдечно-съдовия риск при пациенти със ССЗ [116, 141, 174].

При пациенти с голяма давност на диабета, тежки хипогликемични епизоди, диабетна микро- и макроангиопатия, много придружаващи заболявания и по-малко очаквана продължителност на живот, целта на гликемичния контрол не бива да е HbA_{1c}<7%. При по-млади пациенти с наскоро открит захарен диабет тип 2, без сериозни ССЗ, очаквана голяма продължителност на живот, стойности HbA_{1c}<7% са полезни, ако не водят до хипогликемии. По-високи стойности на гликиран хемоглобин са предпочитани ако въпреки глюкозното мониториране и прилагането на всички възможни средства за понижаването на гликемията, се постига незадоволитен гликемичен контрол [69].

Общата смъртност и тази, дължаща се на ССЗ сред пациентите със ЗД са редуцирани съответно - с 69% и 48%. Постигнато е понижаване на LDL, артериалната хипертония (АХ), но повишение на боди мас индексът (BMI). След навлизането на статините и антихипертензивните медикаменти в комплексното лечение на ЗД, се постигат забелижими резултати в контрола на дислипидемията и артериалната хипертония. Въпреки това смъртността сред тях остава 2 пъти по-висока в сравнение с лицата без захарен диабет. Интензивният гликемичен контрол е по-малко ефективен сред пациенти с голяма давност на диабета, високи стойности на гликирания хемоглобин, данни за макроангиопатия и висока степен на коморбидност [65].

ОКС често се съпътства или провокира нарушения на гликемията дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема. Не е установено кои са хипергликемичните показатели за оценка на ролята на гликемията в протичането на ОКС, близката и отдалечената прогноза. От друга страна, не е изяснено диагностичното значение на хипергликемията при пациенти с ОКС, което е важно за ранното откриване на диабета, превенция на неговите усложнения и подобряване на преживяемостта. Липсват достатъчно данни относно патогенетичните връзки между нарушенията на гликемията и възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9). Разясняването им е от първостепенна важност с оглед лечение, профилактика и прогноза при тази група пациенти.

II. Цел и задачи

Цел на проучването е да се определи значението на нарушенията на глюкозния метаболизъм и индексите за хипергликемия при пациенти с ОКС като прогностични и диагностични маркери; да се изясни връзката им с възпалението и неговото значение като показател за преживяемост. За изпълнение на така формулираната цел си поставихме следните задачи:

1. Да се определи честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия и дванадесетия месец в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
2. Да се установи прогностичната стойност на острата, персистиращата и хроничната хипергликемия за вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
3. Да се оцени диагностичното значение на острата (гликемия при приема, гликемия на гладно), персистиращата (средна, времево-усреднена глюкоза и хипергликемичен индекс) и хроничната хипергликемия (гликиран хемоглобин и изчислена средна глюкоза) за развитието на трайни нарушения на гликемията (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет) в общата група пациенти с ОКС.
4. Да се изследва връзката на възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за хипергликемия и нарушенията на гликемията при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
5. Да се определи възпалението като допълнителен или независим прогностичен маркер за вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
6. Да се сравни прогностичната сила на възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС.
7. Да се изследва връзката между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.

III. Материал

1. Клиничен материал

А: Общата група пациенти с ОКС

Изследвани са общо 255 пациенти с диагноза ОКС, приети и лекувани в Клиника по кардиология УМБАЛ "Александровска", София за периода 02.2009-12.2010 г. Сто и петдесет (58,8%) са с остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевация (STEMI), 23 (9,0%) - с ОМИ без ST елевация (NSTEMI), 82 (32,2%) - с нестабилна ангина (НАП). Таблица.1. представя техните клинико-демографски характеристики.

Таблица.1. Клинико-демографски характеристики при хоспитализацията на общата група пациенти с ОКС

Пол	жени 90 (35,3%) мъже 165 (64,7%)
Възраст	за цялата група 63,78 (± 12.0) г. жени 68,3 (± 12,6) г. мъже 61,3 (±11.0) г.
Диагноза при приемането	STEMI 150 (58,8%) NSTEMI 23 (9,0%) НАП 82 (32,2%)
Известен захарен диабет тип 2	68 (27%)
Преживян МИ	39 (15,3%)
Придружаващо съдово заболяване	75 (29,4%)
Пушачи	107 (41,2%)
Дислипидемия	164 (64,3%)
Артериална хипертония	232 (91%)

При всички пациенти е определена гликемията при постъпването. При 185 (72,5%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуерна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 182 (71,4%) недиабетици при дехоспитализацията, 68 (26,7%) - на шестия месец и 91 (35,7%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин; гликиран хемоглобин). При 65 (25,5%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 32 (12,5%) - на шестия месец и 55 (21,6%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – CPK, MB, тропонин са изследвани при 253 (99,2%) от пациентите и фракцията на изтласкване (EF%) - 254 (99,6%). Перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) е проведена при 166 (65%) от общата група пациенти с ОКС.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-117(45,9%)/hsCRP-120 (47,1%)/MMP-9-113(44,3%); на шестия месец: TNF-alpha-80(31,4%)/hsCRP-72(28,2%)/MMP-9-59(23,1%). При 86 от 120 пациенти (71,7%), при които са изследвани възпалителни цитокини, е проведен ОГТТ при изписването; 62/120 (51,7%) – на шестия месец; 51/120 (42,5%) - на първата година. Гликираният хемоглобин е изследван при 120 (100%) от тези пациенти при дехоспитализацията; 91/120 (75,8%) - на шестия месец и 79/120 - (65,8 %) на първата година.

Б: Пациенти с ОМИ със ST елевация

Пациентите със STEMI, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ " Александровска", София за периода 02.2009-12.2010 са 150 (58,8%). Таблица.2. представя техните клинико-демографски характеристики.

Таблица.2. Клинико-демографски характеристики на пациентите с остър миокарден инфаркт със ST елевация

Пол	жени 47 (31,3%) мъже 103 (68,7%)
Възраст	за цялата група 62,8 (±12,7) г. жени 66,7 (± 14,5) г. мъже 61,05 (±11,4) г.
Преживян МИ	10 (6,7%)
Придружаващо съдово заболяване	26 (17,3%)
Известен захарен диабет тип 2	30 (20,7%)
Дислипидемия	105 (70%)
Артериална хипертония	131 (87,3%)
Пушачи	70 (46,7%)

При всички пациенти е определена гликемията при постъпването. При 109 (72,7%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуерна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 115 (76,7%) недиабетици при дехоспитализацията, 46 (30,7%) - на шестия месец и 55 (36,7%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин и гликиран хемоглобин). При 27 (18,0%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 15 (10,0%) - на шестия месец и 28 (18,7%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – CPK,MB, тропонин и фракцията на изтласкване (EF%) са изследвани при всички пациенти - 150 (100%). ПКИ е проведена при 113 (75%) от пациентите със STEMI.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-79(52,7%)/hsCRP-79(52,7%)/MMP9-73(48,7%); на шестия месец: TNF-alpha-50(33,3%)/hsCRP-48(32%)/MMP9-39(26%).

В: Пациенти с ОМИ без ST елевация

Пациентите с NSTEMI, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ " Александровска", София за периода 02.2009-12.2010 са 23 (9,0%). Таблица.3. представя техните клинико-демографски характеристики.

Таблица.3. Клинико-демографски характеристики на пациентите с остър миокарден инфаркт без ST елевация

Пол	жени 12 (52,2%) мъже 11 (47,8%)
Възраст	за цялата група 67,13 (± 11.8) г. жени 69,5 (± 13,4) г. мъже 68,2 (± 11,5) г.
Преживян МИ	5 (21,7%)
Придружаващо съдово заболяване	15 (65,2%)
Известен захарен диабет тип 2	9 (39,2%)
Дислипидемия	14 (60,9%)
Артериална хипертония	21 (91,3%)
Пушачи	5 (21,7%)

При 17 (73,9%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуеърна програма са изчислени средната, времево-усредненатa гликемия, HGI и eAVG. При 14 (60,9%) недиабетици при дехоспитализацията, 5 (21,7%) - на шестия месец и 6 (26,1%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин и гликиран хемоглобин). При 9 (39,1%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 4 (17,4%) - на шестия месец и 5 (21,7%) – на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – CPK, MB, тропонин и фракцията на изтласкване (EF%) са изследвани при всички пациенти - 23 (100%). ПКИ е проведена при 10 (43%) от пациентите със NSTEMI.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-8(34,8%)/hsCRP-10(43,5%)/ MMP-9-10(43,5%); на шестия месец: TNF-alpha-9(39,1%)/hsCRP-7(30,4%)/MMP-9-6(26,1%).

Г: Пациенти с нестабилна ангина пекторис

Пациентите с НАП, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ “ Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 са 82 (32,2%). Таблица.4. представя техните клинико-демографски характеристики.

Таблица.4. Клинико-демографски характеристики на пациентите с нестабилна ангина пекторис

Пол	жени 31 (37,8%) мъже 51 (62,2%)
Възраст	за цялата група 64,3 (± 10,7) г. жени 70,2 (± 8,8) г. мъже 60,7 (±10,1) г.
Преживян МИ	24 (29,3%)
Придружаващо съдово заболяване	34 (41,5%)
Известен захарен диабет тип 2	29 (35,4%)
Дислипидемия	45 (54,9%)
Артериална хипертония	80 (97,6)
Пушачи	32 (39%)

При 59 (72%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуеърна програма са изчислени средната, времево-усредненатa гликемия, HGI и eAVG. При 53 (64,6%) недиабетици при дехоспитализацията, 17 (20,7%) - на шестия месец и 30 (36,6%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин. и гликиран хемоглобин). При 29 (35,4%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 13 (57,9%) - на шестия месец и 22 (26,8%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – CPK, MB, тропонин са изследвани при 80 (97,6%) и фракцията на изтласкване - 81 (98,8%). ПКИ е проведена при 43 (52%) от пациентите с нестабилна ангина.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-30(36,6%)/hsCRP-31(37,8%)/MMP-9-30(36,6%); на шестия месец: TNF-alpha-21(25,6%)/hsCRP-17(20,7%)/MMP-9-14(17,1%).

2. Биологичен материал

Кръв

При пациентите с ОКС със и без нарушения на гликемията беше взета по 3 ml периферна кръв в епруветки с антикоагулант K_3ЕДТА. Плазмата беше отделена чрез центрофугиране за 15 min / 12000 x g.

Изследването беше одобрено от Етичната Комисия към Медицински Университет, София. Всички пациенти, включени на доброволен принцип в изследването, бяха запознати с целта и задачите на изследването в писмен вид. Изследваните лица бяха уверени, че никой няма

да има достъп до личните им данни и резултатите от изследването освен водещият изследовател; че участието им е изцяло доброволно и отказът няма да повлияе върху хода на лечението; че резултатите са само с научно-изследователска цел. Преди взимане на пробите, пациентите подписаха информирано съгласие. Бяха спазени основните приципи на информирано съгласие, залегнали в изискванията на Декларацията от Хелзинки, 1996.

При събирането, биологичните проби бяха означени с кодови номера и не съдържаха имената или други клинични данни на пациентите. Резултатите от изследването, кодовите номера, както и пълната база данни са на разпложение на Клиниката по кардиология, УМБАЛ “Александровска”.

IV. Методи

1. Клинични методи

1.1. Определяне на диагнозата ОМИ със ST-елевация

В изследваната група пациенти диагнозата остър корнарен синдром със ST елевация е поставена според ръководства на Европейското Дружество по Кардиология:

- Повишение на тропонина с единица над 99-ия персентил от референтните граници с едно от изброените:
  - Симптоми на исхемия
  - Новопоявили се ST-T промени или новопоявил се ЛББ
  - Новопоявил се патологичен Q-зъбец
  - Новопоявило се сегментно нарушение в кинетиката
- ВСС при сърдечен арест с данни за оклузия на коронарна артерия, установена при ангиография или аутопсия преди позитивиране на сърдечните биомаркери или вземане на кръв за тяхното изследване
- МИ, асоцииран с ПКИ или стент тромбоза - тропонин >3Х99-ия персентил при нормални изходни и една от изброените:
  - Симптоми на исхемия
  - Новопоявили се ST-T промени или новопоявил се ЛББ
  - Новопоявил се патологичен Q-зъбец
  - Новопоявило се сегментно нарушение в кинетиката
- МИ, асоцииран с АКБ тропонин > 5 Х99-ия персентил при нормални изходни и една от изброените:
  - Симптоми на исхемия
  - Новопоявили се ST-T промени или новопоявил се ЛББ
  - Новопоявил се патологичен Q-зъбец
  - Новопоявило се сегментно нарушение в кинетиката

1.2. Определяне на диагнозата ОМИ без ST-елевация и нестабилна ангина

Диагнозата остър коронарен синдром без ST-елевация включва ОМИ без ST-елевация и нестабилна ангина. Разграничаването между двете диагнози е проведено на биохимично ниво и ЕКГ критерии. Повишението на тропонин-Т над 150% от референтните стойности и динамичните ЕКГ промени – ST-депресия и/или отрицателни Т-вълни са общоприети критерии за ОМИ без ST-елевация.

1.3. Определяне на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС

Нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС включват известен захарен диабет тип 2 и новооткрити нарушения на гликемията – новооткрит захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс в съчетание с

нарушена гликемия на гладно. Определянето на вида нарушение на глюкозния метаболизъм е проведено спрямо критериите на WHO: Нарушена гликемия на гладно: гликемия на гладно ≥6,1 mmol/l и ≤6,9 mmol/l; нарушен глюкозен толеранс: на 2-ия час постпрандиална гликемия ≥7,8 mmol/l и ≤11 mmol/l; захарен диабет тип 2: гликемия на гладно ≥7,0 mmol/l или 2-ия час постпрандиална гликемия ≥11,1 mmol/l.

1.4. Определяне на показателите за хипергликемия

Стойностите на гликемията при приема, гликемията на гладно и максималната глюкоза са определени с единично измерване. Те са моментни показатели и не са информативни за хипергликемията и хипогликемията. Средната гликемия е определена като средната аритметична от всички измервания. Времево-усреднената глюкоза (TAG) спомага да се избегне неравния времеви интервал между отделните измервания. Тя отразява средната гликемия за всяко денонощие от болничния престой. TAG представя както хипергликемията, така и хипогликемията, като според последни проучвания последната е с по-неблагоприятно прогностично значение. Хипергликемичният индекс (HGI) показва стойности само над 108 mg/dL (6 mmol/L). Той се определя като площта между глюкозната кривата и референтната стойност (108 mg/dL – 6 mmol/L), разделена на продължителността на болничния престой. HGI е най-подходящият индикатор за персистираща хипергликемия, защото не отразява хипогликемичните епизоди. Колкото по-нисък е индексът и колкото по-близко е до нулата, толкова по-краткотрайна е хипергликемията и обратно. За разлика от HGI, TAG включва стойности под 6 mmol/l. Хипогликемичните епизоди допълнително намаляват стойностите на TAG. Това дава фалшиво нормални стойности на гликемията, когато вдействителност е налице хипергликемия. Нито един от показателите не е информативен за вариабилността на плазмените глюкозни нива, която може да стане таргет за глюкозен контрол.

2. Биохимични методи

2.1. Ензимни методи за определяне на глюкоза

- **С глюкозооксидаза**

Глюкоза + O_2 + H_2O---------->

-------->глюконова к-на + H_2O_2

H_2O_2 + р-аминоаминоантипирин + фенол ----------> хинонмоноиминово багрило + H_2O

ГОД (глюкозооксидаза) е високоспецифична за β D глюкозата. При окислението ѝ под действие на ГОД α глюкозата се превръща в β-D гл. Понякога ГОД съдържа ензима мутаротаза за ускоряване на процеса.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА МЕТОДА

♦ добра възпроизводимост и висока точност

♦ висока аналитична надежност CV 3%,

D% 3,5%, линейност до 30-35 ммол/л, удобен за автоматизиране.

Интерференции:

Върху втората реакция влияние оказват пикочна к-на, билирубин, вит.С - фалшиво по-ниски резултати, тъй като се конкурират с хромогена за H_2O_2, особено при използване на индикаторите ортодианизидин и ортотолидин. Двата са токсични за черния дроб и канцерогенни. Затова фирмите ориентират към р-аминофеназон (PAP - синоним перид) и ABTS - близък до предходния по химичен състав.

2.2. Метод за определяне на HbA_{1C} и изчислена средна глюкоза

- **Определяне на HbA_{1C}**

NycoCard HbA_{1c} е бърз тест за *in vitro* определяне на количеството на гликирания хемоглобин в кръвта.

Принцип на теста

NycoCard HbA_{1c} използва афинитета на боровата киселина спрямо гликирания хемоглобин. Китът съдържа помощни средства с мембранен филтър, тестови туби с реагент, промивен разтвор. В реагента се съдържат вещества, които лизират еритроцитите и специфично преципитират хемоглобина. В него се съдържа и оцветен в синъо конюгат на боровата киселина, който се свързва с цис-диоловите групи на гликирания хемоглобин.

Когато кръвта се добави към реагента, еритроцитите бързо лизират. Хемоглобинът преципитира. Боровата киселина се свързва с цис-диолната конфигурация на гликирания хемоглобин. Част от реагентната смес се прибавя към тубите с мембранен филтър и преципитираният хемоглобин, свързаният и несвързанят конюгат остават на върха на филтъра. Излишъкът от конюгата се отстранява с промивния разтвор. Преципитатът се измерва чрез отчитане на синия (гликиран хемоглобин) и червен (общ хемоглобин) интензитет с NycoCard Reader. Отношението между интензитетите на двата цвята е пропорционално на процентното съдържание на HbA_{1c} в пробата. Точността на теста е добра и е с коефициент на вариация 5%.

Преципитиране на хемоглобина:

1. 5 μl кръв се добавят към тест тубата, в която се съдържа реагента R1. Сместа се разклаща добре. Тубата се оставя за най-малко 2, максимум 3 минути.
2. Сместа се разклаща добре до получаване на хомогенна суспензия. 25 μl от сместа се накапват върху мембранния филтър на разстояние най-малко 0,5 см., като пипетата не се докосва до мембранния филтър.
3. Добавят се 25 μl от промивния разтвор.
4. Резултатът се отчита след 5 минути като се ползва NycoCard Reader.

- **Определяне на изчислена средна глюкоза**

Изчислената средна глюкоза се определя с помощта на формула, въведена от проучването ADAG - A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values.

$$\mathbf{(28{,}7x\ HbA_{1c} - 46{,}7)/18 = eAG}$$

3. Имунологични методи

3.1. Метод за определяне на TNF-α и MMP-9 - ЕЛАЙЗА

ЕЛАЙЗА спада към т. нар. твърдофазови имунологични методи. Общо за тях е, че в началото антигенът или антитялото се адсорбира върху някаква повърхност. После на всеки етап реагентите, които не са се свързали специфично, могат лесно да се отмият, докато свързаните остават в комплекс върху повърхността.

ЕЛАЙЗА също като титруването се провежда в плаки с многобройни ямки с плоски дъна. Плаките са от пластмаса, върху която белтъците са склонни да се адсорбират. Първо в ямките се налива разтвор на антигена и се оставя за известно време, за да може част от него да се залепи върху дъната и стените на ямките. След това остатъкът от антигена се изсмуква. Ямките за известно време се запълват с разтвор на някакъв индиферентен белтък, най-често говежди серумен албумин. Неговата роля е да покрие (блокира) пластмасата, за да не може никой от следващите реагенти да се адсорбира върху нея неспецифично.

Ямките отново се изпразват и в тях се нанася разтворът на първото антитяло. Дава му се време да реагира с антигена, след което се изсмуква и ямките се промиват. Слага се второто антитяло, отново се оставя да престои и се промива. Добавя се субстрат за цветна реакция, катализирана от ензима, с който е белязано второто антитяло. За разлика от имуноблота тук не е нужно цветният продукт да бъде неразтворим – ямката със същия успех може да вмести и разтворим продукт.

На различните етапи от реакцията се оставят контроли – ямки без антиген, първо антитяло или/и второ антитяло. След като цветната реакция се развие, ямките-проби се сравняват с контролите. Грубо впечатление от резултата може да се получи и на око, а точното му отчитане става с фотометър. Има специални фотометри за тази цел, наречени "четци на ЕЛАЙЗА", в които вместо традиционната кювета се слага самата плака.

Фиг.8. Принцип на ЕЛАЙЗА
(http://mayamarkov.com/biology/I04Imunmetodi/I04Imunmetodi.htm)

А: Определяне на TNF-alpha

Реагенти

1. Използвана е плака с 96 ямки (12 стрипа с по 8 кладенчета), покрити с анти-човешки TNF-α.
2. Концентрат от промивен буфер (20х) – 25 мл.
3. Стандарти – 2 виалки, рекомбиниран човешки TNF-α.

4. Разтворител А – 30 мл. Разтворител А е животински серум, с прибавен консервант – 0,09% натриев азид. Използва се при работа със стандарти и контроли, представляващи серум или плазма.
5. Разтворител В – 15 мл. Разтворител В е буфер с концентрация - 5х. Използва се при работа със стандарти и контроли, представляващи клетъчни култури или урина.
6. Разкриващо TNF-α антитяло – 2 виалки от биотинилиран анти-човешки TNF-α (всяка виалка е достатъчна за изработването на половината от работната плака).
7. HRP - стрептавидин концентрат – 8 мкл с концентрация 30 000хHRP-конюгиран стрептавидин.
8. TMB субстрат – реагент за разкриване на реакцията - 12 мл тетраметилбензидин (TMB) в буфериран разтвор.
9. Стопиращ разтвор – 8 мл. от 2 моларна сярна киселина.

Подготовка на реагентите

1. Всички проби и реагенти се темперират на стайна температура (18-25° С) преди употреба.
2. Разреждане на пробите. Тъй като работим с плазми ползваме дилуент А като разтворител. Самият той не е концентриран и не се нуждае от разреждане.
3. Подготовка на стандартите: стандартите (виалка С) се хомогенизират и към тях се добавя дилуент А – 160 мкл. Така във виалка С се получава разтвор с концентрация 50 ng/ml. Към епруветка, съдържаща 586,7 µl дилуент се добавя 80 µl стандарт. По този начин се получава изходен стандарт с концентрация 6000 pg/ml. В серия от 6 епруветки се пипетира 300 µl разтворител А. От изходния стандарт се правят падащи разреждания като в първата епруветка се отсипва 200 µl изходен стандарт. Преди прехвърлянето на 200 µl в следващата епруветка съдържанието се размесва добре. Разтворител А служи за нулев стандрт (0 pg/ml).
4. За приготвянето на миещ буфер е необходимо приложеният концентрат да се разреди с 20 пъти дейонизирана или дестилирана вода, за да се получи 400 мл миещ буфер.
5. Разкриващото антитяло се разбърква внимателно. От дилуент В се пипетират 100 µl в антитялото и се подготвя концентрат от разкриващо антитяло. Концентратът се съхранява на 4° С за пет дни. Този концентрат се разрежда 80 пъти с Дилуент В преди употреба.
6. HRP - стрептавидинът се разклаща внимателно и се пипетира няколкократно преди употреба. Концентратът трябва да се разреди 30,000 пъти с Дилуент В.

Изпълнение:

1. Всички проби и реагенти се темперират на стайна температура (18-25° С) преди употреба. Работи се в дуплики.
2. Във всяко кладенче се пипетира по 100 µl стандарт или проба. Плаката се инкубира за 2,5 часа на стайна температура или 24 часа на 4° С.
3. Разтворът се отстранява и се промива 4 пъти с миещ разтвор. Всяко кладенче се измива, като се накапва с по 300 µl миещ буфер с мултиканална пипета. След последното промиване остатъчната течност се отдекантира или аспирира. Плаката се обръща и отцежда.
4. Добавя се по 100 µl биотинилирано антитяло към всяко кладенче. Инкубира се за 1 час на стайна температура като се разклаща внимателно.
5. Разтворът се отстранява. Повтаря се миенето описано в стъпка 3.
6. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стрептавидинов разтвор. Инкубира се за 45 минути на стайна стемпература с внимателно разклащане.
7. Разтворът се отстранява. Повтаря се миенето описано в стъпка 3.
8. Добавя се TMB субстрат-реагент във всяко кладенче. Инкубира се за 30 минути на стайна температура и на тъмно с внимателно разклащане.
9. Добавя се 50 µl стоп разтвор във всяко кладенче. Резултатът се отчита веднага на 450 nm.

Резюме на основните стъпки на реакцията:

1. Приготвят се всички реагенти, стандарти и разтвори.
2. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стандарт или проба. Инкубира се за 2,5 часа на стайна температура или за 24 часа на 4° C.
3. Добавя се 100 µl готово биотинилирано антитяло във всяко кладенче. Инкубира се 1 час на стайна температура.
4. Добавя се 100 µl стрептавидинов разтвор. Инкубира се на стайна температура за 1 час.
5. Добавя се TMB субстрат – реагент към всяко кладенче. Инкубира се на стайна температура за 30 минути
6. Добавя се 50 µl стоп разтвор. Реакцията се отчита веднага на 450 nm.

Б: Определяне на MMP-9

Реагенти:

1. Използвана е плака с 96 ямки (12 стрипа с по 8 кладенчета), покрити с анти-човешки MMP-9.
2. Концентрат от промивен буфер (20x) – 25 мл.
3. Стандарти – 2 виалки, рекомбиниран човешки MMP-9.
4. Разтворител – 15 мл. Разтворителът е концентриран (5x). Използва се при работа със стандарти и контроли, представляващи серум/плазма, клетъчна култура, урина.
5. Разкриващо MMP-9 антитяло – 2 виалки от биотинилиран анти-човешки MMP-9 (всяка виалка е достатъчна за изработването на половината от работната плака).
6. HRP - стрептавидин концентрат – 8 мкл с концентрация 20 000xHRP-конюгиран стрептавидин.
7. TMB субстрат – реагент за разкриване на реакцията – 12 мл тетраметилбензидин (TMB) в буфериран разтвор.
8. Стопиращ разтвор – 8 мл от 2 моларна сярна киселина.

Подготовка на реагентите:

1. Всички проби и реагенти се темперират на стайна температура (18-25° C) преди употреба.
2. Разреждане на пробите. Необходимо е разреждане на пробите с посочения дилуент.
3. Разтворителят е концентриран, което изисква разреждането му пет пъти с дейонизирана или дестилирана вода.
4. Подготовка на стандартите: стандартите се хомогенизират и към тях се добавя дилуент – 400 мкл. Така във виалка С се получава разтвор с концентрация 50 ng/ml. Към епруветка, съдържаща 586,7 µl дилуент, се добавя 80 µl MMP-9 стандарт. По този начин се получава изходен стандарт с концентрация 6000 pg/ml. В серия от 6 епруветки се пипетира 300 µl разтворител А. От изходния стандарт се правят падащи разреждания, като в първата епруветка се отсипва 400 µl изходен стандарт. Преди прехвърлянето на 400 µl в следващата епруветка съдържанието се размесва добре. Разтворителят служи за нулев стандрт (0 pg/ml).
5. За приготвянето на миещ буфер е необходимо приложеният концентрат да се разреди 20 пъти с дейонизирана или дестилирана вода, за да се получи 400 мл миещ буфер.
6. Разкриващото антитяло се разбърква внимателно. От разтворителя се пипетират 100 µl в антитялото и се подготвя концентрат от разкриващо антитяло. Концентратът се съхранява на 4° C за пет дни. Този концентрат се разрежда 100 пъти с посочения дилуент преди употреба.
7. HRP - стрептавидинът се разклаща внимателно и се пипетира няколкократно преди употреба. HRP- стрептавидинът трябва да се разреди 20 000 пъти с разтворителя.

Изпълнение:

1. Всички проби и реагенти се температират на стайна температура (18-25° C) преди употреба. Работи се в дуплики.
2. Във всяко кладенче се пипетира по 100 µl стандарт или проба. Плаката се инкубира за 2,5 часа на стайна температура или 24 часа на 4° C.
3. Разтворът се отстранява и се промива 4 пъти с миещ разтвор. Всяко кладенче се измива като се накапва с по 300 µl миещ буфер с мултиканална пипета. След последното промиване остатъчната течност се отдекантира или аспирира. Плаката се обръща и отцежда.
4. Добавя се по 100 µl биотинилирано антитяло към всяко кладенче. Инкубира се за 45 минути на стайна температура като се разклаща внимателно.
5. Разтворът се отстранява. Повтаря се миенето описано в стъпка 3.
6. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стрептавидинов разтвор. Инкубира се за 30 минути на стайна стемпература с внимателно разклащане.
7. Разтворът се отстранява. Повтаря се миенето описано в стъпка 3.
8. Добавя се 100 мкл TMB субстрат-реагент във всяко кладенче. Инкубира се за 30 минути на стайна температура и на тъмно с внимателно разклащане.
9. Добавя се 50 µl стоп разтвор във всяко кладенче. Резултатът се отчита веднага на 450 nm.

Резюме на основните стъпки на реакцията:

1. Приготвят всички реагенти, стандарти и разтвори.
2. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стандарт или проба. Инкубира се за 2,5 часа на стайна температура или за 24 часа на 4° C.
3. Добавя се 100 µl готово биотинилирано антитяло във всяко кладенче. Инкубира се 1 час на стайна температура.
4. Добавя се 100 µl стрептавидинов разтвор. Инкубира се на стайна температура за 45 минути.
5. Добавя се 100 мкл TMB субстрат – реагент към всяко кладенче. Инкубира се на стайна температура за 30 минути
6. Добавя се 50 µl стоп разтвор. Реакцията се отчита веднага на 450 nm.

3.2. Метод за определяне на hsCRP - усилена с частици имунонефелометрия

За определяне на плазмените концентрации на **hsCRP** е ползван кит CardioPhasehsCRP (Siemens – OQIYG21E0502 - 1172). Пробите са изработени на имунонефелометрична система BN ProSpec (Dade Behring).

Изисквания към пробата за изследване – взимане, транспорт, съхранение

Изследва се пресен серум, хепаринова или ЕДТА – плазма. За предпочитане е серум. Съхранение на пробите се прави до 8 дни при 2-8°C или дълбоко замразени на -20°C (или при още по-ниска температура) до 1 година (ако се замрази до 24 часа от взимането на материала). Да не се размразява и замразява отново. В серумите не трябва да има никакви частици или следи от фибрин. Серумът или плазамта трябва да се отделят от съсирека или формените елементи до 60 мин. от взимането на кръвта. Силно липемичен серум или замразени проби, които след размразяване са мътни трябва да се избистрят чрез центрофугиране за 10 мин. до 1500 x g. Да се избягва топлинно инактивиране на пробата понеже може да доведе до погрешно ниски стойности. Обикновено са необходими около 0,5 мл. серум.

Ние сме работили с плазми, които са съхранявани на -20°C от момента на взимането до самото изследване. Ползвани са 500 мкл за опрделяне на **hsCRP**

Принцип на метода - усилена с частици имунонефелометрия

Полистиролови частици, наслоени с моноспецифично антитяло срещу **hsCRP** аглутинират при свързване на антитялото с антигена от пробата. Интензитетът на разсеяната светлина зависи от концентрацията на **hsCRP** в пробата. Резултатът се изчислява автоматично по калибрационна крива, построена със стандарти с известна концентрация.
Методът е стандартизиран по отношение на референтния препарат за калибрация на 14 белтъка в човешка плазма IFCC/BCR/CAP.

OQIY 13 N High Sensitivity Reagent 3X50 Dade Behring

Протоколите на анализите са описани в софтуера на апарата и се извършват автоматично от апарата.

Реактиви:

1. Антисерум: 3x2 мл high sensitivity Reagent 3x50 проби кат. Номер - OQIY 13 N High Sensitivity Reagent (Dade Behring). Състои се от суспензия от полистеролови частици, натоварени с моноклонално антитяло (получено от мишка) срещу CRP. Концентрацията на полистероловите частици е оптимална за нефелометричното определяне на аглутинацията с имунонефелометрична система BN II. Консерванти в антисерума са Gentamycin 6,25 mg/l, Amphotericin - 0,625 мг/л. Само за диагностика ин витро. Готов за употреба. Разклаща се преди да се постави в апарата.
2. OUMT 65 N-Diluens (Dade Behring)
3. N-Supplement Reagent/Precipitation OUMU (Dade Behring)

- Дилуентът и суплементарният реактив са готови за употреба.
- Неотворени антисерумите са трайни на 2-8°C. След отваряне могат да се ползват до 4 седмици - ако са добре затворени и се държат на горепосочената температура.
- Антисерумите не бива да се замразяват.
- Дилуентът и реакционният буфер се съхраняват на стайна температура. При тези условия са стабилни до срока на употреба.
- Всички реактиви се съхраняват в хладилника при 4°C и се поставят в апарата без предварително темперирание.

Протокол

Пробите се разреждат автоматично 1:20 за *CardioPhasehsCRP* с N-Diluent. Разредените проби могат да се ползват до четири часа след разреждането. Ако получените резултати са извън оптималния рейндж тогава се прилагат допълнителни разреждания.

Калибратори

- Калибрационна система.

Многоточкова калибрационна система. Разрежданията се изготвят автоматично от апарата. От наличния стандарт с помощта на дилуента се приготвят необходимите за построяване на калибрационната крива разреждания. Разрежданията може да се използват до 4 ч. Стойностите на N CRP Standard SY се означени на етикета. Калибрационната крива е валидна до 4 седмици ако се спазват условията за съхранение на реактивите и по-продължително време – ако стойностите на контролите са в доверителния интервал. При смяна на антисерума с такъв с друг сериен номер трябва да се построи нова калибрационна крива.

- Качествен контрол

Допустимото отклонение е в рамките на ± 15%.

Вътрешни контроли

Ползват се стандарти като вътрешни контроли преди всяко измерване. Стойностите от тях са описани в определени доверителни интервали и се прилагат като вътрешни контроли за точността на калибрационната крива. Ако има отклонение не се прави интерпретация на резултатите на пациентите преди да се установи точната причина за него. За даване на краен резултат е необходимо да се построи оптимална калибрационна крива.

Апаратура – BN система.

Оценка на резултатите

Реагентите и пробите се темперират на стайна температур преди употреба с BN 100 система.

При употреба с BN II система пробите могат да се тестват без предварително разреждане.

- Когато се прилага BN 100 система и резултатите за **hsCRP** се разполагат в горната част > 7 мг/л при начална 1:20 разреждане е препоръчително да се прилага разреждане - 1:400.
- Когато резултатите за **hsCRP** се разполагат в горната част >7 мг/л при начална 1:20 разреждане е препоръчително да се прилага разреждане - 1:400 и повторно измерване.
- Ако резултатите за **hsCRP** се разполагат в горната част > 40 мг/л при начално 1:100 разреждане е препоръчително да се прилага разреждане - 1:400 и повторно измерване.
- Когато резултатите за **hsCRP** се разполагат в горната част >170 мг/л при начално 1:100 разреждане е препоръчително да се прилага разреждане - 1:1200 и повторно измерване.

Област на измерване (линейност)

Допълнително разреждане: при резултати извън границите на линейност автоматично с N Diluent (разреждането 1:2000) е интегрирано в софтуеъра на апарата. Други разреждания извън изходните (1:20 и 1:400) се задават според избрания обхват на изследване.

Възпроизводимост (по данни на производителя в серия за 6 различни концентрации) под 5% между отделните серии до 5,7%.

Интерференции

Тестът е специфичен за **hsCRP.** Няма интерференция при отчитането на резултатите при концентрации на билирубина до 0,6 г/л или на хемоглобина до 10 г/л; на триглицеридите при концентрации до 16 г/л. Помътняването на разтвори и наличието на частици обаче могат да повлияят на резултатите. Ето защо проби, съдържащи частци, както и мътни разтвори трябва да се центрофугират предварително. Липемични или мътни проби, които не могат да се избистрят или след центрофугиране за 15 мин на 15 000 x g не трябва да се употребяват.

Възможно е наличието на хетерофилни антитела да интерферира с резултатите и да доведе до по-ниски или по-високи такива. Въпреки че китът е устроен, така че да се сведе до минимум подобно влияние, то не може напълно да се изключи.

4. Статистически методи

Статистическият анализ беше направен с помощта на SPSS 13.0. Стойност на $p < 0,05$ е приета за статистически значима. За оценка на връзката между индексите за хипергликемия и възпалителните цитокини с клиничните параметри (левокамерна систолна функция, маркерите за микардна некроза) беше приложен непараметричен метод – тестът на Спирман. Показателите за хипергликемия и възпалителните маркери бяха сравнени между отделните

групи пациенти (по отношение на ОКС, глюкозния метаболизъм, преживяемост, честота на рехоспитализация) с непараметричните тестовете - Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon и параметричните тестове - T-test и One-way ANOVA. Глюкозометаболитният статус на пациентите беше проследен с непараметричния метод на Mc Nemar. Оценката на хипергликемичните индекси като диагностични маркери беше осъществена чрез ROC – анализ (анализ на характеристичните криви). Той се прилага за оценка на диагностичното значение на даден маркер. Чрез него се избира cut-off стойност на изследвания показател (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност), която има най-добро приложение в клиничната практика. По метода на Kaplan-Meier бяха построени кривите на преживяемост.

V. Резултати

1. Честотата и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС

А: Обща група пациенти с ОКС

Таблица.5. представя честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата група пациенти с ОКС. Глюкозометаболитният статус е определен при 250 (98%) от тях поради вътреболнична смъртност при 5 (2%) души. В зависимост от нарушенията на гликемията те са разделени в три групи: пациенти с известен захарен диабет тип 2, пациенти с новооткрити нарушения на глюкозната обмяна (новооткрит захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно) и без нарушения на гликемията („здрави”).

Таблица.5. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при общата група пациенти с ОКС

Глюкозометаболитен статус	При дехоспитализацията n-250/255 (98%)
Без нарушения на гликемията	51 (20,4%)
Известен захарен диабет тип 2	68 (27,2%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	52 (20,8%)
Нарушен глюкозен толеранс	59 (23,6%)
Нарушена гликемия на гладно	1 (0,4%)
Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно	19 (7,6%)

Б: Пациенти със STEMI, NSTEMI и НАП

Таблица.6., 7., 8. представят честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в подгрупите (STEMI, NSTEMI и НАП). Глюкозометаболитният статус е определен при 145 (96,7%) пациенти със STEMI поради вътреболнична смъртност при 5 (2%) души от тях и при всички пациенти с NSTEMI и НАП.

Таблица.6. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациентите с ОМИ със ST-елевация

Глюкозометаболитен статус	При дехоспитализацията n- 145/150 (96,7%)
Без нарушения на гликемията	36 (24,8%)
Известен захарен диабет тип 2	30 (20,7%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	33 (22,8%)
Нарушен глюкозен толеранс	30 (20,7%)
Нарушена гликемия на гладно	1 (0,7%)
Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно	15 (10,3%)

Таблица.7. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациентите с ОМИ без ST-елевация

Глюкозометаболитен статус	При дехоспитализацията n-23/23 (100%)
Без нарушения на гликемията	4 (17,4%)
Известен захарен диабет тип 2	9 (39,2%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	4(17,4%)
Нарушен глюкозен толеранс	5 (21,7%)
Нарушена гликемия на гладно	0 (0%)
Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно	1 (4,3%)

Таблица.8. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациентите с нестабилна ангина пекторис

Глюкозометаболитен статус	При дехоспитализацията n- 82/82 (100%)
Без нарушения на гликемията	11 (13,4%)
Известен захарен диабет тип 2	29 (35,4%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	15 (18,3%)
Нарушен глюкозен толеранс	24 (29,3%)
Нарушена гликемия на гладно	0 (0,0%)
Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно	3(3,6%)

1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

Глюкозометаболитният статус е определен на шестия месец при 100 (39,2%) и на първата година - 145 (56,7%). Причината за това е лошият къмплайънс на изследваната група пациенти.

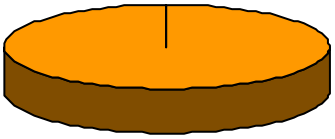
Таблица.9. Проследяване на глюкозометаболитния статус на шестия месец при пациенти с ОКС

Глюкозометаболитен статус	Проследени болни n	Глюкозометаболитен статус на шестия месец						Общ брой проследни пациенти в различните подгрупи при дехоспитализацията
		Без нарушения на гликемията	Известен ЗД тип 2	Новооткрит ЗД тип 2	Нарушен глюкозен толеранс	Нарушена гликемия на гладно	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	
Глюкозометаболитен статус при дехоспитализацията	Без нарушения на гликемията 24/51 (47%)	19	0	0	2	2	1	24
		79,2%	,0%	,0%	8,3%	8,3%	4,2%	100,0%
	Известен ЗД тип 2 27/68 (40%)	0	27	0	0	0	0	27
		,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	Новооткрит ЗД тип 2 14/52 (27%)	3	3	0	6	0	2	14
		21,4%	21,4%	,0%	42,9%	,0%	14,3%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс 25/59 (42%)	15	0	1	5	2	2	25
		60,0%	0,0%	4,0%	20,0%	8,0%	8,0%	100,0%
	Нарушена гликемия на гладно 1/1 (100%)	1	0	0	0	0	0	1
		100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно 9/19 (47%)	3	0	2	3	0	1	9
		33,3%	0%	22,2%	33,3%	,0%	11,2%	100,0%
Общ брой пациенти в различните подгрупи на шестия месец		41	30	3	16	4	6	100
		41,0%	30,0%	3,0%	16,0%	4,0%	6,0%	100,0%

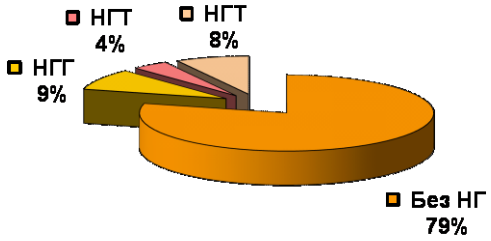
Таблица.10. Проследяване на глюкозометаболитния статус на първата година при пациенти с ОКС

Глюкозометаболитен статус	Проследени болни n%	Глюкозометаболитен статус на първата година						Общ брой проследени пациенти в различните подгрупи при дехоспитализацията
		Без нарушения на гликемията	Известен ЗД тип 2	Новооткрит ЗД тип 2	Нарушен глюкозен толеранс	Нарушена гликемия на гладно	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	
Глюкозометаболитен статус при дехоспитализацията	Без нарушения на гликемията 28/51 (55%)	23	0	0	2	2	1	28
		82,1%	,0%	,0%	7,1%	7,1%	3,6%	100,0%
	Известен ЗД тип 2 39/68 (57%)	0	39	0	0	0	0	39
		,0%	100%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	Новооткрит ЗД тип 2 27/52 (52%)	5	15	0	7	0	0	27
		18,5%	55,5%	,0%	25,9%	,0%	,0%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс 39/59 (66%)	23	0	6	7	1	2	39
		59,0%	,0%	15,3%	17,9%	2,6%	5,1%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс съчетание в с нарушена гликемия на гладно 12/19 (63%)	2	0	3	3	2	2	12
		16,7%	,0%	25%	25,0%	16,7%	16,7%	100,0%
Общ брой пациенти в различните подгрупи на 1-та година		53	54	9	19	5	5	145
		36,6%	37,2%	6,2%	13,1%	3,4%	3,4%	100,0%

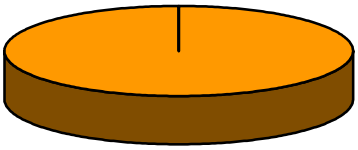
Двадесет и четири от 51 (47%) пациенти без нарушения на гликемията са проследени на шестия месец и двадесет и осем от 51 (55%) – на първата година. Фигура.9. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.10. – на първата година.



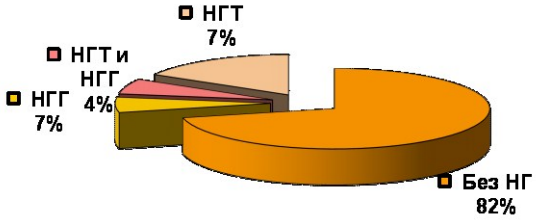
Фиг.9. 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията



24 (47%) пациенти без нарушения на гликемията, проследени на 6-ия месец



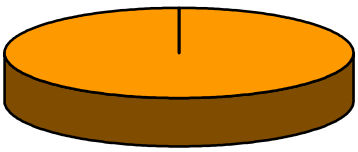
Фиг.10. 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията



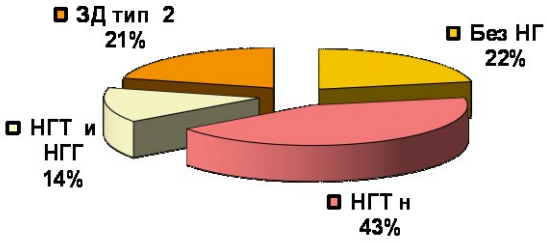
28 (55%) пациенти без нарушения на гликемията, проследени на 1-та година

Шестдесет и осем са пациентите с известен ЗД тип 2 при изписването. От тях 27 (40%) са проследени на шестия месец и 39 (57%) - на първата година.

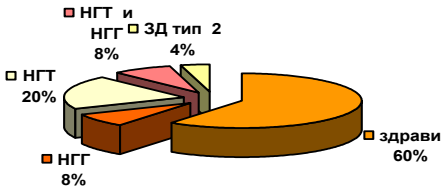
Четиринадесет от 52 (27%) с новооткрит захарен диабет тип 2 са проследени на шестия месец и двадесет и седем от 52 (52%) - на първата година. Фигура.11. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.12. – на първата година.

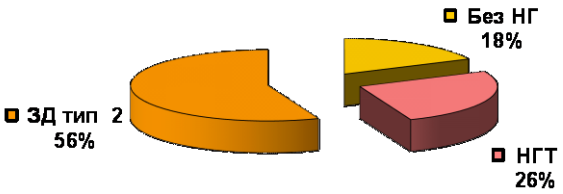


Фиг.11. 52 пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията



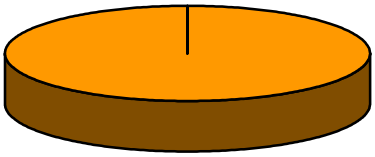
14 (27%) пациенти с новооткрит ЗД тип 2, проследени на 6-ия месец

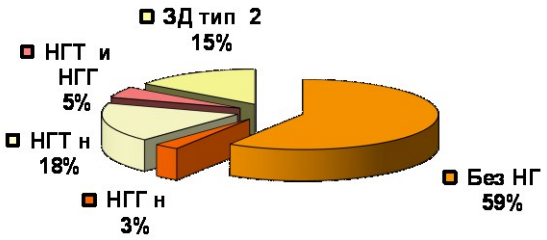




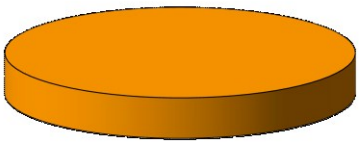
Фиг.12. 52 пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията

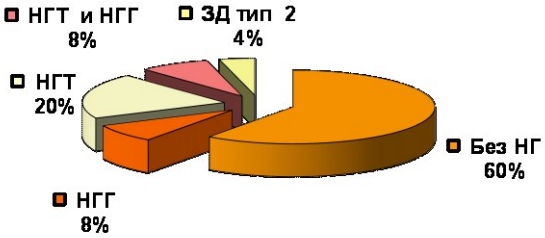
Двадесет и пет пациенти от 59 (42%) с нарушен глюкозен толеранс са проследени на шестия месец и тридесет и девет от 59 (66%) - на първата година Фигура.13. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.14. – на първата година.





25 (42%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс, проследени на 6-ия месец

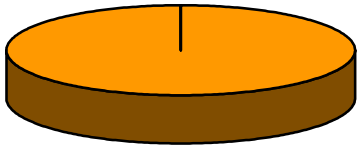




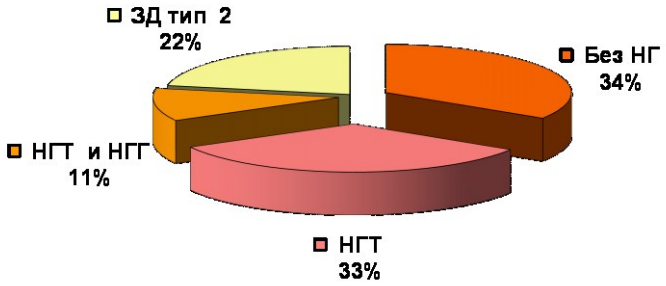
Фиг.14. 59 пациенти с нарушен глюкозен толеранс при дехоспитализацията

39 (66%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс, проследени на 1-та година

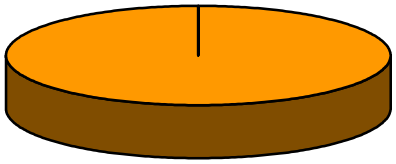
Девет пациенти от 19 (47%) с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно са проследени на шестия месец и дванадесет от 19 (63%) - на първата година. Фигура.15. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.16. – на първата година.



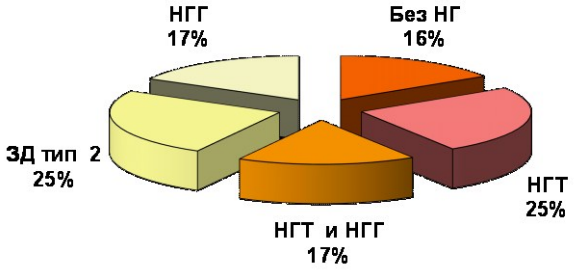
Фиг.15. 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно при дехоспитализацията



9 (47%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно, проследени на шестия месец



Фиг.16. 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно при дехоспитализацията



12 (63%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно, проследени на първата година

Чрез Chi-Square Tests (непараметричен метод на McNemar) изследвахме диагностичната сила на ОГТТ за откриване на трайните нарушения в глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС. Предиктивната му стойност е представена в Таблица.11. Тя показва дали има статистически значима динамика по отношение на глюкозометаболитния статус (Без НГ/ Известен ЗД тип 2/Новооткрит ЗД тип 2/Нарушен глюкозен толеранс/Нарушена гликемия на гладно/Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията в общата група пациени с ОКС. Такава е открита единствено на първата година (p=0,007).

Таблица.11. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в общата група пациенти с ОКС

Глюкозометаболитен статус в общата група пациенти с ОКС: Без НГ/ Известен ЗД тип 2/ Новооткрит ЗД тип 2/ Нарушен глюкозен толеранс/ Нарушена гликемия на гладно/ Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	**Глюкозометаболитен статус на шестия месец**	**Глюкозометаболитен статус на първата година**
Глюкозометаболитен статус при дехоспитализацията	p=0,258	p=0,007
Глюкозометаболитен статус на шестия месец		p=0,940

Таблица.12. показва проследяването на глюкозометаболитния статус на шестия месец и първата година в отделните подгрупи пациенти с ОКС. Такава е открита на първата година във всички подгрупи за ОКС (STEMI – p=0,001; NSTEMI – p=0,002; НАП – p=0,0001) и на шестия месец – единствено в подгрупата със STEMI (p=0,007).

Таблица.12. Проследяване на глюкозометаболитния статус на шестия месец и първата година при отделните подгрупи пациенти с ОКС

Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На шестия месец n-61		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
STEMI	Без НГ	18	→	16	0	2
	Новооткрити НГ	30	→	13	2	15
	ИЗД тип 2	13	→	0	13	0 p=**0,007**
Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На първата година n-82		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
STEMI	Без НГ	20	→	15	0	5
	Новооткрити НГ	44	→	15	11	18
	ИЗД тип 2	18	→	0	18	0 p=**0,001**
Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На шестия месец n-9		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
NSTEMI	Без НГ	2	→	1	0	1
	Новооткрити НГ	3	→	2	0	1
	ИЗД тип 2	4	→	0	4	0 p=**0,564**
Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На първата година n-11		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
NSTEMI	Без НГ	1	→	1	0	0
	Новооткрити НГ	5	→	1	0	4
	ИЗД тип 2	5	→	0	5	0 p=**0,002**
Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На шестия месец n-30		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
НАП	Без НГ	4	→	2	0	2
	Новооткрити НГ	16	→	7	3	6
	ИЗД тип 2	10	→	0	10	0 p=**0,056**
Диагноза за ОКС	При хоспитализацията - n			На първата година n-52		
				Без НГ	ИЗД тип 2	Новооткрити НГ
НАП	Без НГ	7	→	7	0	0
	Новооткрити НГ	29	→	14	7	8
	ИЗД тип 2	16	→	0	16	0 p=**0,0001**

2. Показатели за хипергликемия

2.1. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри - левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максималните стойности на CPK, CPK-MB, тропонин T)

А: При общата група пациенти с ОКС

Показателите за хронична (HbA_{1c} и eAVG) и персистираща хипергликемия (средна, максимална) не корелират с левокамерната систолна функция (фракция на изтласкване - EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, MB, тропонин). За разлика от тях, острата хипергликемия е асоциирана с посочените клинични параметри (Таблица.13.).

Таблица.13. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T) в общата група пациенти с ОКС

Показатели за хипергликемия		EF %	CPK	Max. CPK-MB	Troponin T
Остра хипергликемия	Гликемия при хоспитализацията	p=0,001 r=0,204	p=0,0001 r=0,277	p=0,0001 r=0,212	p=0,0001 r=0,305
	Гликемия на гладно	p=0,001 r=0,205	p=0,007 r=0,175	p=0,004 r=0,183	p=0,008 r=0,172
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,122	p=0,148	p=0,528	p=0,509
	Максимална гликемия	p=0,222	p=0,431	p=0,734	p=0,827
	HGI	p=0,096	p=0,013 r=0,187	p=0,156	p=0,113
	TAG	p=0,108	p=0,014 r=0,183	p=0,157	p=0,048 r=0,147
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,178	p=0,727	p=0,953	p=0,320
	eAG	p=0,174	p=0,745	p=0,937	p=0,306

Гликемията при приема корелира по-силно с максималните стойности на маркерите за миокардна некроза (CPK – p=0,0001/r=0,277, CPK-MB – p=0,0001/r=0,212 и тропонин T – p=0,0001/r=0,305) в сравнение с гликемията на гладно (CPK – p=0.007/r=0,175, CPK-MB – p=0,004/r=0,183) и тропонин T – p=0,008/r=0,172). Само някои от показателите за персистираща хипергликемия (HGI и TAG) са свързани с максималните стойности на CPK (p=0,013/0,014). Установява се корелация между TAG и най-специфичния показател за миокардна некроза – тропонин T (p=0,048).

Б: При пациенти със STEMI

В подгрупата пациенти със STEMI показателите за хронична (HbA_{1c} и eAVG) и персистираща хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, MB, тропонин). За разлика от тях, гликемията на гладно е свързана с ензимите за миокардна некроза (CPK/CPK-MB – p=0,004/0,023). Гликемията при хоспитализацията корелира с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин T – p=0,014) (Таблица.14.).

Таблица.14. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) при пациенти със STEMI

Показатели за хипергликемия		EF %	CPK	Max. CPK-MB	Troponin T
Остра хипергликемия	Гликемия при хоспитализацията	p=0,445	p=0,311	p=0,413	p=0,014 r=0,202
	Гликемия на гладно	p=0,403	p=0,004 r=0,269	p=0,023 r=0,213	p=0,844
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,838	p=0,909	p=0,511	p=0,375
	Максимална гликемия	p=0,896	p=0,974	p=0,087	p=0,781
	HGI	p=0,843	p=0,824	p=0,530	p=0,249
	TAG	p=0,620	p=0,683	p=0,408	p=0,179
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,645	p=0,966	p=0,613	p=0,778
	eAG	p=0,653	p=0,965	p=0,617	p=0,783

В: При пациентите с NSTEMI

При пациенти с NSTEMI показателите за остра (гликемия на гладно и при хоспитализацията) и хронична (HbA_{1c} и eAVG) хипергликемия не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, MB, тропонин). За разлика от тях, показателите за персистираща хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) са свързани с ензимите за миокардна некроза (Таблица.15.).

Таблица.15. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) при пациенти с NSTEMI

Показатели за хипергликемия		EF %	CPK	Max. CPK-MB	Troponin T
Остра хипергликемия	Гликемия при хоспитализацията	p=0,968	p=0,051	p=0,225	p=0,908
	Гликемия на гладно	p=0,910	p=0,328	p=0,167	p=0,913
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,836	p=0,003 r=0,681	p=0,010 r=0,605	p=0,184
	Максимална гликемия	p=0,992	p=0,005 r=0,651	p=0,012 r=0,594	p=0,185
	HGI	p=0,996	p=0,0001 r=0,786	p=0,002 r=0,709	p=0,052
	TAG	p=0,961	p=0,001 r=0,745	p=0,003 r=0,672	p=0,053
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,390	p=0,180	p=0,724	p=0,487
	eAG	p=0,391	p=0,180	p=0,713	p=0,494

Г: При пациентите с НАП

В подгрупата с нестабилна ангина показателите за хронична хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, MB, тропонин). За разлика от тях, показателите за персистираща хипергликемия (средна, p=0,053; HGI, p=0,010; TAG, p=0,010) са свързани с левокамерната систолна функция. Острата хипергликемия (гликемията при постъпването) е асоциирана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин T, p=0,011) (Таблица.16.).

Таблица.16. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T) в подгрупата с НАП

Показатели за хипергликемия		EF %	CPK	Max. CPK-MB	Troponin T
Остра хипергликемия	Гликемия при приема	p=0,839	p=0,119	p=0,228	p=0,011 r=0,286
	Гликемия на гладно	p=0,176	p=0,654	p=0,634	p=0,890
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,037 r=0,277	p=0,246	p=0,821	p=0,190
	Максимална гликемия	p=0,053	p=0,327	p=0,762	p=0,164
	HGI	p=0,010 r=0,346	p=0,121	p=0,538	p=0,069
	TAG	p=0,010 r=0,336	p=0,087	p=0,453	p=0,055
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,871	p=0,611	p=0,874	p=0,206
	eAG	p=0,892	p=0,613	p=0,888	p=0,196

2.2. Клинично значение на показателите за хипергликемия като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

2.2.1. Средните стойности на хипергликемичните показатели при различните групи пациенти с ОКС по отношение глюкозометаболитния статус

Таблица.17., Таблица.18. и Таблица.19. представят средните стойности на показателите за остра, персистраща и хронична хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус, съответно при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година.

Таблица.17. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус при дехоспитализацията

Показатели за хипергликемия		Без НГ n-31	Известен ЗД тип 2 n-65	Ново-открит ЗД тип 2 n-35	Нарушен глюкозен толеранс n-39	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно n-14
Остра хипергликемия	*Гликемия на гладно*	6,51 ± 1,87	11,63 ± 5,75	8,00 ± 3,00	7,05 ± 1,96	7,37 ± 1,60
	Гликемия при приема	5,47 ± 0,85	9,28 ± 4,11	6,99 ± 2,66	5,26 ± 0,96	6,70 ± 0,98
Персистираща хипергликемия	*Средна гликемия*	6,48 ± 0,90	9,99 ± 3,50	8,18 ± 2,97	6,39 ± 0,93	6,80 ± 0,85
	Максимална гликемия	8,28 ± 2,53	13,52 ± 5,15	10,26 ± 3,62	8.34 ± 1.92	8,16 ± 1,22
	HGI	0,77 ± 1,03	4,47 ± 3,90	2,09 ± 2,75	0,78 ± 0,96	1,26 ± 0,91
	TAG	6,45 ± 1,25	10,31 ± 4,01	7,48 ± 1,76	6,26 ± 1,27	7,22 ± 1,01
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	5,73 ± 0,59	7,60 ± 1,65	6,9 ± 1,41	5,95 ± 0,65	6,61 ± 0,57
	eAVG	6,53 ± 0,96	9,52 ± 2,62	8,4 ± 2,25	6,9 ± 1,03	7,96 ± 0,91

**** Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява да се осъществи статистически анализ в групата с нарушена гликемия на гладно (n-1).***

Таблица.18. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на шестия месец

Показатели за хипергликемия		Без НГ n-39	Известен ЗД тип 2 n-32	Нарушен глюкозен толеранс n-15	Нарушена гликемия на гладно n-4	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно n-6
Остра хипергликемия	*Гликемия на гладно*	6,75 ± 1,95	9,86 ± 4,13	7,00 ± 1,77	7,45 ± 2,58	7,21 ± 0,98
	Гликемия при приема	5,81 ±1,09	7,50 ± 2,58	5,86 ± 0,94	6,23 ± 1,04	5,83 ± 1,19
Персистираща хипергликемия	*Средна гликемия*	6,28 ± 0,92	8,64 ± 2,78	6,44 ± 1,23	7,34 ± 1,44	6,98 ± 1,01
	Максимална гликемия	8,24 ± 2,36	11,37 ± 3,56	8.03 ± 2,13	8,68 ± 2,28	10,50 ± 1,70
	HGI	0,68 ± 0,97	2,95 ± 3,32	0,88 ± 0,83	1,50 ± 1,40	0,95 ± 0,60
	TAG	6,30 ± 1,24	8,78 ± 3,42	6,43 ± 1,23	7,39 ± 1,60	6,64 ± 0,87
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	6,05 ± 0,54	7,58 ± 1,54	6,19 ± 0,47	6,18 ± 0,88	5,95 ±0,56
	eAVG	7,05 ± 0,88	9,49 ± 2,43	7,28 ± 0,74	7,25 ± 1,40	6,90 ± 0,91

**** Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява да се осъществи статистически анализ в групата с новооткрит ЗД тип 2 (n-1).***

Таблица.19. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на първата година

Показатели за хипергликемия		Без НГ n-39	Извес-тен ЗД тип 2 n-47	Ново-открит ЗД тип 2 n-4	Нарушен глюкозен толеранс n-13	Нарушена гликемия на гладно n-2	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно n-3
Остра хипергликемия	*Гликемия на гладно*	6,45 ± 2,01	10,24 ± 4,45	7,38 ± 2,54	7,48 ± 2,01	6,8 ± 1,73	8,84 ± 2,33
	Гликемия при приема	5,60 ± 1,63	8,37 ± 3,87	5,88 ± 0,96	5,78 ± 0,84	6,52 ± 1,98	5,9 ± 0,85
Персистираща хипергликемия	*Средна гликемия*	6,52 ± 1,96	9,21 ± 3,42	7,05 ± 1,47	6,62 ± 1,23	6,82 ± 0,80	7,00 ± 0,91
	Максимална гликемия	8,14 ± 2,65	12,18 ± 4,41	8,83 ± 1,77	8.48 ± 2,10	9,4 ± 0,70	9,10 ± 3,08
	HGI	0,94 ± 1,98	3,57 ± 3,78	1,22 ± 1,35	0,86 ± 0,86	1,98 ± 1,46	1,59 ± 1,54
	TAG	6,37 ± 2,12	9,07 ± 3,54	6,82 ± 1,82	6,60 ± 1,19	7,97 ± 1,61	7,63 ± 1,50
Хронична хипергликемия	*HbA_{1c}*	6,00 ± 0,93	7,56 ± 1,51	6,30 ± 0,40	6,13 ± 0,70	6,02 ± 0,64	6,38 ± 0,40
	eAVG	6,95 ± 1,45	9,47 ± 2,40	7,45 ±0,62	7,18 ± 1,12	7,02 ± 1,00	7,60 ± 0,61

2.2.2. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус

А: При хоспитализацията:

Средните стойности на хипергликемичните показателите се различават значително между повечето по отношение на глюкозния метаболизъм подгрупи пациенти при дехоспитализацията (Таблица.20.). На шестия месец и първата година е установена статистически значима разлика само по отношение на някои индекси (Таблица.21.). На шестия месец – групите известен ЗД тип 2/нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно се различават само по средните стойности на хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG). На първата година е установена статистически значима разлика между групите ‘здрави”/нарушен глюкозен толеранс и “здрави”/ нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно по отношение на гликемията при приема (Таблица.22.); групите известен ЗД тип 2/новооткрит ЗД тип 2 - гликемията на гладно и хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) (Таблица.22.); групите – известен ЗД тип 2/нарушена гликемия на гладно - хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) (Таблица.22.). Средните стойности на TAG показват статистически значима разлика между групите: „здрави”/известен ЗД и известен ЗД/нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно на шестия месец и първата година (Таблица.21., 22).

Таблица.20. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус при дехоспитализацията

Глюкозометаболитен статус при дехоспитализацията										
Показатели за хипергликемия		Без НГ/ ИЗД тип 2	Без НГ/ НЗД тип 2	Без НГ/ НГТ	Без НГ/ НГТ и НГГ	ИЗД тип 2/ НГТ	ИЗД тип2/ НЗД тип2	ИЗД тип 2/ НГТ и НГГ	НЗД тип 2/ НГТ	НЗД тип 2/ НГТ и НГГ
	гликемия на гладно	p=0,0001	p=0,0001	p=0,167	p=0,000	p=0,0001	p=0,002	p=0,020	p=0,0001	p=0,791
	гликемия при приема	p=0,0001	p=0,001	p=0,121	p=0,029	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001	p=0,066	p=0,669
	средна гликемия	p=0,0001	p= 0,0001	p=0,651	p=0,276	p=0,0001	p=0,009	p=0,0001	p= 0,0001	p=0,034
	максимална гликемия	p < 0,0001	p=0,002	p=0,593	p=0,508	p < 0,0001	p=0,001	p < 0,0001	p=0,006	p=0,018
	HGI	p < 0,0001	p=0,002	p=0,839	p=0,039	p < 0,0001	p=0,001	p=0,002	p=0,003	p=0,486
	TAG	p < 0,0001	p=0,005	p=0,405	p=0,015	p < 0,0001	p < 0,0001	p=0,004	p=0,001	p=0,831
	HbA_{1c}	p < 0,0001	p < 0,0001	p=0,077	p < 0,0001	p < 0,0001	p=0,012	p=0,009	p < 0,0001	p= 0,923
	eAVG	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,067	p < 0,0001	p < 0,0001	p=0,012	p=0,009	p < 0,0001	p=0,923

Таблица.21. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на шестиямесец

Глюкозометаболитен статус на шестия месец									
Показатели за хипергликемия		Без НГ/ ИЗД тип 2	Без НГ/ НЗД тип 2	Без НГ/ НГТ	Без НГ/ НГТ и НГГ	ИЗД тип 2/ НГТ	ИЗД тип 2/ НГТ и НГГ	Без НГ/ НГГ	ИЗД тип2/ НГГ
	гликемия на гладно	p=0,193	p=0,095	p=0,482	p=0,487	p=0,275	p=0,132	p= 0,063	p=0,286
	гликемия при приема	p= 0,0001	p=0,001	p=0,638	p=0,248	p= 0,024	p=0,080	p=0,651	p=0,242
	средна гликемия	p=0,0001	p=0,001	p=0,749	p= 0,112	p= 0,003	p=0,198	p=0,171	p= 0,424
	максимална гликемия	p=0,0001	p=0,001	p= 0,943	p= 0,115	p=0,001	p=0,496	p= 0,620	p=0,161
	HGI	p=0,0001	p=0,001	p=0,485	p=0,300	p= 0,022	p= 0,178	p= 0,354	p=0,491
	TAG	p=0,0001	p=0,001	p=0,569	p=0,317	p= 0,007	p=0,096	p=,181	p= 0,582
	HbA_{1c}	p=0,0001	p=,001	p=0,435	p=0,749	p=0,001	p=0,010	p=0,993	p=0,049
	eAVG	p=0,0001	p=0,001	p=0,404	p= 0,772	p=0,001	p=0,010	p=0,991	p=0,049

Таблица.22. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на първата година

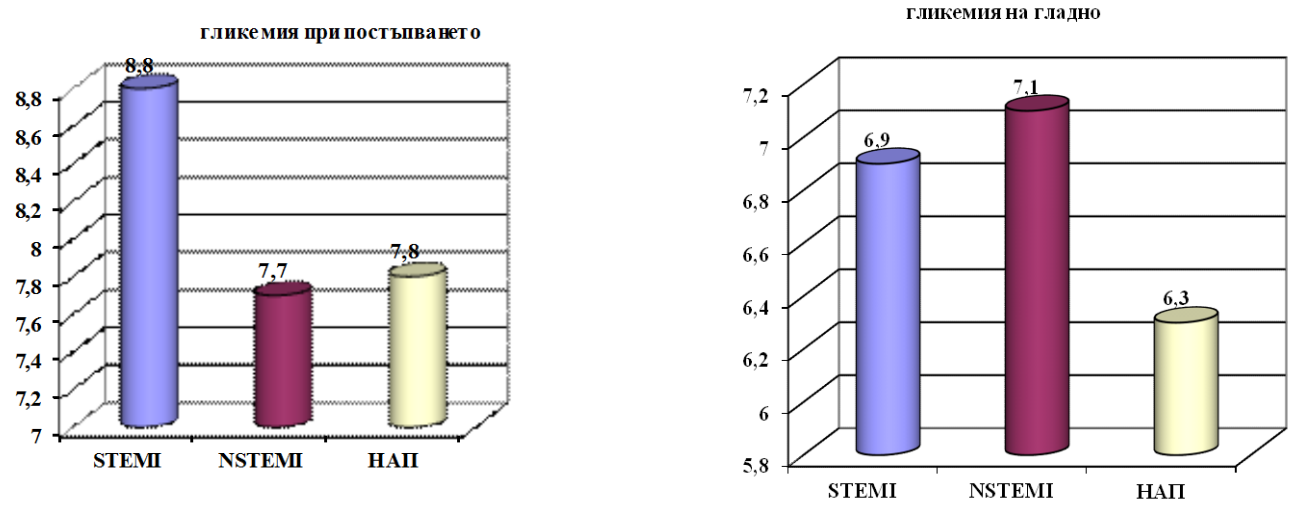
Глюкозометаболитен статус на 1-та година											
Показатели за хипер-гликемия	**Без НГ/ ИЗД тип 2**	**Без НГ/ НЗД тип2**	**Без НГ/ НГТ**	**Без НГ/ НГГ**	**Без НГ/ НГТ и НГГ**	**ИЗД тип 2/ НЗД тип2**	**ИЗД тип 2/ НГТ**	**ИЗД тип 2/ НГГ**	**НЗД тип2/ НГТ**	**НЗД тип2/ НГГ**	**ИЗД тип 2 /НГГ**
гликемия на гладно	p= ,0001	p= 0,280	p= 0,060	p=0,124	p=0,111	p=0,038	p=0,001	p=0,259	p= 0,939	p=0,825	p=0,25
гликемия при приема	p=0,0001	p=0,558	p=0,031	p=0,635	p= 0,006	p=0,125	p=0,011	p=0,040	p=0,939	p=0,792	p=0,40
средна гликемия	p=0,0001	p=0,271	p= 0,285	p=0,327	p=0,142	p=0,150	p=0,002	p=0,247	p=0,624	p=0,100	p=0,247
максимална гликемия	p=0,0001	p= 0,279	p= 0,294	p=0,167	p= 0,564	p=0,092	p=0,002	p=0,376	p=0,806	p=0,800	p= 0,376
HGI	p=00001	p=0,625	p=0,300	p=0,111	p=0,144	p=0,189	p=0,003	p=0,739	p=0,870	p=0,533	p=0,739
TAG	p=0,0001	p=0,638	p= 0,157	p=0,100	p= 0,054	p=0,184	p=0,008	p=0,860	p= 0,956	p=0,533	p=0,861
HbA_{1c}	p=0,0001	p=0,101	p=0,387	p=0,881	p= 0,080	p=0,021	p=0,0001	p=0,012	p=0,427	p=0,567	p=0,012
eAVG	p=0,0001	p= 0,098	p=0,363	p=0,861	p= 0,078	p=0,020	p=0,0001	p=0,012	p=0,427	p=0,567	p=0,01

2.2.3. Сравнение на средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП)

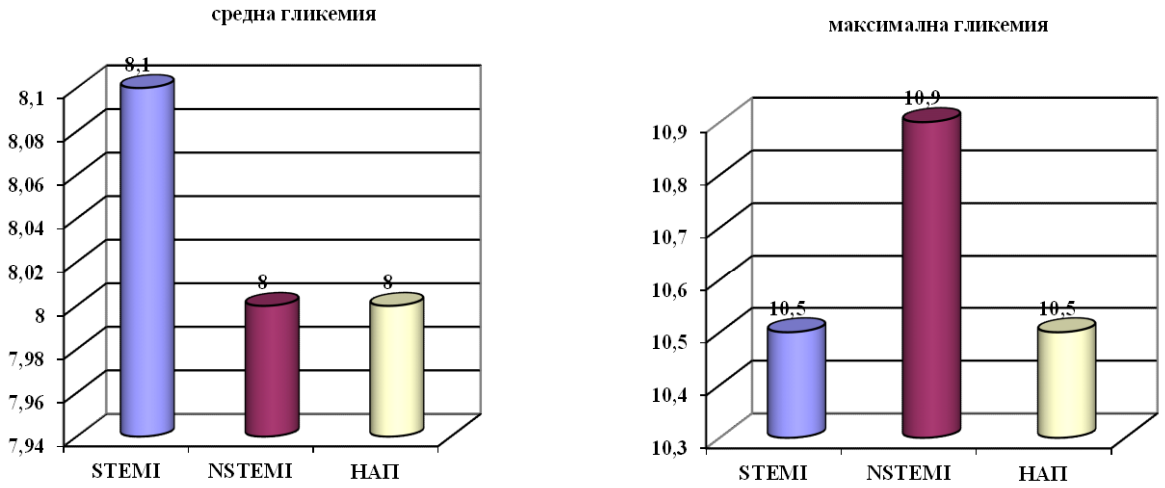
Таблица.23. показва, че съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/НАП (p=0,003) и липсва между STEMI/NSTEMI (p=0,085) и NSTEMI/НАП (p=0,834). Средните стойности на останалите хипергликемични показатели (гликемия на гладно, средната, максималната гликемия, TAG, HbA_{1c}, HGI) не се различават между отделните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП).

Таблица.23. Сравнение на средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП)

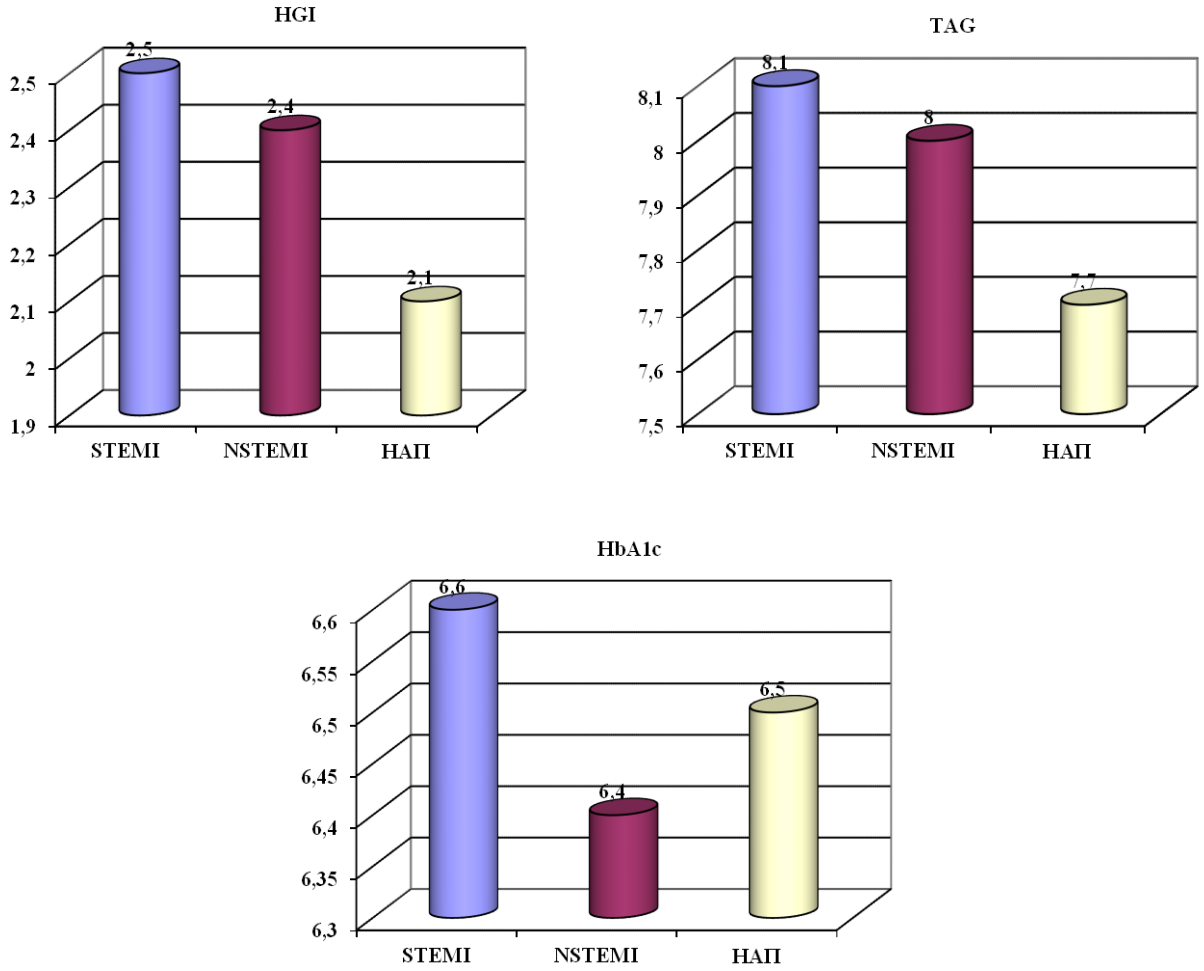
Показатели за хипергликемия		STEMI/NSTEMI/ НАП	STEMI/NSTEMI	STEMI/НАП	NSTEMI/НАП
Остра хипергликемия	Гликемия при хоспитализа цията	p=0,006	p=0,085	p=0,003	p=0,834
	Гликемия на гладно	p= 0,254	p= 0,941	p=0,489	p=0,638
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,842	p=0,677	p=0,703	p=0,640
	Максимал-на гликемия	p= 0,787	p= 0,488	p=0,761	p=0,704
	HGI	p= 0,468	p=0,908	p=0,210	p=0,660
	TAG	p=0,352	p=0,874	p=0,143	p= 0,597
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,755	p=0,486	p=0,917	p=0,470
	eAVG	p=0,759	p=0,492	p= 0,928	p=0,470



Фиг.17. Сравнение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията и гликемията на гладно между различните подгрупи пациенти с ОКС



Фиг.18. Сравнение на средните стойности на средната и максималната гликемия между различните подгрупи пациенти с ОКС



Фиг.19. Сравнение на средните стойности на HGI, TAG и HbA_{1c}, между различните подгрупи пациенти с ОКС

2.2.4. Определяне на хипергликемичните показатели като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

Таблица.24. представя резултатите от ROC анализ на хипергликемичните показтели като диагностични маркери за латентни нарушения на глюкозната обмяна. Чрез него са определени онези променливи, които стастически значимо разграничават групите Без НГ/Известен ЗД тип 2 и Без НГ/Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет, съответно на шестия месец и първата година. Всички хипергликемични индекси показват разлика между групите Без НГ/ Известен ЗД тип 2 на шестия месец и първата година (p=0,0001). Групите Без НГ/ Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет не се различават по нито един от показателите на шестия месец. На първата година посочените групи показват разлика по отношение на: гликемията на гладно (p=0,003), гликемията при приема (p=0,009) и TAG (p=0,027).

Таблица.24. Хипергликемичните показатели като диагностични маркери за латентни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

Глюкозометаболитен статус				
Показатели за хипергликемия	**Без Без НГ/ИЗД тип 2 на 6-ия месец**	**Без НГ/ НЗД тип 2, Предиабет на 6-ия месец**	**Без НГ/ИЗД тип 2 на 1-та година**	**Без НГ/ НЗД тип 2, Предиабет на 1-та година**
гликемия на гладно	p=0,0001	p=0,145	p=0,0001	p= 0,003
гликемия при приема	p=0,0001	p=0,251	p=0,0001	p= 0,009
средна гликемия	p=0,0001	p=0,122	p= 0,0001	p= 0,057
максимална гликемия	p= 0,0001	p=0,386	p= 0,0001	p= 0,089
HGI	p= 0,0001	p= 0,144	p= 0,0001	p=0,078
TAG	p= 0,0001	p=0,143	p= 0,0001	p=0,027
HbA_{1c}	p= 0,0001	p=0,499	p=0,0001	p=0,082
eAVG	p= 0,0001	p=0,467	p= 0,0001	p= 0,074

i. HbA_{1c} - диагностично значение за нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

Според стойностите на гликирания хемоглобин без нарушения на гликемията ($HbA_{1c} \leq$ 5,6%) са 52 (20%) от изследваните пациенти с ОКС. От тях само 20 (38%) остават такива след провеждане на ОГТТ при дехоспитализацията. При останалите пациенти се установяват следните нарушения: 6 (12%) са с известен ЗД тип 2, 6 (12%) са с новооткрит ЗД тип 2, 18 (35%) са с НГТ и 2 (3%) са с НГТ в съчетание с НГГ. При 92 (37%) пациенти се установява предиабет (стойности на HbA_{1c} 5,7% - 6,4%). От тях само 29 (32%) са с НГТ и 4 (4%) са с НГТ в съчетание с НГГ според ОГТТ, проведен при изписването. Останалите 29 (32%) са без нарушения на гликемията, 14 (15%) - с известен ЗД тип 2, 16 (17%) - с новооткрит ЗД тип 2. Стойности на $HbA_{1c} \geq$ 6,5 (приети като показател за диабет) се установяват при 107 (43%) пациенти. От тях само 46 (43%) са с известен ЗД тип 2 и 30 (28%) - с новооткрит ЗД тип 2. След провеждане на ОГТТ се установява предиабет – 13 (12%) с НГТ, 1(1%) с НГГ, 15 (14%) с НГТ в съчетание с НГГ и липса на нарушения на гликемията – 2 (2%).

2.3. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

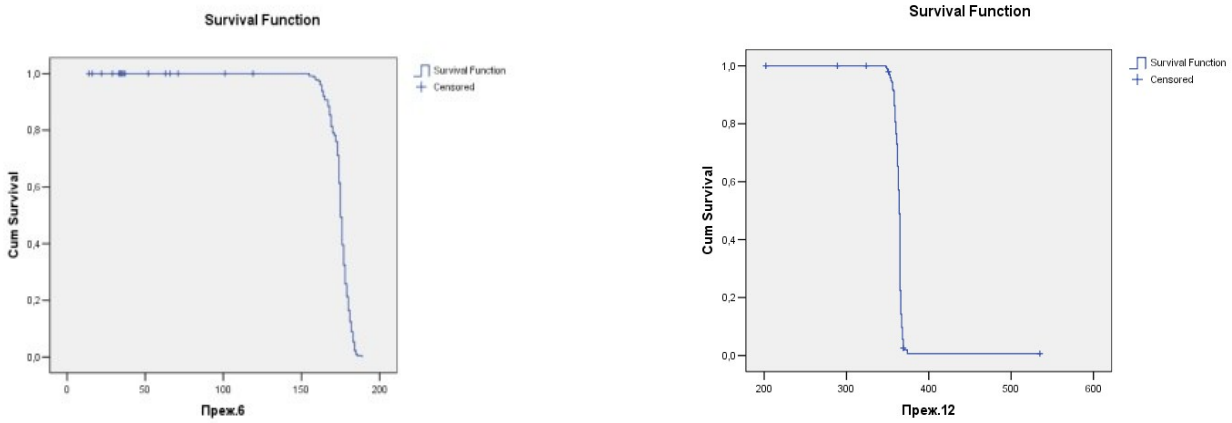
А: При общата група пациенти с ОКС

В таблица.25. е представено, че седем от двеста петдесет и пет пациенти (2,7%) са починали по време на болничния престой. Двеста четиредесет и един пациенти (94,5%) са проследени на шестия месец. Шестнадесет от тях (6,6%) са умрели и сто и девет (45,2%) са рехоспитализирани. На първата година са проследени двеста и един (78,8%) пациенти. Шест от тях (3%) са починали и 52 (25,9%) - рехоспитализирани. Резултатите показват, че показателите за остра, персистираща и хронична хиперликемия не корелират с честотата на шест-месечната рехоспитализация и с едногодишния клиничен изход (рехоспитализация или смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент). Острата хипергликемия (гликемията на гладно) корелира с вътреболничната смъртност (p=0,039). Персистиращата гликемия (HGI и TAG) е независим прогностичен маркер за шестмесечна преживяемост (HGI, p=0,024; TAG, p=0,014). Съществува тенденция персистиращата (максималната, p=0,05; средната p=0,05) и острата хипергликемия (гликемията на гладно, p=0,06) да са предиктори за шестмесечна преживяемост.

Таблица.25. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) в общата група с ОКС

Показатели за хипергликемия		Вътреболнична смъртност 7/255 (2,7%)	Шестмесечна смъртност 16/241 (6,6%)	Едно-годишна смъртност 6/201 (2,4%)	Шестмесечна рехоспитали-зация 109/241 (45,2%)	Едногодишна рехоспитализация 52/201 (25,9%)
Остра хипергликемия	Гликемия при приема	p=0,241	p=0,133	p=0,809	p= 0,555	p=0,101
	Гликемия на гладно	p=0,039	p=0,060	p=0,313	p=0,364	p=0,348
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,594	p=0,050	p=0,442	p=0,412	p=0,141
	Максимална гликемия	p=0,639	p=0,050	p=0,990	p=0,420	p=0,109
	HGI	p=0,441	p=0,024	p=0,679	p=0,501	p=0,224
	TAG	p=0,314	p=0,014	p= 0,522	p=0,326	p=0,289
Хронична хипергликемия	HbA_{1c}/eAVG	p=0,501/ 0,503	p=0,301/ 0,299	p=0,999/ 0,996	p=0,458/ 0,449	p=0.596/ 0,591

Фигура.20. представя графиките на Kaplan-Meier за шестмесечна и едногодишна преживяемост. Понеже броя на починалите е малък, то преживяемостта на живите съвпада с тази на всички хора. Медиана на 6-месечната преживяемост - 175 дни с 95% доверителен интервал (174,4 – 175,6). Медиана на 12-месечната преживяемост - 364,1 дни с 95% доверителен интервал (363,6 – 364,4).



Фиг.20. Графики на Kaplan-Meier за шестмесечна и едногодишна преживяемост

Б: При пациентите със STEMI

В таблица.26. е представено, че седем от сто и петдесетте (4,7%) пациенти с остър миокарден инфаркт със СТ елевация са починали по време на болничния престой. Сто тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец - 9 от тях (6,5%) са починали и шестдесет (43,5%) са рехоспитализирани. Сто и двадесет (80%) от пациентите са проследени в края на първата година - 3 от тях (2,5%) са починали и 30 (25%) са рехоспитазилзирани. В подгрупата със STEMI нито един от показателите за хипергликемия не показва статистически значима връзка с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (рехоспитализация или смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент).

Таблица.26. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) в подгрупата със STEMI

Показатели за хипергликемия		**Вътреболнична смъртност 7/150 (4,7%)**	**Шестмесечна смъртност 9/138 (92%)**	**Едногодишна смъртност 3/120 (2,5%)**	**Шестмесечна рехоспитали-зация 60/138 (43,5%)**	**Едногодишна рехоспитали-зация 30/120 (25%)**
Остра хипергликемия	**Гликемия при приема**	p=0,427	p=0,730	p=0,540	p=0,449 -	p=0,096
	Гликемия на гладно	p=0,549	p=0,130	p=0,520	p=0,496	p=0,250
Персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**	p=0,564	p=0,643	p=0,388	p=0,500	p=0,104
	Максимална гликемия	p=0,709	p=0,489	p=0,251	p=0,899	p=0,144
	HGI	p=0,512	p=0,379	p=0,372	p=0,888	p=0,055
	TAG	p=0,390	p=0,325	p= 0,443	p=0,501	p=0,135
Хронична хипергликемия	**HbA_{1c}** **eAVG**	p=0,499 p=0,501	p=0,785 p=0,778	p= 0,585 p= 0,600	p=0,260 p=0,250	p= 0,644 p=0,639

В: При пациентите с NSTEMI

Нито един от пациентите с остър миокарден инфаркт без СТ елевация не е починал по време на болничния престой. Двадесет и двама (95,7%) са проследени на 6-ия месец. Четирима (18%) от тях са починали и 13 (59%) са рехоспитализирани. Седемнадесет (73,9%) от пациентите са били проследени в края на първатат година. Един (5,9%) от тях е починал и четирима (23,5%) са рехоспитализирани. Нито един от показателите за хипергликемия не показва статистически значима връзка с вътреболничната, шестмесечната, едногодишната смъртност и едногодишната рехоспитализация. Показателите за персистираща (средна, p=0,037; HGI, p=0,011; TAG, p=0,019) и остра хипергликемия (гликемия на гладно, p=0,044) са асоциирани с шестмесечната рехоспитализация (Таблица.27).

Таблица.27. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) в подгрупата с NSTEMI

Показатели за хипергликемия		**Вътреболнична смъртност 0/23 (0%)**	**Шестмесечна смъртност 4/22 (18%)**	**Едногодишна смъртност 1/17 (5,9%)**	**Шестмесечна рехоспитали-зация 13/22 (59%)**	**Едногодишна рехоспитализация 4/17 (23,5%)**
Остра хипергликемия	**Гликемия при приема**		p=0,951	p=0,412	p=0,426	p=0,123
	Гликемия на гладно		p=0,170	p=0,733	p=0,044	p=0,264
Персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**		p=0,706	p=1	p=0,037	p=0,240
	Максимална гликемия		p=0,941	p=0,600	p=0,093	p=0,304
	HGI		p=0,750	p=0,857	p=0,011	p=0,312
	TAG		p=0,647	p=1	p=0,019	p=0,253
Хронична хипергликемия	**HbA_{1c}** **eAVG**		p=0,918 p=0,918	p=0,882 p=0,882	p=0,522 p=0,522	p=0,616 p=0,616

Г: При пациентите с нестабилна ангина

Нито един пациент с нестабилна ангина пекторис не е починал по време на болничния престой (Таблица.28.). Осемдесет и един (97,6%) са проследени на шестия месец. Трима (3,7%) от тях са починали и 36 (44,4%) са рехоспитализирани. Шестдесет и четири (77,1%) са проследени на 1-та година – 2 (3,1%) от тях са починали и 18 (28,1%) са рехоспитализирани. Всички показатели за хипергликемия показват статистически значима връзка с шестмесечната смъртност. Показателите за остра (гликемия на гладно, p=0,030) и персистираща хипергликемия (средна, p=0,047; TAG, p=0,045) са асоциирани с едногодишната смъртност. Установена е тенденция за такава корелация и за HGI (p=0,059) Нито един от хипергликемичните индекси не корелира с шестмесечната и едногодишната честота на рехоспитализация.

Таблица.28. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) в подгрупата с НАП

Показатели за хипергликемия		**Вътреболнична смъртност 0/82 (0%)**	**Шестмесечна смъртност 3/81 (3,7%)**	**Едногодишна смъртност 2/64 (3,1%)**	**Шестмесечна рехоспитали-зация 36/81 (44,4%)**	**Едногодишна рехоспитализация 18//64 (28,1%)**
Остра хипергликемия	**Гликемия при приема**		p=0,009	p=0,070	p=0,622	p=0,960
	Гликемия на гладно		p=0,005	p=0,030	p=0,635	p=0,459
Персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**		p=0,016	p=0,047	p=0,470	p=0,880
	Максимална гликемия		p=0,010	p=0,114	p=0,990	p=0,758
	HGI		p=0,025	p=0,059	p=0,628	p=0,765
	TAG		p=0,018	p=0,045	p=0,605	p=0,805
Хронична хипергликемия	**HbA_{1c}**		p=0,006	p=0,225	p=0,702	p=0,905

3. Възпалителни цитокини

3.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия

А: При общата група пациенти с ОКС

Таблица.29. показва връзката между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) определени 48 часа след хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра (гликемия при постъпването, гликемия на гладно), персистираща (средна, максимална, HGI, TAG) и хронична хипергликемия (HBA_{1c}, eAVG) при общата група пациенти с ОКС. Налице е връзка единствено между hsCRP при хоспитализацията и индексите за остра (гликемия при постъпването, p=0,007; гликемия на гладно, p=0,006), персистираща (HGI, p=0,004; TAG, p=0,005) и хронична хипергликемия (HBA_{1c}/eAVG, p=0,008). Останалите възпалителни цитокини, определени при хоспитализацията (TNF-α и MMP-9) и на шестия месец (hsCRP, TNF-α, MMP-9) не показват връзка с нито един от показателите за хипергликемия.

Таблица.29. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия в общата група ОКС

Показатели за хипергликемия		**hsCRP при постъпването**	**TNF-alpha при постъпването**	**MMP-9 при постъпването**	**hsCRP на 6-ия месец**	**TNF-alpha на 6-ия месец**	**MMP-9 на 6-ия месец**
Показатели за остра хипергликемия	**Гликемия при постъпването**	p=0,007	p=0,518	p=0,108	p=0,979	p=0,371	p=0,057
	Гликемия на гладно	p=0,006	p=0,198	p=0,170	p=0,631	p=0,466	p=0,420
Показатели за персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**	p=0,051	p=0,708	p=0,161	p=0,225	p=0,174	p=0,971
	Максимална гликемия	p=0,309	p=0,898	p=0,273	p=0,451	p=0,185	p=0,759
	HGI	p=0,004	p=0,287	p=0,376	p=0,576	p=0,731	p=0,579
	TAG	p=0,005	p=0,256	p=0,334	p=0,782	p=0,645	p=0,536
Показатели за хронична хипергликемия	**HbA_{1c}**	p=0,008	p=0,666	p=0,479	p=0,054	p=0,141	p=0,997
	eAG	p=0,008	p=0,666	p=0,479	p=0,054	p= 0,141	p=0,997

Б: При пациентите със STEMI

В таблица.30. е представена връзката между възпалителните цитокини и хипергликемичните индекси в подгрупата със STEMI. Налице е връзка единствено между hsCRP при хоспитализацията и индексите за остра (гликемия на гладно, p=0,006) и хронична хипергликемия (HBA_{1c}/eAVG, p=0,001). hsCRP на шестия месец е свързан с показателите за персистираща (средна гликемия, p=0,046) и хронична хипергликемия (HBA_{1c}/eAVG, p=0,009). Останалите възпалителни цитокини, определени при хоспитализацията (TNF-α и MMP-9) и на шестия месец (TNF-α, MMP-9), не показват зависимост с нито един от индексите за хипергликемия.

Таблица.30. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия в подгрупата със STEMI

Показатели за хипергликемия		**hsCRP при постъпването**	**TNF-alpha при постъпването**	**MMP-9 при постъпването**	**hsCRP на 6-ия месец**	**TNF-alpha на 6-ия месец**	**MMP-9 на 6-ия месец**
Показатели за остра хипергликемия	**Гликемия при постъпването**	p=0,231	p=0,387	p=0,210	p=0,678	p=0,497	p=0,518
	Гликемия на гладно	p=0,006 r=0,353	p=0,234	p=0,112	p=0,666	p=0,475	p=0,220
Показатели за персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**	p=0,091	p=0,323	p=0,155	p=0,046 r=0,293	p=0,226	p=0,284
	Максимална гликемия	p=0,451	p=0,187	p=0,353	p=0,117	p=0,315	p=0,202
	HGI	p=0,162	p=0,715	p=0,443	p=0,373	p=0,799	p=0,685
	TAG	p=0,100	p=0,814	p=0,355	p=0,486	p=0,716	p=0,574
Показатели за хронична хипергликемия	**HbA_{1c}**	p=0,001 r=0,362	p=0,945	p=0,572	p=0,009 r=0,372	p=0,468	p=0,835
	eAG	p=0,001 r=0,362	p=0,963	p=0,572	p=0,009 r=0,374	p=0,463	p=0,835

В: При пациентите с NSTEMI

Таблица.31. показва връзката между възпалителните цитокини и хипергликемичните индекси в подгрупата с NSTEMI. Налице е връзка единствено между MMP-9 при хоспитализацията (p=0,020) и на шестия месец (p=0,0001) с гликемията на гладно. Останалите възпалителни цитокини (TNF-α и hsCRP), определени при хоспитализацията и на шестия месец, не показват зависимост с нито един от показателите за хипергликемия.

Таблица.31. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия в подгрупата с NSTEMI

Показатели за хипергликемия		hsCRP при постъпването	TNF-alpha при постъпването	MMP-9 при постъпването	hsCRP на 6-ия месец	TNF-alpha на 6-ия месец	MMP-9 на 6-ия месец
Показатели за остра хипергликемия	Гликемия при приема	p=0,555	p=0,568	p=0,336	p=0,788	p=0,683	p=0,019
	Гликемия на гладно	p=0,868	p=0,553	p=0,020 r=0,883	p=0,089	p=0,738	p=0,0001 r=1,00
Показатели за персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,556	p=0,693	p=0,651	p=0,939	p=0,865	p=0,397
	Максимална гликемия	p=,602	p=0,713	p=0,336	p=0,848	p=0,847	p=0,084
	HGI	p=0,213	p=0,699	p=0,472	p=0,913	p=0,888	p=0,,285
	TAG	p=0,200	p=0,799	p=0,603	p=0,535	p=0,932	p=0,208
Показатели за хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,318	p= 0,102	p = 0,802	p= 0,289	p=0,797	p=0,870
	eAG	p=0,318	p= 0,102	p = 0,802	p=0,289	p=0,797	p=0,870

Г: При пациентите с нестабилна ангина

Таблица.32. показва връзката между възпалителните цитокини и хипергликемичните индекси в подгрупата с нестабилна ангина. Възпалителните цитокини (TNF-α, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец, не показват зависимост с нито един от показателите за хипергликемия.

Таблица.32. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия в подгрупата с нестабилна ангина

Показатели за хипергликемия		hsCRP при постъпването	TNF-alpha при постъпването	MMP-9 при постъпването	hsCRP на 6-ия месец	TNF-alpha на 6-ия месец	MMP-9 на 6-ия месец
Показатели за остра хипергликемия	Гликемия при постъпването	p=0,056	p=0,071	p=0,829	p=0,668	p=0,675	p=0,679
	Гликемия на гладно	p=0,848	p=0,089	p=0,832	p=0,569	p=0,555	p=0,456
Показатели за персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p=0,639	p=0,242	p=0,677	p=0,981	p=0,491	p=0,887
	Максимална гликемия	p=0,885	p=0,404	p=0,777	p=0,405	p=0,730	p=0,697
	HGI	p=0,089	p=0,361	p=0,976	p=0,683	p=0,723	p=0,906
	TAG	p=0,163	p=0,438	p=0,883	p=0,605	p=0,690	p=0,635
Показатели за хронична хипергликемия	HbA_{1c}	p=0,971	p=0,686	p=0,794	p=0,169	p=0,082	p=0,614
	eAG	p=0,971	p=0,686	p=0,794	p=0,169	p=0,082	p=0,614

3.2. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на CPK, CPK-MB, тропонин T)

А: При общата група пациенти с ОКС

Таблица.33. показва, че hsCRP при хоспитализацията корелира с максималните стойности на тропонин T, CPK, CPK-MB (p=0,0001) и с фракцията на изтласкване (EF%) (p=0,0001). Не е открита статистически значима зависимост между MMP-9 и TNF-alpha при постъпването с нито един от изследваните клинични параметри.

Таблица.33. Корелация между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) в общата група пациенти с ОКС

Възпалителни цитокини	ФИ %	Тропонин Т	CPK	CPK-MB
hsCRP при постъпването	p=0,0001 r=0,379	p=0,0001 r=0,453	p=0,0001 r=0,335	p=0,0001 r=0,339
TNF-alpha при постъпването	p=0,545	p=0,175	p=0,097	p=0,160
MMP9 при постъпването	p=0,08	p=0,225	p=0,118	p=0,271

Б: При пациентите със STEMI

hsCRP при хоспитализацията корелира с тропонин Т (p=0,011) и с фракцията на изтласкване (ФИ%) (p=0,002). MMP-9 при постъпването корелира единствено с най-специфичния маркер за миокардна некроза – тропонин Т (p=0,019). TNF-alpha при хоспитализацията не показва статистически значима зависимост с маркерите за миокардна некроза и левокамерната функция (Таблица.34.).

Таблица.34. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) в подгрупата със STEMI

Възпалителни цитокини	ФИ %	Тропонин Т	CPK	CPK-MB
hsCRP при постъпването	p=0,002 r=0,342	p=0,011 r=0,289	p=0,087	p=0,249
TNF-alpha при постъпването	p=0,217	p=0,870	p=0,418	p=0,401
MMP-9 при постъпването	p=0,069	p=0,019 r=0,275	p=0,060	p=0,114

В: При пациентите с NSTEMI

Таблица.35. показва, че hsCRP при хоспитализацията е свързан с тропонин Т (p=0,013), а TNF-alpha с левокамерната систолна функция (p=0,037). MMP-9 при постъпването не корелира с нито един от изследваните клинични параметри.

Таблица.35. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) в подгрупата с NSTEMI

Възпалителни цитокини	ФИ %	Тропонин Т	CPK	CPK-MB
hsCRP при постъпването	p=0,578	p=0,013 r=0,745	p=0,260	p=0,065
TNF-alpha при постъпването	p=0,037 r=0,738	p=0,955	p=0,260	p=0,865
MMP9 при постъпването	p=1	p=0,467	p=0,627	p=0,273

Г: При пациентите с нестабилна ангина

При пациентите с нестабилна ангина hsCRP при хоспитализацията корелира само с максималните стойности на тропонин Т (p=0,001) и CPK-MB (p=0,015). MMP-9 и TNF-alpha при постъпването не показват статистически значима връзка с маркерите за миокардна некроза и левокамерната функция (Таблица.36.).

Таблица.36. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – за левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) в подгрупата с нестабилна ангина

Възпалителни цитокини	ФИ %	Тропонин Т	CPK	CPK-MB
hsCRP при постъпването	p=0,052	p=0,001 r=0,581	p=0,079	p=0,015 r=0,434
TNF-alpha при постъпването	p=0,301	p=0,916	p=0,935	p=0,331
MMP-9 при постъпването	p=0,513	p=0,952	p=0,255	p=0,412

Д: При различните по отношение на глюкозометаболитния статус групи пациенти с ОКС.

Не се установява връзка на TNF-α с фракцията на изтласкване или с ензимите за миокардна некроза. За разлика от него, независимо от глюкозния метаболитен статус, hsCRP при хоспитализацията корелира с левокамерната систолна функция и с максималните CPK, CPK-MB и тропонина Същата връзка е открита както при пациенти без нарушения на гликемията, така и при тези с известен захарен диабет (Таблица.37.)

Таблица.37. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – за левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т) в различните групи пациенти по отношение на глюкозометаболитния статус

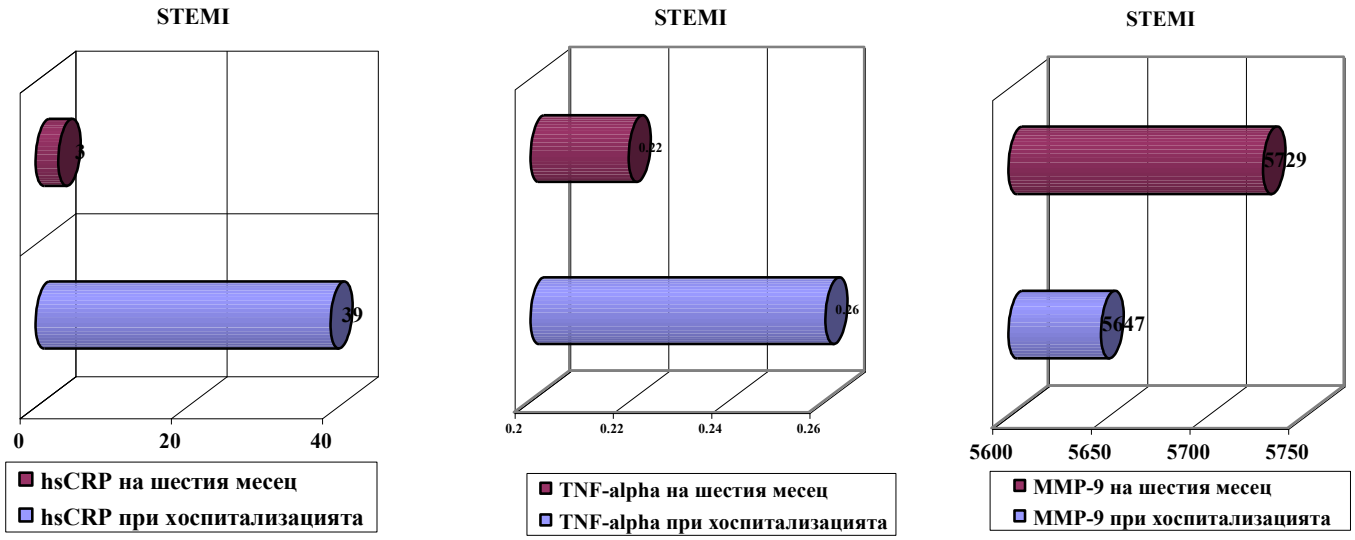
Възпалителни цитокини		**ФИ%**	**Макс. CPK-MB**	**Макс. Тропонин-Т**
Всички пациенти с ОКС	**TNF-α**	p=0,300	p=0,.977	p=0,483
	hsCRP	p=0,001 r=0,331	p=0,0001 r=0,358	p=0,0001 r=0,473
Пациенти с ОКС без нарушения в глюкозната обмяна	**TNF-α**	p=0,700	p=0,515	p=0,893
	hsCRP	p=0,003 r=0,607	p=0,019 r=0,495	p=0,010 r=0,538
Пациенти с ОКС и известен захарен диабет	**TNF-α**	p=0,916	p=0,165	p=0,966
	hsCRP	p=0,02 r=0,483	p=0,096	p=0,014 r=0,503
Пациенти с ОКС и новооткрит захарен диабет	**TNF-α**	p=0,207	p=0,712	p=0,735
	hsCRP	p=0,909	p=0,319	p=0,328
Пациенти с ОКС и новооткрит нарушен глюкозен толеранс	**TNF-α**	p=0,955	p=0,512	p= 0,085
	hsCRP	p=0,527	p=0,290	p=0,004 r=0,510

3.3. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС

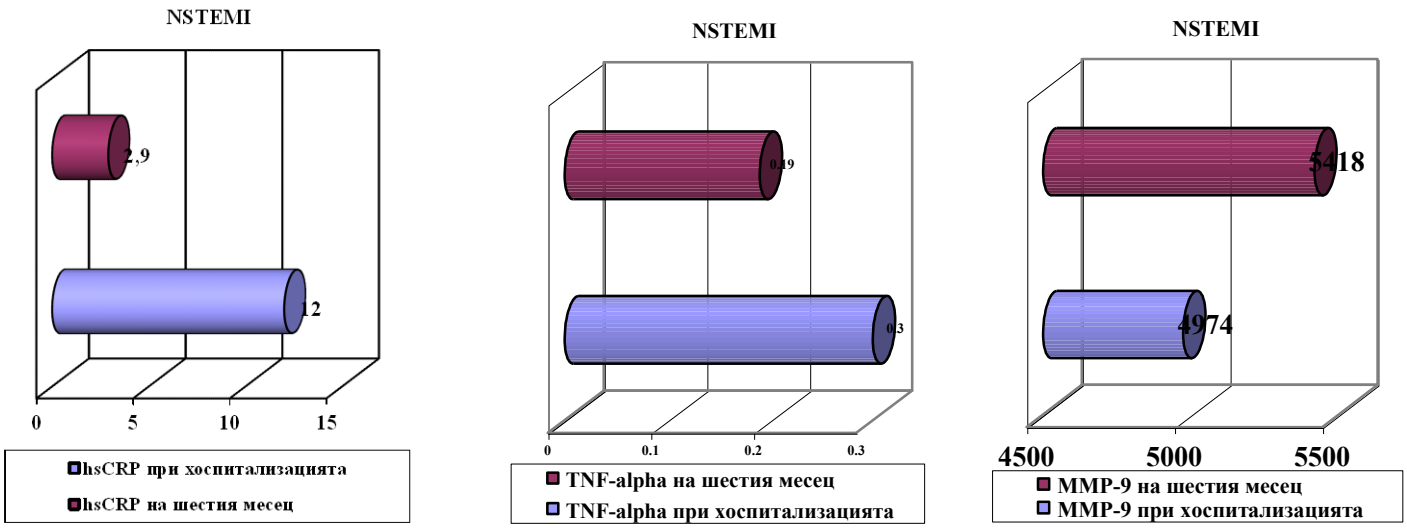
Таблица.38.1. представя сравняването между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС. Установена е статистически значима разлика за hsCRP при постъпването и шестия месец в трите подгрупи пациенти с ОКС (STEMI, p=0,0001; NSTEMI, p=0,016; нестабилна ангина, p=0,0001) (Фиг.21., 22., 23.). Такава е открита и за TNF-alpha в две подгрупи ОКС – STEMI (p=0,008) (Фиг.21.) и нестабилна ангина (p=0,0001) (Фиг.23.). Не е открита статистически значима разлика между стойностите на MMP-9, определени при постъпването и на шестия месец в нито една от подгрупите ОКС (Фиг.21., 22., 23.).

Таблица.38.1. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС

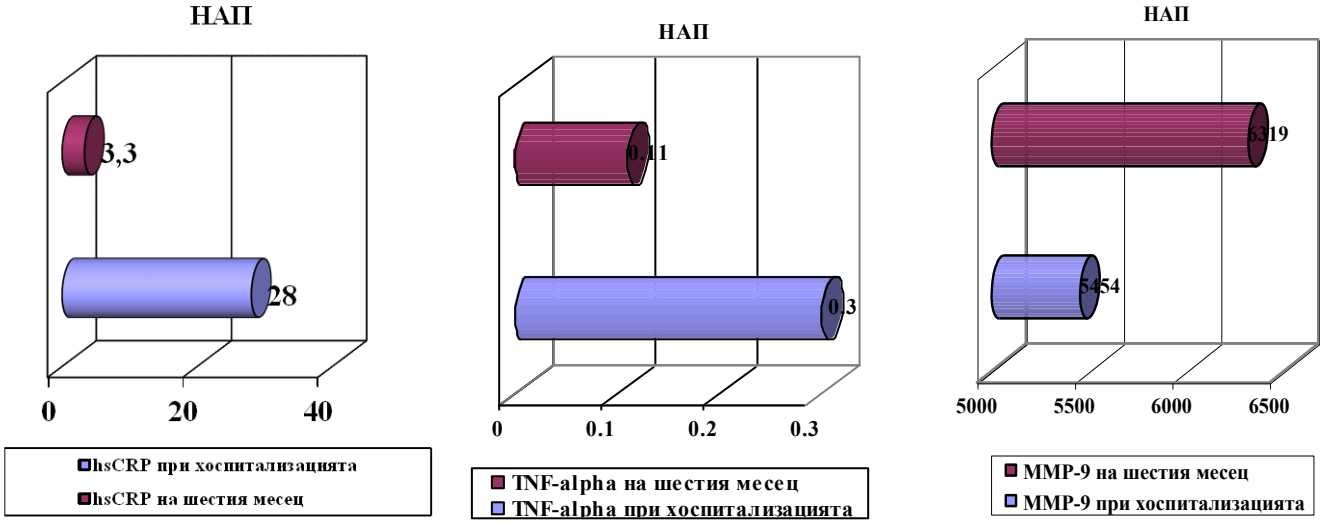
Средни стойности на възпалителните цитокини	Пациенти с STEMI	Пациенти с NSTEMI	Пациенти с нестабилна ангина
hsCRP при постъпването/hsCRP на 6-ия месец	p=0,0001	p= 0,016	p=0,0001
TNF-alpha при постъпването/ TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,008	p=0,578	p=0,0001
MMP-9 при постъпването/ MMP-9 на 6-ия месец	p= 0,831	p=0,440	p=0,175



Фиг.21. Сравнение между средните стойности на hsCRP, TNF-αlpha, MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата със STEMI



Фиг.22. Сравнение между средните стойности на hsCRP, TNF-αlpha, MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата с NSTEMI



Фиг.23. Сравнение между средните стойности на hsCRP, TNF-αlpha, MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата с НАП

Таблица.38.2. показва, че средните стойности на плазмените нива на hsCRP при хоспитализацията са по-високи от тези на шестия месец с изключение на един пациент със STEMI, при който те са равни. Подобна зависимост (TNF-alpha при постъпването>TNF-alpha на 6-ия месец) е налице при повечето пациенти - 30 (61%) със STEMI, 17 (85%) с нестабилна ангина и 3 (42,9%) с NSTEMI).

Таблица.38.2. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец в различните подгрупи пациенти с ОКС

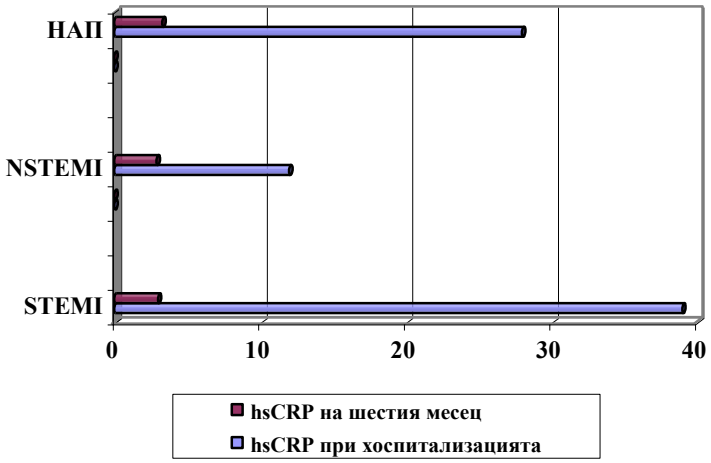
Средни стойности на възпалителните цитокини	Пациенти с STEMI	Пациенти с NSTEMI	Пациенти с нестабилна ангина
hsCRP при постъпването>hsCRP на 6-ия месец	46 (98%)	7 (100%)	17 (100%)
hsCRP при постъпването<hsCRP на 6-ия месец	0	0	0
hsCRP при постъпването=hsCRP на 6-ия месец	1 (2%)	0	0
TNF-alpha при постъпването> TNF-alpha на 6-ия месец	30 (61%)	3 (42,9%)	17 (85%)
TNF-alpha при постъпването< TNF-alpha на 6-ия месец	19 (39%)	4 (57,1%)	3 (15%)
TNF-alpha при постъпването= TNF-alpha на 6-ия месец	0	0	0

3.4. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец

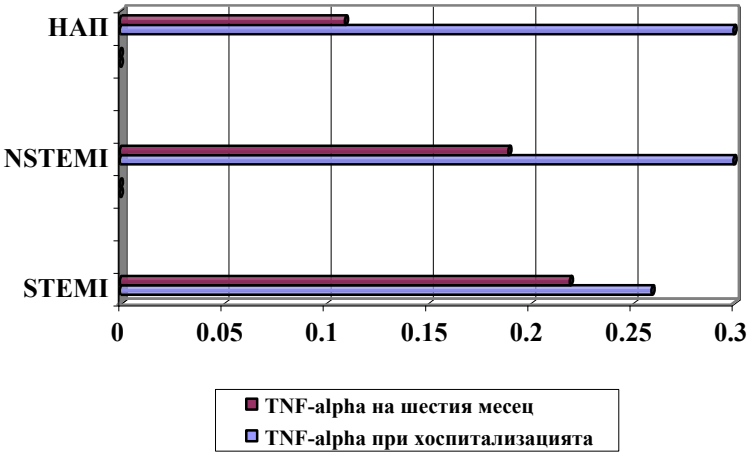
Таблица.39. представя сравняването между отделните подгрупи пациенти с ОКС по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец. Резултатите показват, че между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на hsCRP при постъпването (p=0,004) (Фиг.24.). Тя е по-голяма между пациентите със STEMI/NSTEMI (p=0,005) в сравнение с тази между STEMI/НАП (p=0,035). Средните стойности на TNF-alpha и MMP-9 не показват значима разлика между подгрупите за ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) (Фиг.25., 26.).

Таблица.39. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP9), определени при хоспитализацията и на шестия месец

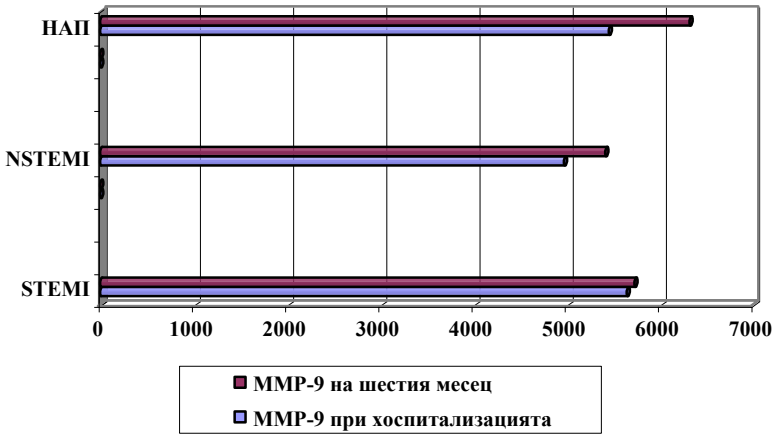
Възпалителни цитокини	STEMI/NSTEMI/ НАП	STEMI/NSTEMI	STEMI/ НАП	NSTEMI/ НАП
hsCRP при постъпването	p=0,004	p=0,005	p=0,035	p=0,180
hsCRP на 6-ия месец	p=0,392	-	-	-
TNF-alpha при постъпването	p=0,063	-	-	-
TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,527	-	-	-
MMP9 при постъпването	p=0,736	-	-	-
MMP9 на 6-ия месец	p=0,524	-	-	-



Фиг.24. Сравнение между различните подгрупи ОКС по отношение на средните стойности на hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец



Фиг.25. Сравнение между различните подгрупи ОКС по отношение на средните стойности наTNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец



Фиг.26. Сравнение между различните подгрупи ОКС по отношение на средните стойности на MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец

3.5. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с глюкозометаболитния статус при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

Не е установена статистически значима корелация между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при хоспитализацията, на шестия месец и първата година. Тази зависимост е установена както в общата група пациенти с ОКС (Таблица.40.), така и в отделните подгрупи – STEMI, NSTEMI, нестабилна ангина (Таблица.41., 42., 43.).

Таблица.40. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в общата група пациенти с ОКС

Възпалителни цитокини	Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 6-ия месец	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 1-та година
hsCRP при постъпването	p=0,176	p=0,336	p=0,268
hsCRP на 6-ия месец	p=0,758	p=0,637	p=0,329
TNF-alpha при постъпването	p=0,254	p=0,674	p=0,532
TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,816	p=0,808	p=0,145
MMP-9 при постъпването	p=0,886	p=0,670	p=0,794
MMP-9 на 6-ия месец	p=0,602	p=0,200	p=0,437

Таблица.41. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в подгрупата със STEMI

Възпалителни цитокини	Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 6-ия месец	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 1-та година
hsCRP при постъпването	p=0,099	p=0,031	p=0,173
hsCRP на 6-ия месец	p=0,876	p=0,822	p=0,152
TNF-alpha при постъпването	p=0,704	p=0,646	p=0,822
TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,621	p=0,774	p=0,881
MMP-9 при постъпването	p=0,800	p=0,497	p=0,721
MMP-9 на 6-ия месец	p=0,658	p=0,765	p=0,609

Таблица.42. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в подгрупата с NSTEMI

Възпалителни цитокини	Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 6-ия месец	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 1-та година
hsCRP при постъпването	p=0,962	p=0,997	p=1
hsCRP на 6-ия месец	p=0,621	p=0,963	p=0,667
TNF-alpha при постъпването	p=0,692	p=0,860	p=1
TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,851	p=0,873	p=1
MMP9 при постъпването	p=0,787	p=0,774	p=1
MMP9 на 6-ия месец	p=0,375	p=0,355	p=1

Таблица.43. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в подгрупата с нестабилна ангина

Възпалителни цитокини	Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 6-ия месец	Диагноза за глюкозен метаболизъм на 1-та година
hsCRP при постъпването	p=0,804	p=0,864	p=0,094
hsCRP на 6-ия месец	p=0,770	p=0,982	p=0,851
TNF-alpha при постъпването	p=0,240	p=0,555	p=0,902
TNF-alpha на 6-ия месец	p=0,528	p=0,883	p=0,953
MMP-9 при постъпването	p=0,983	p=0,694	p=0,238
MMP-9 на 6-ия месец	p=0,877	p=0,095	p=0,537

3.6. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

А: При общата група пациенти с ОКС

Седем от двеста петдесет и пет пациенти (2,7%) са починали по време на болничния престой. Двеста четиредесет и един пациенти (94,5%) са проследени на 6-ия месец. Шестнадесет от тях (6,3%) са умрели и сто и девет (42,7%) са рехоспитализирани. Двеста и един от двеста петдесет и пет пациенти (78,8%) са проследени на първата година. Шест от тях (2,4%) са починали и 52 (20,4%) са рехоспитализирани. Установена е връзка само между hsCRP при постъпването и вътреболничната (p=0,016) и шестмесечната смъртност (p=0,027). Останалите възпалителни биомаркери (TNF-α, MMP-9 при хоспитализацията и hsCRP, TNF-

alpha, MMP-9 на шестия месец) не корелират с шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) (Таблица.44.).

Таблица.44. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Възпалителни цитокини	Вътреболнична смъртност 7/255 (2,7%)	Шестмесечна смъртност 16/241 (6,6%)	Едногодишна смъртност 6/201 (2,4%)	Шестмесечна рехоспитали-зация 109/241 (45,2%)	Едногодишна рехоспитализация 52/201 (25,9%)
hsCRP при постъпването	p=0,016	p=0,027	p=0,242	p=0,838	p=0,202
hsCRP на 6-ия месец			p=0,957	p=0,817	p=0,622
TNF-alpha при постъпването	p=0,651	p=0,830	p=0,109	p=0,336	p=0,161
TNF-alpha на 6-ия месец		p=0,322	p=0,746	p=0,890	p=0,557
MMP-9 при постъпването	p=0,10	p=0,436	p=0,329	p=0,356	p=0,627
MMP-9 на 6-ия месец			p=0,540	p=0,276	p=0,878

**** Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява извършването на статистика***

Б: При пациентите със STEMI

В таблица.45. е представено, че седем от сто и петдесет (4,7%) от пациентите със STEMI са починали по време на болничния престой. Сто тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец. Девет от тях (6,5%) са починали и шестдесет (43,5%) са рехоспитализирани. Сто и двадесет (80%) от пациентите със STEMI са проследени на първата година. Трима от тях (2,5%) са починали и 30 (25%) са рехоспитазилзирани. hsCRP и MMP-9 при хоспитализацията корелират с вътреболничната смъртност (p=0,032/0,007). Останалите възпалителни цитокини (TNF-alpha при хоспитализацията и TNF-alpha, hsCRP, MMP-9 на шестия месец) не показват връзка с краткосрочната и дългосрочната прогноза.

Таблица.45. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в подгрупата със STEMI

Възпалителни цитокини	Вътреболнична смъртност 7/150 (4,7%)	Шестмесечна смъртност 9/138 (92%)	Едногодишна смъртност 3/120 (2,5%)	Шестмесечна рехоспитали-зация 60/138 (43,5%)	Едногодишна рехоспитали-зация 30/120 (25%)
hsCRP при постъпването	p=0,032	p=0,061	p=0,182	p=0,968	p=0,490
hsCRP на 6-ия месец				p=0,383	p=0,750
TNF-alpha при постъпването	p=0,420	p=0,563	p=0,194	p=0,697	p=0,176
TNF-alpha на 6-ия месец		p=0,498		p=0,472	p=0,179
MMP-9 при постъпването	p=0,007	p=0,811	p=0,656	p=0,819	p=0,800
MMP-9 на 6-ия месец			p=0,595	p=0,546	p=0,780

**** Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява извършването на статистика***

В: При пациентите с NSTEMI

Нито един от пациентите с ОМИ без ST елевация не е починал по време на болничния престой. Двадесет и двама (95,7%) са проследени на шестия месец. Четирима (18%) от тях са починали и 13 (59%) са рехоспитализирани. Седемнадесет (73,9%) от пациентите с NSTEMI са проследени в края на първата година. Един (5,9%) от тях е починал и четирима (23,5%) са рехоспитализирани. Нито един от възпалителните цитокини не показва статистически значима връзка с краткосрочната и дългосрочната прогноза (Таблица.46.).

Таблица.46. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в подгрупата с NSTEMI

Възпалителни цитокини	Вътреболнична смъртност 0/23 (0%)	Шестмесечна смъртност 4/22 (18%)	Едногодишна смъртност 1/17 (5,9%)	Шестмесечна рехоспитализация 13/22 (59%)	Едногодишна рехоспитализация 4/17 (23,5%)
hsCRP при постъпването		p=0,800	p=1	p=0,517	p=0,889
hsCRP на 6-ия месец		p=1	p=0,857	p=0,114	
TNF-alpha при постъпването		p=0,500	p=1	p=0,750	p=0,095
TNF-alpha на 6-ия месец		p=0,889	p=0,889	p=0,262	p=0,750
MMP9 при постъпването		p=0,830	p=0,362	p=0,183	p=0,889
MMP9 на 6-ия месец		p=0,857	p=0,330	p=0,533	p=0,400

Г: При пациентите с нестабилна ангина

Нито един пациент с нестабилна ангина пекторис не е починал по време на болничния престой. Осемдесет и един (97,6%) са проследени на шестия месец. Трима (3,7%) от тях са починали и 36 (44,4%) са рехоспитализирани. Шестдесет и четири (77,1%) са проследени на първата година. Двама (3,1%) от тях са починали и 18 (28,1%) са рехоспитализирани. TNF-alpha при хоспитализацията корелира с шестмесечната рехоспитализация (p=0,040), а hsCRP на шестия месец показва тенденция за такава (p=0,055). Нито един от възпалителните цитокини не показва статистически значима връзка с едногодишната рехоспитализация и вътреболничната, шестмесечната и едногодишната смъртност (Таблица.47.).

Таблица.47. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шест-месечната и едно-годишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в подгрупата с НАП

Възпалителни цитокини	Вътреболнична смъртност 0/82 (0%)	Шестмесечна смъртност 3/81 (3,7%)	Едногодишна смъртност * 2/64 (3,1%)	Шестмесечна рехоспитали-зация 36/81 (44,4%)	Едногодишна рехоспитализация 18//64 (28,1%)
hsCRP при постъпването		p=0,139		p=0,432	p=0,526
hsCRP на 6-ия месец		p=0,554		p=0,055	p=0,827
TNF-alpha при постъпването		p=0,387		p=0,040	p=0,574
TNF-alpha на 6-ия месец		p=0,900		p=0,541	p=0,538
MMP-9 при постъпването		p=0,507		p=0,642	p=0,244
MMP-9 на 6-ия месец				p=0,364	p=0,222

**** Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява извършването на статистика***

4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Седем от двеста петдесет и пет пациенти (2,7%) са починали по време на болничния престой. Двеста четиредесет и един пациент (94,5%) са проследени на шестия месец. Шестнадесет от тях (6,3%) са умрели и сто и девет (42,7%) са рехоспитализирани. Двеста и един от двеста петдесет и пет пациенти (78,8%) са проследени на първата година. Шест от тях (2,4%) са починали и 52 (20,4%) са рехоспитализирани.

Резултатите показват, че острата хипергликемия (гликемията на гладно) корелира с вътреболничната смъртност (p=0,039). Индексите за персистираща хипергликемия (HGI и TAG) са независми прогностични маркери за шестмесечна смъртност (HGI, p=0,024; TAG, p=0,014). Съществува тенденция острата (гликемията на гладно, p=0,06) и персистиращата (максималната, средната, p=0,05) хипергликемия да са предиктори за шестмесечна смъртност.

От друга страна, налице е връзка само между hsCRP при хоспитализацията и вътреболничната (p=0,016) и шестмесечната смъртност (p=0,027). Останалите възпалителни биомаркери (TNF-α, MMP-9 при хоспитализацията и hsCRP, TNF-alpha, MMP-9 на шестия месец) не корелират с шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) (Таблица.44.)

Острата хипергликемия (гликемията на гладно, p=0,039) е по-слаб предиктор за вътреболнична смъртност в сравнение с hsCRP при хоспитализацията (p=0,016). Обратно, персистиращата хипергликемия (HGI и TAG) е по-силен независм прогностичен маркер за шестмесечна смъртност (HGI, p=0,024; TAG, p=0,014) от hsCRP при хоспитализацията (p=0,027). TAG е с най-голяма предиктивна стойност за шестмесечната смъртност (Таблица.48).

Таблица. 48. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Показатели за хипергликемия и възпалителни цитокини		Вътреболнична смъртност 7/255 (2,7%)	Шестмесечна смъртност 16/241 (6,6%)	Едно-годишна смъртност 6/201 (2,4%)	Шестмесечна рехоспитали-зация 109/241 (45,2%)	Едногодишна рехоспитализация 52/201 (25,9%)
Остра хипергликемия	**Гликемия при приема**	p=0,241	p=0,133	p=0,809	p=0,555	p=0,101
	Гликемия на гладно	p=0,039	p=0,060	p=0,313	p= 0,364	p=0,348
Персистираща хипергликемия	**Средна гликемия**	p=0,594	p=0,050	p=0,442	p=0,412	p=0,141
	Максимална гликемия	p=0,639	p=0,050	p=0,990	p=0,420	p=0,109
	HGI	p=0,441	p=0,024	p=0,679	p=0,501	p=0,224
	TAG	p=0,314	p=0,014	p=0,522	p= 0,326	p=0,289
Хронична хипергликемия	**HbA_{1c}/eAVG**	p=0,501/ 0,503	p=0,301/ 0,299	p=0,999/ 0,996	p=0,458/ 0,449	p=0.596/ 0,591
Възпалителни цитокини	**hsCRP при хоспитализацията**	p=0,016	p=0,027	p=0,242	p=0,838	p=0,202
	TNF-alpha при хоспитализацията	p=0,651	p=0,830	p=0,109	p=0,336	p=0,161
	MMP-9 при хоспитализацията	p=0,10	p=0,436	p=0,329	p=0,356	p=0,627

5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

Таблица.49. представя проследяването (подобрение, влошаване, без изменение) на глюкозната обмяна на шестия и дванандестия месец в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС. Използван е Chi-Square Tests за установяване на статистически значима разлика по отношение на тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза. Поради липса на информация за глюкозометаболитния статус на починалите пациенти, непараметричният метод ($^{*}\chi^2$) е изпълнен единствено по отношение на честотата на шестмесечна и едногодишна рехоспитализация. Важно е да се отбележи, че получените резултати в отделните подгрупи пациенти с ОКС не са достатъчно надеждни по отношение на тяхната статистическа значимост, тъй като проследените пациенти са малко.

Таблица.49. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

	На шестия месец			*На първата година*		
	Подобрение	**Влошаване**	**Без изменение**	**Подобрение**	**Влошаване**	**Без Изменение**
STEMI	17	3	41 * p=**0,012**	20	8	54 * p=**0,928**
NSTEMI	3	1	5 * p=**1,000**	3	–	8 * p=**1,000**
НАП	8	4	18 * p=**0,050**	16	6	30 * p=**0,639**
Обща група пациенти с ОКС	28	8	64 * p=**0,014**	39	14	92 * p=**1,000**

Подобрение:

НГГ ➡ Без нарушения на гликемията
НГТ ➡ Без нарушения на гликемията/НГГ
НГТ в съчетание с НГГ ➡ Без нарушения на гликемията/ НГГ/НГТ
Новооткрит захарен диабет ➡ Без нарушения на гликемията /НГТ/НГГ/НГТ в съчетание с НГГ

Влошаване:

Без нарушения на гликемията ➡НГТ/НГГ/НГТ в съчетание с НГГ/ Новооткрит захарен диабет
НГГ ➡НГТ/ НГТ в съчетание с НГГ/ Новооткрит захарен диабет
НГТ ➡НГТ в съчетание с НГГ/ Новооткрит захарен диабет

VI. Обсъждане

Острите коронарни синдроми (ОКС) често провокират изявата на недиагностицирано до момента, латентно протичащо нарушение на глюкозния метаболизъм (ГМ), дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема [12, 18, 27, 105, 194]. Налице са данни, че хипергликемията при хоспитализацията и по време на болничния престой е по-силен независим прогностичен фактор за намалена преживяемост в сравнение с вече известен захарен диабет [85, 121, 151, 200].

От друга страна, връзката между нарушенията на глюкозната обмяна (захарен диабет и дисгликемия – нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно) и коронарната болест се дължи на персистиращото възпаление [94, 180]. Тези факти предполагат общи патофизиологични механизми на нарушенията на глюкозната обмяна и атеросклерозата като биологични явления, което би улеснило техния едновременен контрол.

В тази насока си поставихме за цел да определим значението на нарушенията на гликемията и хипергликемичните индекси при пациенти с ОКС като диагностичен показател за ранно откриване на латентни нарушения на глюкозния метаболизъм и като маркер за преживяемост; да изясним връзката им с възпалението и неговото значение като независим или допълнителен маркер за преживяемост.

1. Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС

Нарушенията в глюкозния метаболизъм играят важна роля за близката и далечната прогноза при пациенти с остър коронарен синдром**.** Те са само един от основните компоненти на метаболитния синдром, чийто правилен контрол може да намали сърдечно-съдовия риск. По тези причини е необходимо нарушенията на глюкозния метаболизъм да бъдат диагностицирани с надежден метод, какъвто е ОГТТ.

Резултатите от нашето проучване потвърждават, че нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС. Те съвпадат с установените от други проучвания: приблизително 60% от болните с ОКС са с нарушения на ГМ; 20% - с известен диабет; 20% - с недиагностициран; 15-20% - с нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс) [4, 5, 12, 16, 23,54, 57, 153, 161].

Процентът на нарушенията на гликемията като цяло намалява при проследяването след ОКС. Повечето пациенти, които са без нарушения на гликемията при изписването, не развиват дисгликемия нито на шестия месец - 19 (79,2%), нито на първата година - 23 (82,1%). Новооткрит захарен диабет тип 2 при дехоспитализацията е диагностициран като нарушен глюкозен толеранс при 6 (42,9%) от пациентите на шестия месец и като известен захарен диабет тип 2 при 15 (55,5%) - на първата година. По-голяма част от пациентите с нарушен глюкозен толеранс при изписването са "здрави" на шестия месец и първата година – съответно 15 (60%) и 23 (59%). От пациентите с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно без нарушения на гликемията са само 3 (33,3%) на шестия месец и 2 (16,7%) - на първата година. Това показва, че клиничната оценка на хипергликемията при тези пациенти е многозначна. Тя е физиологична, адаптивна реакция на организма, отразяваща действието на контраинсуларните стресови хормони. От друга страна, хипергликемията може да бъде и изява на латентни нарушения на глюкозната обмяна – новооткрит захарен диабет и нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс). Тя може да се изрази в няколко състояния: стрес хипергликемия, новооткрити нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) и известен захарен диабет. Това затруднява клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС. Нейната изява при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент [12, 16, 18, 54, 56, 151].

1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

Трудната интерпретация на нарушенията на гликемията налага необходимостта от въвеждането на подробна оценка не само по време на, но и след ОКС. HbA_{1C} се препоръчва като надежден диагностичен маркер за нарушение на гликемията. Той е специфичен, но не е достатъчно чувствителен показател и нормалните му стойности не изключват нарушен глюкозен толеранс или диабет [12, 54, 56, 57, 89, 105, 151, 161]. Използване на ОГТТ позволява точното определяне вида нарушение на глюкозния метаболизъм и трябва да се прилага дори при нормални гликемични нива при хоспитализацията.

Нашите данни показват, че диагностичната стойност на ОГТТ на първата година след ОКС е най-голяма за установяване на трайността на латентните нарушения на гликемията. Тази закономерност е открита както в общата, така и в отделните подгрупи пациенти с ОКС. Единствено в подгрупата със STEMI ОГТТ има диагностична стойност за трайни нарушения на глюкозната обмяна и на шестия месец, като тя е по-слаба в сравнение с тази на първата година. Резултатите ни потвърждават необходимостта болните с ОКС да бъдат контролирани задължително чрез тази проста методика на първата година от индексното събитие. Това позволява по-точно различаване на стрес хипергликемията от трайните нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет). По този начин може да се даде правилното тълкуване и прогностична стойност на хипергликемията.

Известни недостатъци на нашето проучване са: не е определен BMI, имунно-реактивният инсулин (IRI) и не е проведено изследване на кръвната захар на 180 минута. Тези показатели биха ни дали по-точна информация за наличието на инсулинова резистентност, съответно скрити нарушения на гликемията и да обяснят например, защо част от пациентите, които за без нарушения на ГМ при дехоспитализацията, развиват такива на шестия месец или първата година. Тежестта на острия коронарен инцидент и необходимостта от прилагането на интензивни грижи за болните затруднява прилагането на по-разширени научни подходи. Те ще бъдат цел при по-нататъшно проучване на тези клинични проблеми.

Заключенията, които можем да направим въз основа на получените резултати за честотата и развитието на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС са следните:

1. Нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС - 80% при дехоспитализацията, 59% на шестия месец и 62% на първата година.

2. Възможни са преходи от един към друг статус на ГМ. Повечето пациенти, които при дехоспитализацията са без нарушения на гликемията или са с нарушен глюкозен толеранс не развиват нарушения на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година. Обратно, тези с новооткрит захарен диабет тип 2 или нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно при изписването с голяма вероятност имат нарушения на гликемията на шестия месец и първата година.

3. Диагностичната стойност на ОГТТ за определяне на трайните нарушения на глюкозния метаболизъм е установена на първата година след ОКС както в общата, така и в отделните подгрупи пациенти.

4. Единствено в подгрупата със STEMI ОГТТ на шестия месец има диагностична стойност за откриване на трайни нарушения на глюкозната обмяна, като тя е по-слаба в сравнение с тази на първата година.

2. Показатели за хипергликемия

Клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС е затруднено. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент.

2.1. Роля на хипергликемията при пациентите с ОКС

А: При общата група пациенти с ОКС

Получените от нас резултати показват асоциация между показателите за остра хипергликемия (гликемия на гладно и при приемането) и клиничните показатели (левокамерна систолна функция и маркери за миокардна некроза), като потвърждават съществуващите такива. Въпреки посочените корелации само гликемията на гладно корелира с вътреболничната смъртност (p=0,039). Тези резултати подкрепят установените до момента данни, че гликемията на гладно е с по-голяма прогностична стойност за преживяемост в сравнение с хипергликемията при хоспитализация [147, 148, 169, 187].

Някои от показателите за персистираща хипергликемия са свързани с максималните стойности на CPK (HGI и TAG) и най-специфичния показател за миокардна некроза –тропонин Т (TAG). HGI и TAG са независми прогностични маркери само за шестмесечната преживяемост. Резултатите ни съвпадат с тези от други проучвания [122, 182, 183, 197].

Kosiborod et al, [121] доказват, че показателите за персистираща хипергликемия (средната глюкоза, времево–усреднената глюкоза и хипергликемичният индекс) са по-добри маркери за вътреболнична смъртност в сравнение с кръвната захар при хоспитализацията. Нейното прогностично значение се увеличава с продължителността на болничния престой, като не се наблюдава съществена разлика между трите показатели. Подобен е дизайнът на изследването на van der Horst et al, [197]. Според техните резултати гликемията при приема е по-слаб прогностичен маркер в сравнение със средната дневна глюкоза, времево-усреднената глюкоза и хипергликемичния индекс. Установено е, че персистиращата хипергликемия (>8,9 mmol/l най-малко 24 часа след приема) е свързана с повишена честота на no-reflow феномена - липсата на реперфузия след реканализиране на коронарната артерия, довела до миокарден инфаркт (МИ) [74, 93].

Според нашите резултати хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) не корелира с максималните стойности на маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин Т), фракцията на изтласкване и няма прогностично значение за вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и преживяемост). Данните ни съответстват на тези от последните проучвания. Те сочат, че нивата на HbA_{1c}, измерени към момента на хоспитализация за ОКС, не могат да служат като прогностични маркери за краткосрочна (30-дневна, 6-месечна) или дългосрочна (12-месечна) преживяемост. Това потвърждава, че показателите за хронична хипергликемия са предимно маркери за микро- и макросъдови усложнения [89, 183, 190].

Б: При пациентите със STEMI

Резултатите при пациентите със STEMI съвпадат отчасти с установените в общата група. Индексите за остра хипергликемия са свързани с максималните стойности на маркерите за миокардна некроза, но не и с левокамерната систолна функция (EF%). Липсва корелация обаче на показателите за моментна хипергликемия с клиничния изход (вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза).

Данните ни потвърждават резултатите на едни проучвания [89, 100, 104, 108, 124, 183, 190], както и се различават от тези на други [18, 33, 75, 96, 121, 125, 150].

Те показват, че острата хипергликемия (особено гликемията при постъпването) отразява по-скоро физиологичната адаптация на организма спрямо стрес контраинсуларните хормони. Тя е медиатор, който допринася за миокардната увреда, но не в степен на зависимост на контрактилната функция. Последното противоречи на установените от някои проучвания данни, според които хипергликемията при хоспитализацията, независимо от това дали е установена при диабетици или при недиабетици, е свързана с по-голяма смъртност, както и с по-голяма зона на инфаркта [18, 33, 75, 96, 121, 125, 150]. Най-голямото такова (Cooperative Cardiovascular Project) включва 141 680 пациенти с ОМИ [121]. То показва, че наличието на хипергликемия при приема увеличава относителния риск за 30-дневна смъртност от 10% на 39% и подобни стойности за едногодишна смъртност. Това е независимо от наличието на други показатели, оказващи влияние върху преживяемостта – предходен инфаркт, фракция на изтласкване, нива на креатинин-фосфокиназата, наличие на сърдечна недостатъчност, по-висок функционален клас по Килип и се отнася особено за стойности на кръвната захар над 110 mg/dl (6,1mmol/l) за недиабетици, а при пациенти с диабет този праг е по-висок. Въпреки че в нашето проучване 75 от 130 недиабетици (57,7%) са с гликемия при хоспитализацията > 6,1 mmol/l, резултатите ни не съвпадат с описаните по-горе.

Възможно обяснение на това е, че ние не сме оценявали реалната големина на инфаркта, изчислена чрез масата на СРК, а сме взели като показател само регистрираната максимална стойност при пролежаването. Това, заедно с не толкова големия брой на пациентите, проследени до 1 година, не позволява отчитането със сигурност на истинския ефект на реалната големина на миокардната некроза върху смъртността и нейната потенциална връзка с острата хипергликемия.

Разширените показатели за оценка на хипергликемията, както и тези, оценяващи предхождащото състояние на глюкозния метаболизъм, не допринасят за установяване на такава връзка. Установихме липса на корелация на показателите за персистираща хипергликемия с фракцията на изтласкване и клиничния изход. Резултатите ни се различават от някои проучвания, според които персистиращата хипергликемия (хипергликемия, която се задържа в рамките на първите 24 часа след хоспитализацията), е по-важна за прогнозата в сравнение с повишената кръвна захар при приема и гликемията на гладно [122, 182, 183]. Последните данни обаче показват, че продължителното мониториране на нивата на кръвната захар по време на болничния престой е с по-голяма предиктивна стойност в сравнение с еднично измерена стойност на кръвната захар [100, 104, 108, 124].

Според Mackenzie et al, съществуват три аспекта на гликемичен контрол: *1) показатели, свързани с основна тенденция на гликемичните нива:* времево-усреднена глюкоза (TAG - time average glucose), хипергликемичен индекс (HI - hyperglycaemic index), средна глюкоза (MG - median glucose); 2) *показатели, свързани с глюкозната вариабилност:* средна амплитуда на глюкозното отклонение (MAGE - mean amplitude of glycaemic excursion), стандартно отклонение (SD - glucose standard deviation), коефицент на вариация (CV - glucose coefficient of variation), разликата между най-високата и най-ниската измервана стойност на гликемия (difference between highest and lowest recorded glucose - RANGE), най-високата гликемична стойност (MAX - highest recorded glucose), индекс на глюкозна променливост (GLI - glycaemic lability index), абсолютна стойност на глюкозна вариация (aGRC - absolute glucose rate of change), общ хипергликемичен индекс (HIT - hyperglycaemic index total); 3) *единична стойност на най-ниската глюкозна концентрация* (Min - minimum recorded glucose). Авторите установяват, че показателите за глюкозна вариабилност и хипогликемия са еднакво свързани със смъртността при различните заболявания. Те са по-силни прогностични маркери за неблагоприятен клиничен изход в сравнение с измерваните от нас индекси, показващи основна тенденция на гликемичните нива [104, 108]. Ниската глюкозна вариабилност е протективна дори при високи нива на средната дневна гликемия [100]. Интензивното инсулиново лечение може да увеличи глюкозната вариабилност и по този начин да доведе до по-неблагоприятен клиничен изход [55, 124, 133, 195].

В този смисъл HGI и TAG не отразяват най-точно гликемията за прогностична оценка. Нито един от изследваните показатели за персистираща хипергликемия (HGI или TAG) не се оказва информативен за вариабилността на плазмените глюкозни нива [100, 104, 108, 133, 163, 195].

Хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) не корелира с фракцията на изтласкване и няма прогностично значение за краткосрочната и дългосрочна преживяемост. Това потвърждава, че показателите за хронична хипергликемия са предимно маркери, по които може да се прогнозират микро- и макросъдови усложнения [89, 183, 190].

В: При пациентите с NSTEMI

Показателите за персистираща хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) са свързани с максималните стойности на маркерите за миокардна некроза. Индексите за персистираща (средна, HGI, TAG) и остра хипергликемия (гликемия на гладно) са свързани с шестмесечната честота ба рехоспитализация. Резултатите в подгрупата с NSTEMI подкрепят тези в подгрупата със STEMI, че индексите за остра и персистираща хипергликемия не са най-надеждните гликемични показтели за прогностична оценка [104, 108]. Те корелират само с някои от максималните стойности на маркерите за миокардна некроза и по-скоро отразявт състоянието на глюкозния метаболизъм в условията на стрес. Необходимо е проследяване на по-голям брой пациенти с NSTEMI, както и продължително мониториране на гликемичните нива и определяне на връзката им с ензимния излив, отразяващ големината на миокардната лезия.

Г: При пациентите с нестабилна ангина пекротис

Всички показатели за хипергликемия показват статистически значима връзка с шестмесечната преживяемост. Показателите за остра хипергликемия (гликемия на гладно) и персистираща хипергликемия (средна, TAG) са асоциирани с едногодишната смъртност. Острата хипергликемия (гликемията при постъпването) е асоциирана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т), а показателите за персистираща хипергликемия (средна, HGI) са свързани с левокамерната систолна функция. Получените данни при пациентите с нестабилна ангина подкрепят логически резултатите в останалите подгрупи с STEMI и NSTEMI. Те показват, че въведените индекси за хипергликемия не допринасят за изясняване ролята на повишените кръвно-захарни нива при пациенти с ОКС. От друга страна, потвърждават независимото значение на хипергликемията, което допринася за развитието, тежестта и клиничния изход на коронарната болест. Хипергликемичните индекси по-скоро не отразяват толкова големината на миокардната увреда, колкото предшестващия глюкозен метаболизъм в условията на стрес [16, 56, 151]. В подгрупата с нестабилна ангина, както и в останалите подгрупи с ОКС, е необходимо включване на по-голям брой пациенти, определяне на ензимния излив, неговото прогностично значение, както и връзката му с хипергликемичните показатели.

Въз основа на получените резултати за клиничното значение на индексите за хипергликемия като прогностични показатели при пациентите с ОКС можем да направим следните заключения:

1. Резултатите в общата група не дават точна информация за ролята на хипергликемията и нямат клинично значение, защото не отразяват вида и локализацията на ОКС.

2. В подгрупата със STEMI острата хипергликемия е свързана с по-голяма миокардна некроза. Разширените показатели за хипергликемия не допринасят за установяване на тази взаимовръзка. Индексите за остра, персистираща и хронична хипергликемия не могат да бъдат използвани като независими прогностични маркери.

3. В подгрупата с NSTEMI персистиращата (средна, HGI, TAG) и острата хипергликемия (гликемия на гладно) е свързана с шестмесечната рехоспитализация. Хипергликемичните индекси, базирани на еднократни измервания, както и разширените показатели не са достатъчно надеждни за прогностична оценка.

4. В подгрупата с нестабилна ангина всички показатели за хипергликемия показват статистически значима връзка с шестмесечната преживяемост. Показателите за остра хипергликемия (гликемия на гладно) и персистираща хипергликемия (средна, TAG) са асоциирани с едногодишната смъртност.

5. Получените резултати предполагат независимото значение на хипергликемията, което допринася за развитието, тежестта на коронарната болест и определянето на клиничния изход.

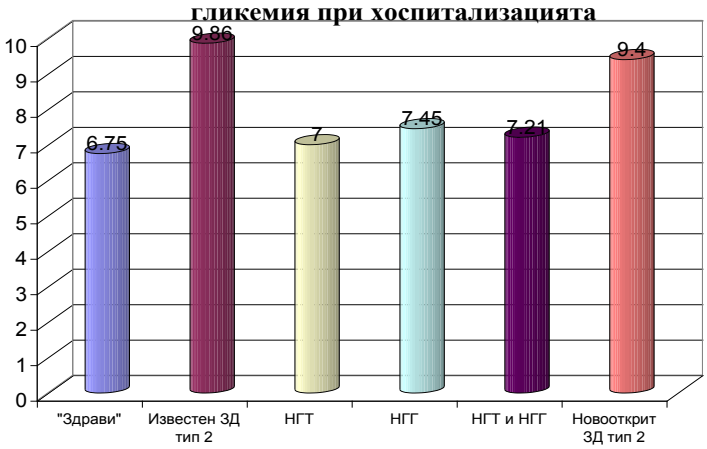
6. С използваните от нас лабораторни методи не установяваме устойчива зависимост на хипергликемичните индекси с големината на миокардната некроза при ОКС.

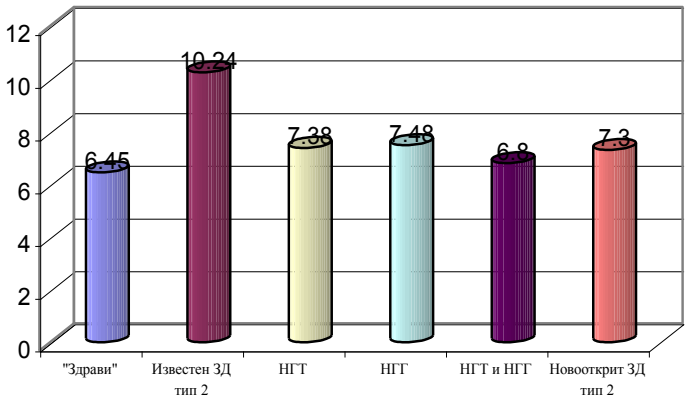
7. Необходимо е проследяване на по-голям брой пациенти и продължително мониториране на вариабилността на гликемичните нива по време на болничния престой, което може да покаже по-голяма предиктивна стойност. Едновременно с това трябва да се установи реалната големина и ефект на миокардната некроза върху смъртността и нейната потенциална връзка с хипергликемията.

2.2. Клинично значение на хипергликемичните индекси като показатели за нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

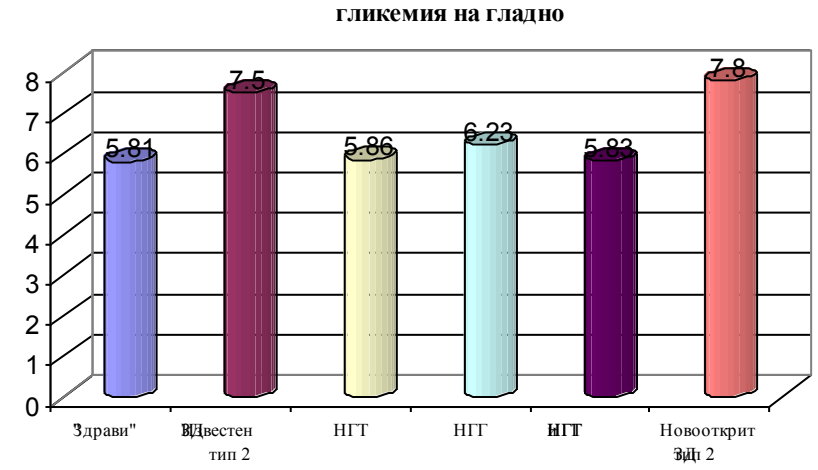
Нашето проучване показва, че хипергликемичните показтели (с изключение на гликемията при хоспитализацията) не корелират с вида на ОКС. Те по-скоро отразяват латентни нарушения на глюкозната обмяна на първата година – новооткрит захарен диабет и предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно в съчетание с нарушен глюкозен толеранс) [27, 56, 109, 121, 169].

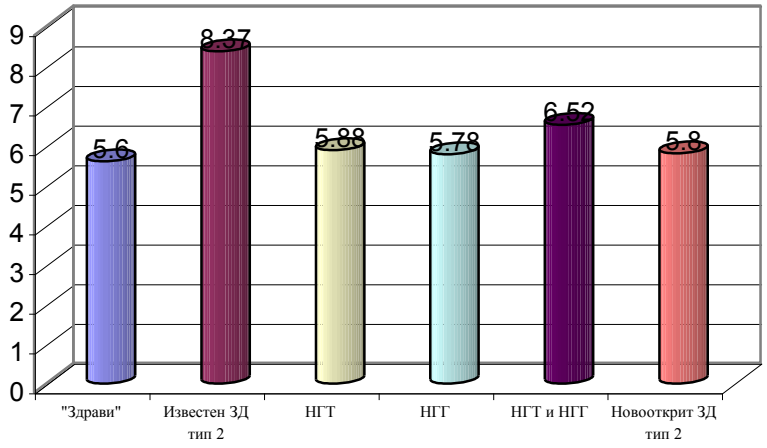
На шестия месец групите известен ЗД тип 2/нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно показват статистически значима разлика единствено по отношение на хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) (Фиг.30.). Такава зависимост е установена на първата година между групите: “здрави”/нарушен глюкозен толеранс и “здрави”/ нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно - за гликемията при приема (Фиг.27.); групите известен ЗД тип 2/новооткрит ЗД тип 2 - за гликемията на гладно (Фиг.28.) и хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) (Фиг.32.); известен ЗД тип 2/нарушена гликемия на гладно - за хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) (Фиг.30.). Средните стойности на TAG показват статистически значима разлика между групите: „здрави”/известен ЗД и известен ЗД/нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно на шестия месец и първата година (Фиг.29.).



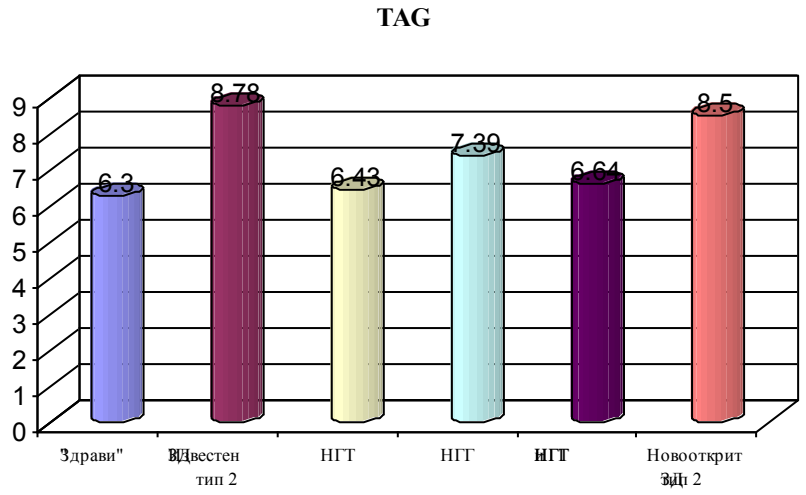


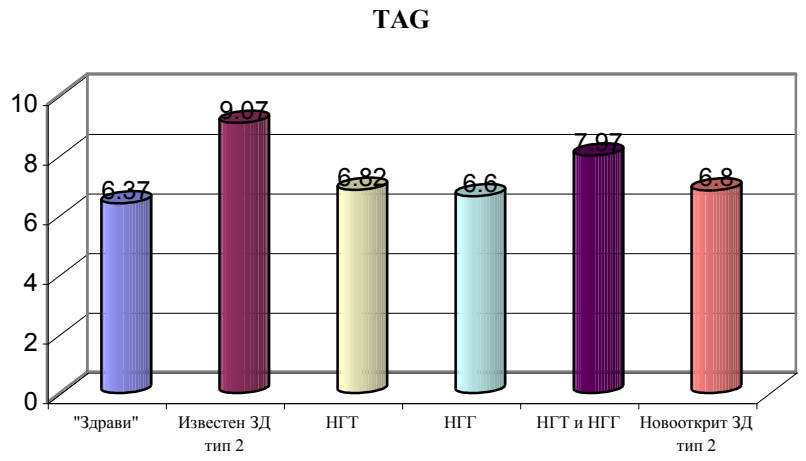
Фиг.27. Средни стойности на гликемията при хоспитализацията при различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година



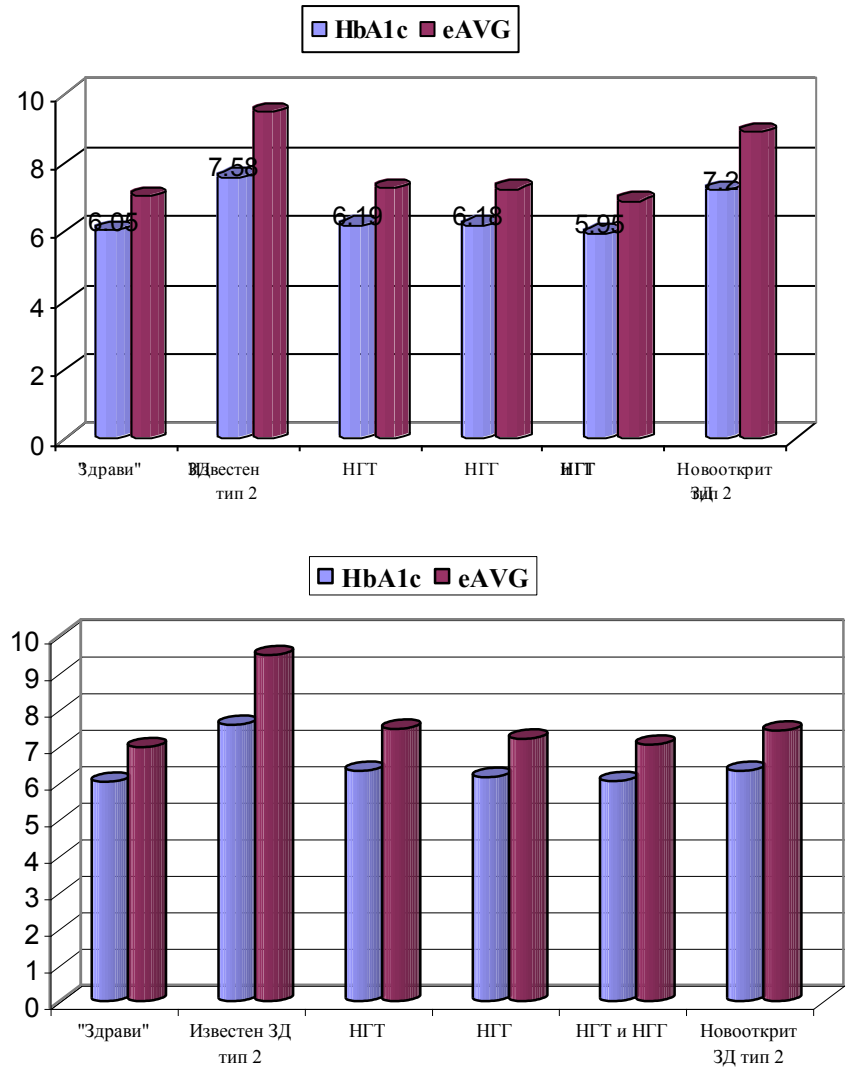


Фиг.28. Средни стойности на гликемията на гладно при различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година





Фиг.29. Средни стойности на TAG при различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година



Фиг.30. Средни стойности на HbA_{1c} и eAVG при различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година

Клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС е затруднено. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент.

Резултатите ни показват, че гликемията на гладно е най-надеждният хипергликемичен показател за развитие на предиабет или новооткрит захарен диабет на първата година след ОКС. Установените от нас данни съвпадат с тези на други проучвания. Според тях нарушената гликемия на гладно е с по-силно прогностично значение за развитие на ЗД тип 2 от постпрандиалната хипергликемия, която корелира с риска от сърдечно-съдово усложнение [169, 175]. Това може да обясни резултатите на някои автори, според които гликемията на гладно е с по-голяма прогностична стойност за 30-дневна и шестмесечна преживяемост в сравнение с хипергликемията при хоспитализация [85, 89].

Проучването ни показва, че хипергликемията при хоспитализацията корелира с глюкозния метаболитен статус на първата година. Тя е несензитивен диагностичен показател за нарушен въглехидратен толеранс. Острите коронарни синдроми могат да провокират изявата на недиагностицирано до момента нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при нормални стойности на кръвната захар при приема [27, 105, 194]. От друга страна, установихме

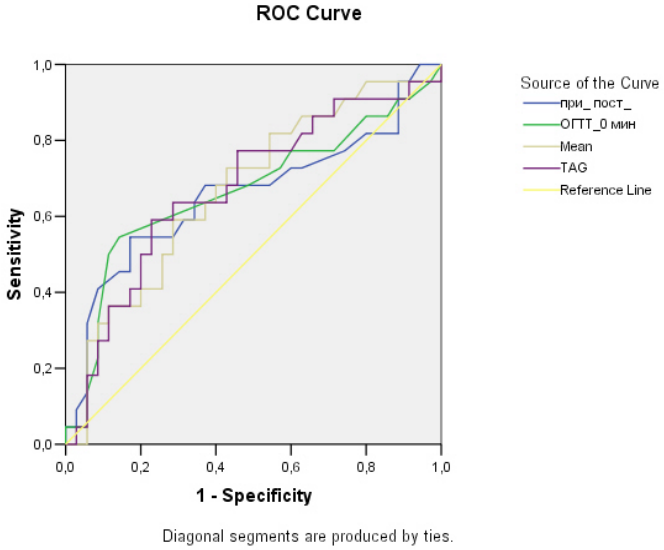
статистически значима разлика по отношение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/НАП (p=0,003) и липсва между STEMI/NSTEMI.

Това потвърждава, че гликемията при хоспитализацията отразява по-скоро физиологичната адаптация на организма спрямо стрес контраинсуларните хормони, като зависи от предшестващия глюкозометаболитен статус. Тя е по-скоро медиатор, а не маркер за миокардната увреда и корелира с нейната големина, но не в степен за зависимост на контрактилната функция.

Персистирането на хипергликемията и нейното редуване с хипогликемични епизоди се отразява най-точно от TAG. Този индекс показва динамиката на гликемичните нива по време на стрес и вероятно насочва към неговите скрити нарушения.

Посочените хипергликемични показатели (гликемията на гладно, гликемията при приема, TAG) могат да бъдат използвани като помощни диагностични маркери за развитие на дисгликемия една година след ОКС. Определяне на вида нарушение на глюкозния метаболизъм обаче изисква използване на ОГТТ. Гликемията на гладно (p=0,003), гликемията при приема (p=0,009) и TAG (p=0,027) са надеждни диагностични показатели за развитие на трайни нарушения на гликемията.

Въз основа на направения ROC анализ (Фиг.31.) определихме техните cut-off стойности (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност). По този начин на първата година може да се диагностицира предиабет или новооткрит ЗД тип 2 при стойност на гликемията при приема над 7,6 mmol/l със специфичност 82% и сензитивност 54%; при гликемия на гладно над 5,8 mmol/l със специфичност 85% и сензитивност 54%; при TAG над 6,7 mmol/l със специфичност 77% и сензитивност 59%.



Фиг.31. ROC анализ на хипергликемичните показатели като диагностични маркери за латентни нарушения на глюкозната обмяна една година след ОКС

Въз основа на получените резултати за клиничното значение на показателите за хипергликемия като диагностични за нарушенията на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС можем да направим следните заключения:

1. Посочените хипергликемични показатели (гликемията на гладно, гликемията при приема, TAG) могат да бъдат използвани като помощни диагностични маркери за развитие на трайни нарушения на гликемията една година след ОКС.

2. Определяне на вида нарушение на глюкозния метаболизъм обаче изисква използване на ОГТТ.

3. Възпалителни цитокини

Връзката между нарушенията на глюкозния метаболизъм (захарният диабет и нарушенията на глюкозната хомеостаза – нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно) и коронарната болест се дължи на персистиращото възпаление [86]. То медиира тромбообразуването и развитието на ОКС [17, 79, 167]. В сравнение с пациентите със стабилна ангина (САП), при тези с ОКС плазмените концентрации на възпалителните цитокини са повишени в резултат на активирането на специален тип клетки (CD4+CD28 null) както в коронарните съдове, така и в екстракоронарните [128]. Ето защо възпалителните протеини (hsCRP и TNF-α) могат да бъдат съществен елемент в патогенезата на ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус. Инфламаторните цитокини (интерлевкини, матриксини, адхезионни молекули, острофазови белтъци, хемокини, TNF-α) играят важна роля във всеки етап от патогенезата на атеросклерозата – от първичната адхезия на клетките към ендотела до дестабилизацията и руптурата на плаката. От друга страна, те също са свързани с нарушения на глюкозния метаболизъм. При пациенти със захарен диабет и затлъстяване например, е установена по-висока концентрация на TNF-α и IL-18 [31, 49, 71, 80, 89].

3.1. Ролята на възпалителните цитокини, определни при хоспитализацията и на шестия месец при пациенти с ОКС

3.1.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – за левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T)

Резултатите предполагат, че hsCRP, TNF-α и MMP-9 са възпалителни цитокини с различна патогенетична и клинична стойност.

Изследвайки връзката между hsCRP и маркерите за миокардна некроза (макс. CPK, макс. CPK-MB, тропонин T) се установи, че hsCRP корелира с тропонин T във всички подгрупи пациенти с ОКС. При пациентите със STEMI (високи стойности на тропонин T) тя е по-слабо изразена в сравнение с тези с нестабилна ангина (нормални или леко завишени стойности на тропонин T) (r=0,289/0,581). В подгрупата с нестабилна ангина hsCRP е асоцииран и с максималните стойности на CPK-MB (p=0,015), а в тази със STEMI с фракцията на изтласкване (ФИ%) (p=0,002) Това предполага, че hsCRP е неспецифичен биомаркер за възпаление, който е свързан с миокардната увреда, но не показва нейната реална големина. Тези данни насочват към вероятността за различното значение на активността на възпалението при съответната подгрупа ОКС. При болни с НАП hsCRP насочва към по-активен възпалителен процес в съдовата стена, при STEMI – руптура от механично въздействие върху „уязвима" атеросклеротична плака.

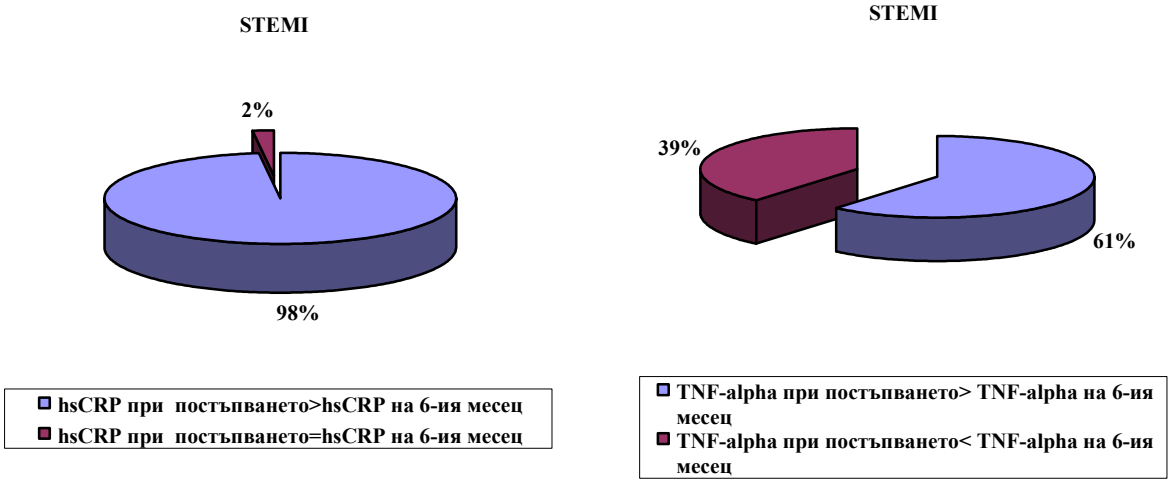
За разлика от hsCRP, TNF-α корелира единствено с левокамерната систолна функция в подгрупата с NSTEMI (p=0,037). TNF-α е растежен фактор, който вероятно участва в развитието на атеросклерозата и скритите нарушения на глюкозната обмяна [115]. Нашите резултати предполагат, че TNF-α е чувствителен маркер по отношение на нискостепенното персистиращо възпаление. Той е с по-слаба експресия, което затруднява неговата детекция чрез използваните лабораторни методи.

Подобно на hsCRP при постъпването, MMP-9 при хоспитализацията е свързана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин T; p=0,019) и то само в подгрупата със STEMI. Това потвърждава връзката на матриксните металопротеинази с миокардната увреда [32, 136].

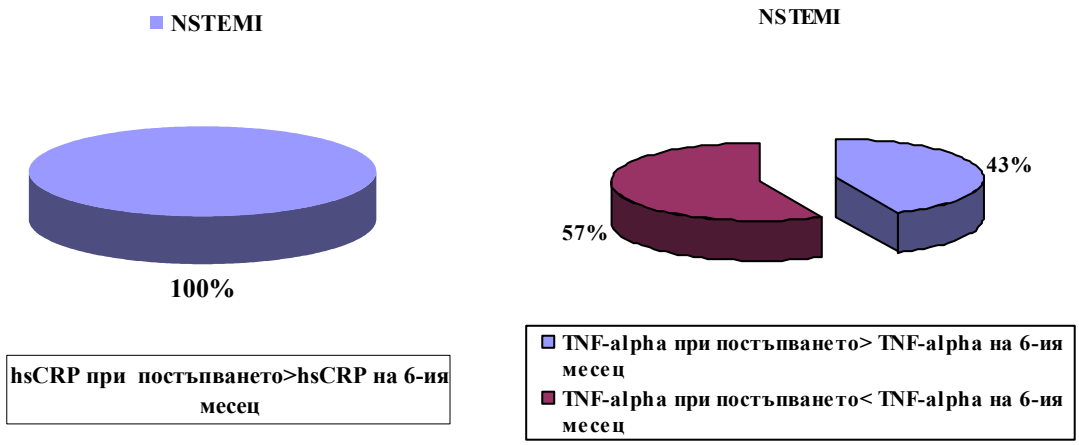
Данните от изследваните подгрупи ОКС потвърждават хипотезата, че нито един от изследваните възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-alpha и MMP-9) не е достатъчно надежден биомаркер за реалната големина на миокардна увреда.

3.1.2. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС

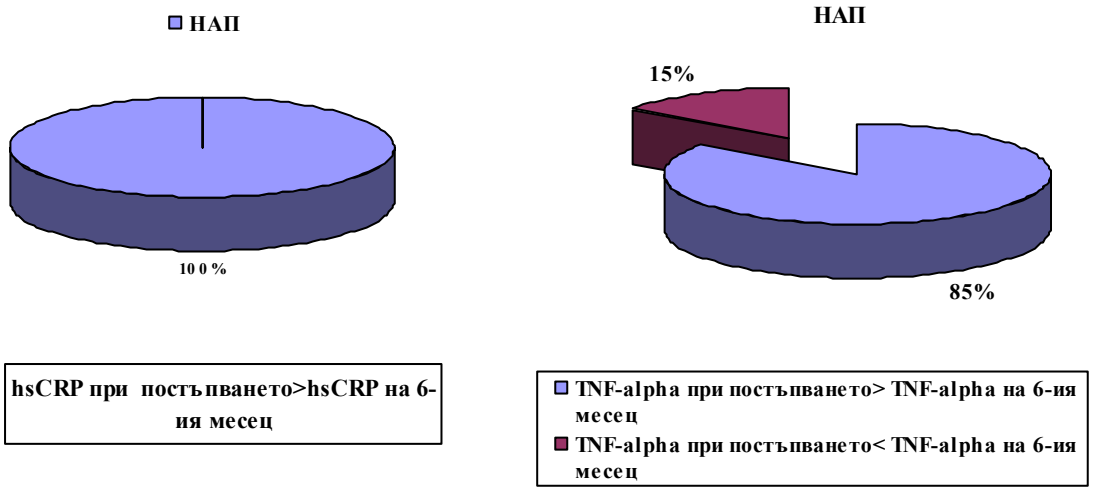
Нашето проучване потвърждава, че възпалителният процес в съдовата стена играе водеща роля в патогенезата на острите коронарни синдроми. Съществуват данни, че при тези пациенти са повишени нивата на възпалителните медиатори в сравнение с тези със стабилна стенокардия [128]. Резултатите ни показват, че възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9) имат различна патогенетична и клинична стойност. Средните стойности на hsCRP при хоспитализацията са по-високи от тези на шестия месец с изключение на един пациент със STEMI, при който те са равни (Фиг.32.). В подгрупите NSTEMI (Фиг.33) и нестабилна ангина (Фиг.34.) плазмените нива на hsCRP при постъпването са по-високи от тези на шестия месец. Това потвърждава, че той корелира със степента и вариабилността на възпалението по време на острия коронарен инцидент. Подобна зависимост (TNF-alpha при постъпването>TNF-alpha на 6-ия месец) е налице при 30 (61%) със STEMI (Фиг.32.), 3 (42,9%) с NSTEMI (Фиг.33.) и 17 (85%) с нестабилна ангина (Фиг.34.). Не е открита статистически значима разлика между MMP-9 при постъпването и MMP-9 на 6-ия месец в нито една от подгрупите ОКС. Нашите резултати не показват активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС. За разлика от hsCRP, TNF-α и MMP-9 не отразяват флуктуациите на възпалението и тежестта на оксидативния стрес. Това предполага, че те са възпалителни биомаркери с ниска чувствителност. Получените резултати насочват към различното значение на възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9) за активността на възпалението при пациентите с ОКС.



Фиг.32. Сравнение между средните стойности на hsCRP и TNF-αlpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата със STEMI



Фиг.33. Сравнение между средните стойности на hsCRP и TNF-αlpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата с NSTEMI



Фиг.34. Сравнение между средните стойности на hsCRP и TNF-αlpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец в подгрупата с НАП

3.1.3. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец

Резултатите показват, че между различните подгрупи пациенти с ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на hsCRP при постъпването (по-силно изразена между пациентите със STEMI/NSTEMI (p=0,005) в сравнение с тези между STEMI/НАП (p=0,035).

Тези данни предполагат, че hsCRP е свързан с миокардната увреда, но не показва нейната големина. Той е по-скоро маркер, а не медиатор за възпаление, изразено във висока степен, като неговото прогностично значение при пациенти с ОКС е слабо [42, 149, 164]. Според последни данни hsCRP не корелира с нивата на общата смъртност [205].

3.1.4. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

Данните от изследваните подгрупи ОКС потвърждават хипотезата, че нито един от изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-alpha и MMP-9) не е достатъчно надежден прогностичен биомаркер. Необходимо е използването на повече маркери или на отношене - провъзпалителни (hs CRP, TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2)/антивъзпалителни (IL-10) цитокини [8, 42, 164].

Получените резултати за връзката между hsCRP с вътреболничната и шестмесечната преживяемост в общата група, както и с вътреболничната в групата със STEMI, съвпадат отчасти с тези в проучванията FRISK, TIMI, CAPTURE [28]. Според тях при пациенти с ОКС, hsCRP е независим прогностичен маркер от тропонина, което показва, че е с предиктивно значение дори при липса на миокардна некроза. Последните проучвания, обаче показват, че генетично повишените стойности на възпалителния медиатор не се асоциират с клиничия изход. Те показват, че hs CRP е по-скоро маркер, а не медиатор за тежко, скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [205]. Липсата на връзка между hsCRP с едногодишната прогноза в нашето проучване подкрепя техните резултати.

От друга страна, липсата на статистически значима връзка между TNF-α и преживяемостта в общата група и отделните подгрупи ОКС, предполагат, че той е по-точният маркер по отношение на нискостепенното персистиращо възпаление и не отразява неговите флуктуации по време на острите сърдечни инциденти [115].

Наличието на корелация между MMP-9 и вътреболничната преживяемост единствено в подгрупата със STEMI показва връзката на матриксните металопротеинази с миокардната увреда. [32, 136].

Въз основа на получените резултати за клиничното значение на възпалителните цитокини като прогностични при пациентите с ОКС можем да направим следните заключения:

1. hsCRP при постъпването корелира с тропонин Т в различните подгрупи пациенти с ОКС (STEMI, p=0,011; NSTEMI, p=0,013; нестабилна ангина, p=0,001). При пациентите със STEMI (високи стойности на тропонина) връзката е по-слабо изразена в сравнение с тези с нестабилна ангина (нормални/леко завишени стойности на тропонина) (r=0,289/0,581).

2. От друга страна, се установи се, че разликатата в средните стойности на hsCRP при постъпването е по-силно изразена между пациентите със STEMI/NSTEMI (p=0,005) в сравнение с тези между STEMI/НАП (p=0,035).

3. hsCRP при постъпването корелира с фракцията на изтласкване (ФИ%) само в общата (p=0,0001) и подгрупата със STEMI (p=0,002). Той е свързан с вътреболничната (p-0,016) и шестмесечната преживяемост (p=0,027) в общата група, както и с вътреболничната преживяемост в подгрупата със STEMI (p=0,032).

4. Тези резултати показват, hsCRP е неспецифичен възпалителен биомаркер, който е свързан с големината на миокардна увреда, но не отразява нейната реална големина.

5. TNF-alpha при хоспитализацията корелира с шестмесечната рехоспитализация (p=0,040) в подгрупта с нестабилна ангина. Това предполага, че TNF-alpha е фактор за нискостепенно персистиращо възпаление и може да допринася за развитие на нови усложнения.

6. MMP-9 при хоспитализацията е свързана с тропонин Т (p=0,019) и вътреболничната преживяемост (p=0,007) в подгрупата със STEMI, което показва връзката на матриксните металопротеинази с миокардната увреда.

7. Нашите резултати не показват активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС.

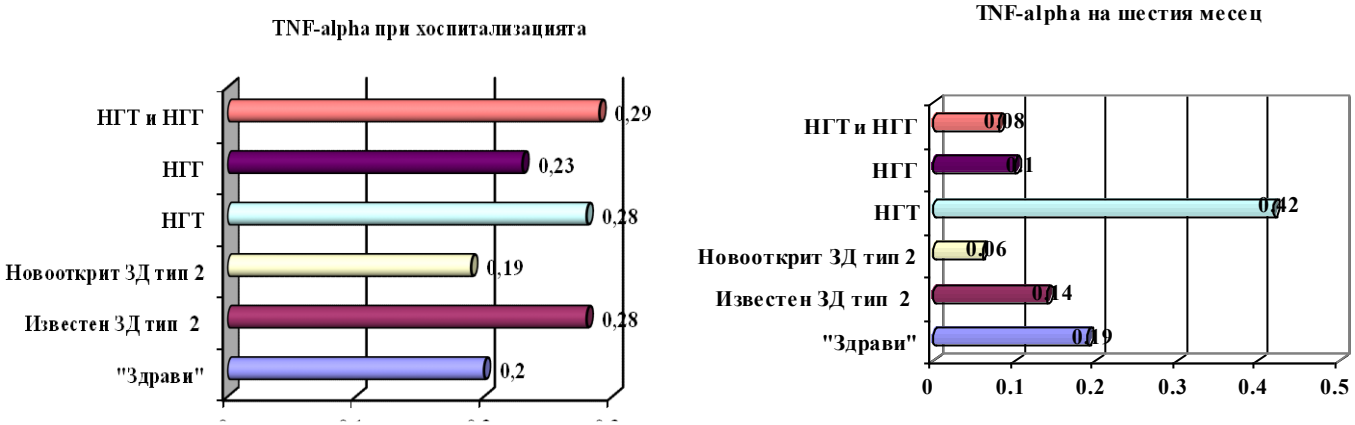
8. Останалите възпалителни биомаркери (hsCRP, TNF-alpha, MMP-9 на шестия месец) не са свързани с вътреболничния, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност) при пациенти с ОКС.

9. Данните от изследваните подгрупи ОКС потвърждават хипотезата, че нито един от изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-alpha и MMP-9) не е достатъчно точен и надежден прогностичен биомаркер.

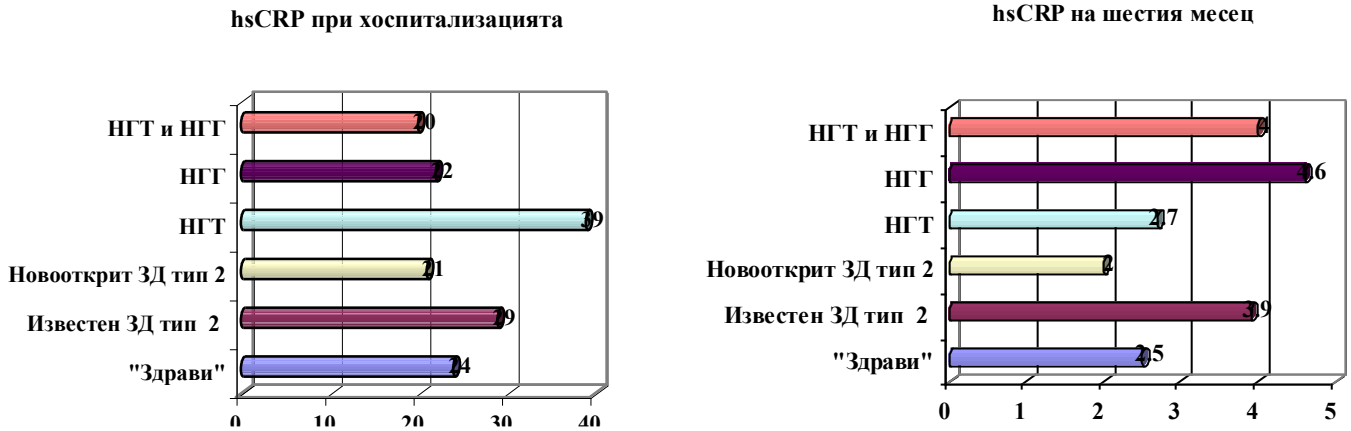
10. Те насочват към различното значение на възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9) за активността на възпалението при пациентите с ОКС.

3.2. Възпалителни цитокини при хоспитализацията и на шестия месец – връзката им с нарушенията на глюкозния метаболизъм и показателите за хипергликемия при пациенти с ОКС

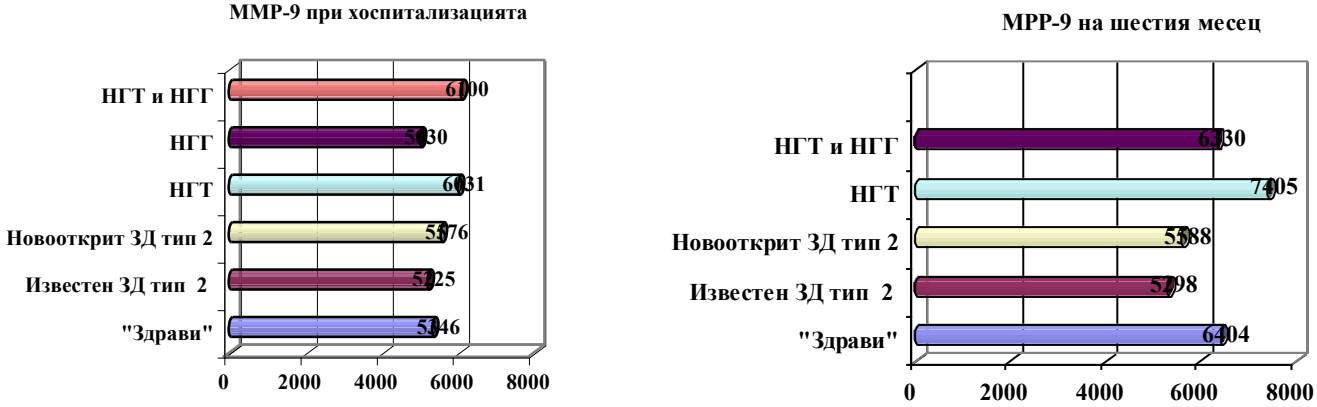
Не е установена статистически значима корелация между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9 при хоспитализацията и на шестия месец) и диагнозата за глюкозен метаболизъм на шестия месец (Фиг.35., 36., 37.) и първата година (Фиг.38., 39., 40.).



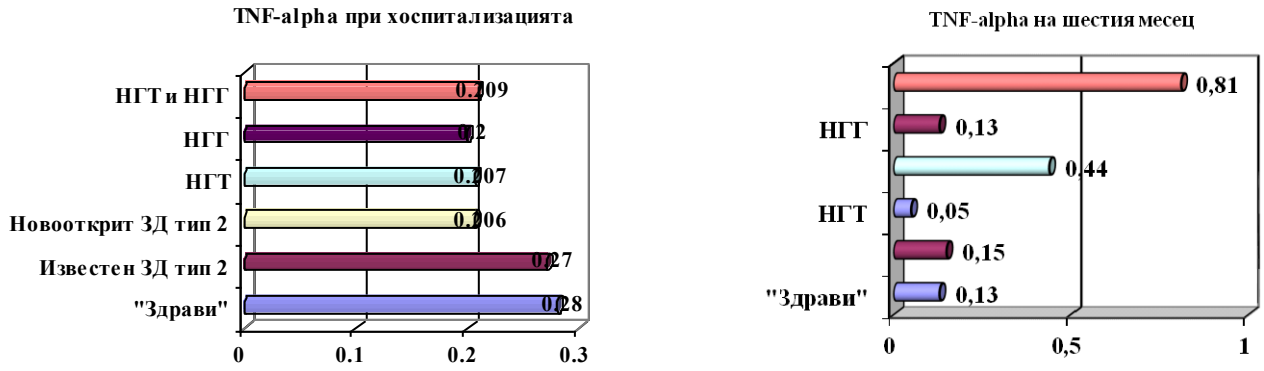
Фиг.35. Сравнение на средните стойности TNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



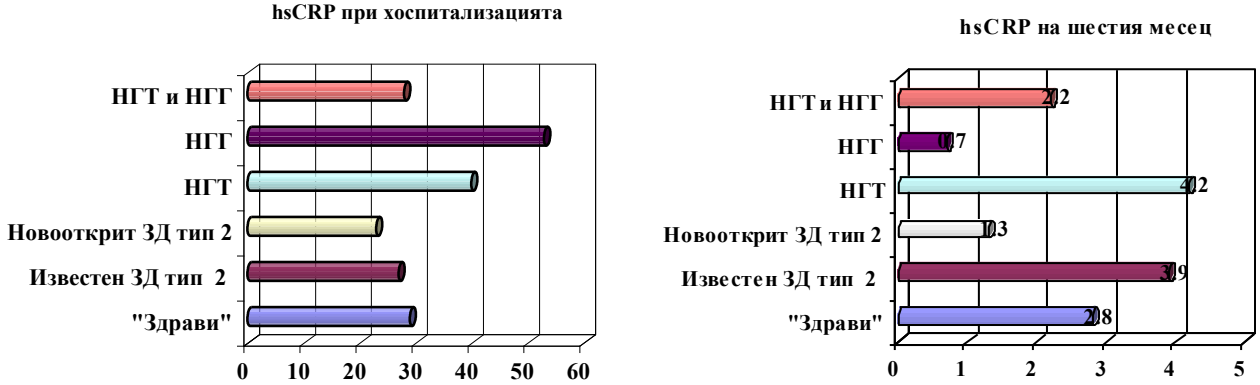
Фиг.36. Сравнение на средните стойности hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



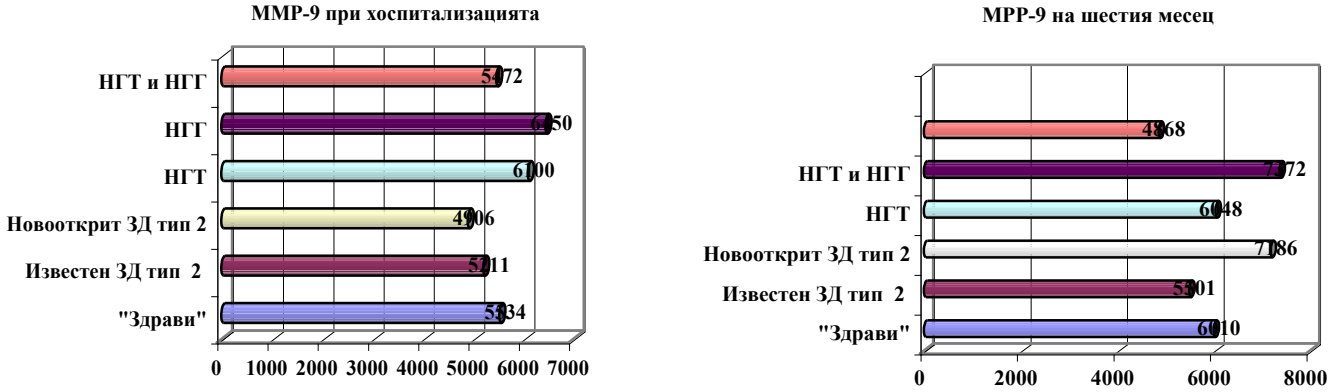
Фиг.37. Сравнение на средните стойности MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



Фиг.38. Сравнение на средните стойности TNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година



Фиг.39. Сравнение на средните стойности hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година



Фиг.40. Сравнение на средните стойности MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година

Резултатите ни потвърждават хипотезата, че съществува персистиращо възпаление при пациенти с ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус [22, 83, 88, 172]. Самата хипергликемия допринася за нискостепенното персистиращо възпаление, което често се открива при пациентите с ИБС [86, 94, 180]. Ето защо възпалителните протеини (hsCRP, TNF-α, MMP-9) могат да бъдат съществен елемент в патогенезата на ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус. Инфламаторните цитокини (интерлевкини, матриксини, адхезионни молекули, острофазови белтъци, хемокини, TNF-α) играят важна роля във всеки етап от патогенезата на атеросклерозата. От друга страна, посочените биомаркери са свързани и с нарушенията на глюкозния метаболизъм. При пациенти със затлъстяване и дисгликемия, например е налице повишен интерлевкин-8 [181], което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки [178], а при пациенти със захарен диабет тип 2 - на IL-18 и TNF-α [31, 49, 71, 80, 99].

От клинично значение е, че hsCRP показва корелация с почти всички индекси за хипергликемия: остра, персистираща и хронична хипергликемия независимо от глюкозния метаболитен статус и вида ОКС. При сравняването между средните стойности на изследваните възпалителни цитокини **(**hsCRP, TNF-α, MMP-9**)** при хоспитализацията и на шестия месец е установена статистически значима разлика само за hsCRP и в трите подгрупи пациенти с ОКС (STEMI, p=0,0001; NSTEMI, p=0,016; нестабилна ангина, p=0,0001). Средните стойности на hsCRP при хоспитализацията са по-високи от тези на шестия месец с изключение на един пациент със STEMI, при който те са равни. Това подкрепя установените в последните проучвания данни, според които той е по-скоро неспецифичен маркер за степента на тежко скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [28, 205].

За разлика от него TNF-α не корелира с хипергликемичните индекси, което предполага, че е по-скоро чувствителен показател за нискостепенно възпаление. Плазмените нива на TNF-alpha при постъпването са по-високи от тези на шестия месец при част от пациентите: 30 (61%) със STEMI, 17 (85%) с нестабилна ангина и 3 (42,9%) с NSTEMI. Нашите резултати показват, че TNF-α не отразява степента и флуктуациите на възпалението по време на ОКС. Той провокира секрецията на глюкагон – основният медиатор на глюконеогенезата, като по този начин най-вероятно подпомага клиничната изява на скритите нарушения на глюкозната обмяна [115].

Подобно на TNF-α и hsCRP, MMP-9 не показва връзка с глюкозометаболитния статус. Налице е връзка единствено между MMP-9 при хоспитализацията (p=0,020) и на шестия месец (p=0,0001) с гликемията на гладно в подгрупата с NSTEMI. Не е открита статистически значима разлика между MMP-9 при постъпването и на шестия месец в нито една от подгрупите ОКС. Това показва, че MMP-9 не корелира със степента и флуктациите на възпалителния процес и липсата на активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС [29, 81, 155].

Въз основа на получените резултати връзката на възпалителните цитокинис показателите за хипергликемия и нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС можем да направим следните заключения:

1. Не се установява корелация между изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-α, MMP-9 при хоспитализацията и на шестия месец) и трайните нарушения на гликемията, което потвърждава техния независим механизъм.

2. Установена е връзка между hsCRP при постъпването и хипергликемичните показатели в общата група с ОКС и тази със STEMI. Липсва такава по отношение на трайните нарушения на гликемията. Тези резултати потвърждават, че е hsCRP е по-скоро неспецифичен маркер за възпаление, изразено във висока степен.

3. Съществува персистиращо възпаление при пациенти с ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус. Ето защо е необходим едновременен контрол на възпалението и хипергликемията за превенцията на коронарните инциденти и подобряването на тяхната прогноза.

4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Въз основа на получените резулатати при сравняването между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) можем да направим следните изводи за общата група пациенти с ОКС:

1. Острата хипергликемия (гликемията на гладно) е по-слаб предиктор за вътреболнична преживяемост в сравнение с hsCRP при хоспитализацията (p=0,039/0,016).

2. Персистиращата хипергликемия (HGI и TAG) е по-силен независм прогностичен маркер за шестмесечна преживяемост (HGI/TAG; p=0,024/0,014) от hsCRP при хоспитализацията (p=0,027), като TAG е с най-голяма предиктивна стойност за шестмесечната преживяемост.

3. Резултатите в общата група са статистически значими, но нямат клинично значение, защото не отразяват вида и локализацията на ОКС.

4. Въпреки това те потвърждават, че възпалителните цитокини и показателите за хипергликемия са независими фактори за развитието и тежестта на коронарната болест. Ето защо е необходимо да се приложи едновременен контрол на възпалението и нарушенията на гликемията за превенцията на коронарните инциденти и подобряването на тяхната прогноза.

5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

Още през 1976 г. е доказан повишен риск от атеросклероза при пациенти с предиабет [109]. Рискът за сърдечно-съдови заболявания е два пъти по-висок при пациенти с нарушен, в сравнение с тези с нормален глюкозен метаболизъм [91, 170, 176]. Макроваскуларните усложнения са най-честата причина за повишена смъртност при пациенти с дисгликемия (предиабет) и диабет - около 2-4 пъти повече в сравнение с тези без нарушения на глюкозния метаболизъм. Рискът от ОКС при диабетици без предходна анамнеза за ИБС е еднакво висок с този при недиабетици, преживели миокарден инфаркт [13, 25, 87, 175].

От друга страна, смъртността от ОМИ при болни с диабет е двойно по-висока [137]. Диабетиците с метаболитен синдром и остър коронарен синдром имат по-лош изход от пациентите с метаболитен синдром и остър коронарен инцидент или преживян миокарден инфаркт без съпътстващ диабет [13, 176, 201]. Хипергликемията като компонент, характеризиращ метаболитния синдром е със силно прогностично значение за неблагоприятен клиничен изход [50, 87, 103, 107, 117, 158, 202]. Пациенти с ОКС и метаболитен синдром (29-46%), особено тези с известен захарен диабет, са с повишена честота на сърдечна недостатъчност и по-лоша дългосрочна прогноза в сравнение с тези без метаболитен синдром [127,154, 171].

Връзката между ССЗ и нарушенията в глюкозния метаболизъм е добре установена и е налице дори при нормални гликемични нива. Предварителното провеждане на ОГТТ при пациенти със стабилна ангина пекторис (САП) определя тези с неблагоприятна прогноза [175].

За разлика от нарушената гликемия на гладно, която е с по-силно прогностично значение за развитие на захарен диабет тип 2, постпрандиалната хипергликемия корелира с риска от сърдечно-съдово усложнение [52, 59]. Проучванията DIGAMI и DECODE потвърждават, че новооткритите нарушения на гликемията при пациенти с ОКС корелират с повишен риск от бъдещи сърдечно-съдови инциденти, особено при наличие на метаболитен синдром [63, 103, 176].

В нашето проучване е изследвана връзката между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната прогноза. Поради липса на информация за глюкозната обмяна на починалите, тази закономерност е определена единствено по отношение на шестмесечната и едногодишната честота на рехоспитализация. Данните от общата група показват, че на шестия месец съществува връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) и честотата на рехоспитализация, а на първата година такава липсва. Това може да се обясни с различния брой изследвани пациенти и процентът на рехоспитализация при отделните подгрупи (с подобрение, с влошаване и без изменение на глюкозната обмяна). На първата година са изледвани повече пациенти (с подобрение - 37; с влошаване - 13 и без изменение - 90) в сравнение с тези на шестия месец (съответно – 27; 8; 64), като по-голяма част от тях [(с подобрение - 27(73%); с влошаване 9(69,2%) и без изменение на глюкозометаболитния статус – 64 (71,1%)] не са били рехоспитализирани. Тези факти подчертават трудната интерпретация на нарушенията на глюкозната обмяна и необходимостта от изследване на по-голям брой пациенти с ОКС за по-дълъг период от време.

Въз основа на получените резултати при търсенето на връзката между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза можем да направим следните изводи:

1. Дисгликемията е само един от основните компоненти на метаболитния синдром, чийто правилен контрол може да намали сърдечно-съдовия риск при ССЗ [116, 141, 174].

2. Необходимо е своевременно и точно диагностициране на нарушенията на глюкозната обмяна по време и след ОКС. Той често се съпътства или провокира нарушения на гликемията дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема.

3. Различаването на стрес хипергликемия от новооткритите нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) е важно за по-точното определяне на прогнозата при тези пациенти.

VII. Изводи

1. Нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС - 80% при дехоспитализацията, 59% на шестия месец и 62% на първата година.
2. Получените резултати предполагат независимото значение на хипергликемията за развитието, тежестта и клиничния изход на коронарната болест.
3. С използваните от нас лабораторни методи не установяваме устойчива зависимост на хипергликемичните индекси с големината на миокардната некроза при ОКС.
4. ОГТТ една година след ОКС служи за различаването на трайните нарушения на глюкозния метаболизъм от стрес хипергликемията.
5. Гликемията на гладно (p=0,003), гликемията при приема (p=0,009) и TAG (p=0,027) са надеждни диагностични показатели за развитие на трайни нарушения на гликемията една година след ОКС.
6. Използваните разширени индекси за хипергликемия не допринасят за изясняване на ролята на повишените кръвно-захарни нива и не са независими прогностични маркери при пациенти с ОКС.
7. hsCRP при постъпването е неспецифичен възпалителен биомаркер, който е свързан с миокардната увреда, но не отразява нейната реална големина.
8. Стойностите на TNF-alpha при хоспитализацията, показват, че той е фактор за нискостепенно персистиращо възпаление, който може да допринася за развитието на нови усложнения.
9. Нашите резултати не показват активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС.
10. Не се установява корелация между изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9) и нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС.

VIII. Приноси

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България въведохме измервания, показващи основна тенденция на гликемичните нива: времево-усреднена глюкоза (TAG - time average glucose), хипергликемичен индекс (HI - hyperglycaemic index), средна глюкоза (MG - median glucose).

2. Продължителното проследяване на нивата на кръвната захар по време на болничния престой е с по-голяма предиктивна стойност в сравнение с единично измерена стойност на кръвната захар при пациенти с ОКС.

3. Нито един от изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец) не е достатъчно точен и надежден прогностичен маркер при пациенти с ОКС.

4. Необходим е едновременен контрол на възпалението и хипергликемията за превенцията на коронарните инциденти и подобряването на тяхната прогноза.

Приноси с потвърдителен характер

1. При пациенти с ОКС съществува персистиращо възпаление независимо от глюкозния метаболитен статус.

2. Не се установява корелация между изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-α и MMP-9) и нарушенията на гликемията, което потвърждава тяхното независимо значение за развитието, тежестта и определянето на клиничния изход на коронарната болест.

IX. Библиография:

1. Георгиев Б., В. Байчева, Н. Гочева. Хипергликемия и остър коронарен синдром. Наука ендокринология, 2, 2008, №3,103-110.
2. Григоров Мл., М. Цекова, И. Узунангелов. Остър коронарен синдром. Медицински преглед, 42, 2006, №2, 5-47.
3. Денчев С., Ал. Носиков, Я. Симова. Социално значение на ОМИ. Мединфо, 2006, №9, 20-24.
4. Денчев С., Р. Иванова, Л. Терзиева. Остър коронарен синдром и нарушения на глюкозния метаболизъм. Мединфо, 2006, №1, 13-15.
5. Денчев С., Р. Иванова, С. Димитров, М. Господинова, К. Бянов, Л. Терзиева. Дисгликемиа при остър коронарен синдром. Медицинска мисъл, 2005, №2, 32-37.
6. Лозанов Б.. Диабетна кардиомиопатия - патогенетични и клинични аспекти. Ендокринология, 17, 2012, №3, 167-173.
7. Паскалева И.. Нови биохимични маркери при оценка на острия коронарен синдром 2009 Българска кардиология, 15, 2009, №1, 40-47.
8. Постаджиан А., А. Цончева, И. Кехайов, С. Кюркчиев, Б. Финков. Значение на комбинираното изследване на маркери на кардиомиоцитна некроза, възпалителна и ендотелна активност при пациенти с остър коронарен синдром.Съвременна медицина, 58, 2007, №3, 39-46.
9. Раев Д..Тенденции в клиничния изход при остър коронарен синдром, свързани със съвременната терапевтична стратегия. Българска кардиология,17, 2011, №1, 26-31
10. Цекова М. Лечение на острите коронарни синдроми. Обща медицина, 6, 2004, №1, 35-41.
11. Цекова М.. Остър коронарен синдром - патогенеза и патофизиология. Обща медицина, 5, 2003, №3, 37-41.
12. Abdullatef W., R. Al-Aqeedi, W. Dabdoob, H. Hajar, A. Bener, A. Gehani. Prevalence of unrecognized diabetes mellitus in patients admitted with acute coronary syndrome. J. Endocrinol. Invest., 2012;35(1):71-6.
13. Ahmad T., S. Hussain, M. Ayub. Frequency of metabolic syndrome in patients with type-2 diabetes. Med. Coll., Abbottabad 2010;22(1):139-42
14. Ambarish V., S. Chandrashekara, R. Sharma. Changes in plasma glucose levels and tumor necrosis factor alfa (tnf- α) with graded and regular exercise: Does this have an impact on patients of diabetes mellitus? Journal of Diabetes in Developing Countries, 2005; 25(4): 105-1092.
15. American Diabetes Association.Standards of medical care in diabetes— 2010. Diabetes Care, 2010; 33(1):11-61.
16. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. Circulation, 2008;117: 25-146.
17. Ancey C., P. Corbi, J. Froger, A. Delwail, J. Wijdenes, H. Gascan, D. Potreau, J. Lecron. SecretionofIL-6, IL-11 and LIF by human cardiomyocytes in primary culture. Cytokine, 2002;18:199–205.
18. Angeli F., P. Verdecchia, G. Karthikeyan, G. Mazzotta, M. Del Pinto, S. Repaci, C. Gatteschi, G. Gentile, C. Cavallini, G. Reboldi. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. Curr. Diabetes Rev., 2010; 6(2): 102-10.
19. Anselmino M., K. Malmberg, J. Ohrvik, L. Rydén. Euro Heart Survey Investigators. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 2008; 15(2):216-23.
20. Armstrong E., D. Morrow, M. Sabatine. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part I: Introduction and Cytokines. Circulation Electronic Pages Circulation, 2006 113(6):72-758.
21. Aronson D., P. Bartha, O. Zinder, A. Kerner, E. Shitman, W. Markiewicz, G. Brook, Y. Levy. Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects. Diabetes UK. Diabetic Medicine, 2003;(21):39–44.
22. Asia Pacific Cohort Study Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia pacific region. Diabetes Care, 2004;27:2836-2842.

23. Aziz E., E. Herzog, N. Mezitis. Hyperglycemia complicating the ACS: Algorithm for hyperglycemia management during ACS. In Mun Hong, Acute Coronary Syndrome. Multidisciplinary and pathway-based approach, Springer Verlag, 2007;272-286.
24. Badawi O., S. Yeung, B. Rosenfeld. Evaluation of glycemic control metrics for intensive care unit populations. American Journal of Medical Quality, 2009; XX:1-10.
25. Barringer T. WOSCOPS. The Lancet, 1997; 34(9): 429-432.
26. Bartnik M., F. Cosentino. Dysglycemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? European Heart Journal, 2009:1301-1304.
27. Bartnika M., L. Ryde´na, R. Ferraric, M. Bartnik, L. Ryde, R. Ferraric, K. Malmberg, K. Pyo¨ra¨la¨, M. Simoons, E. Standl, J. Soler-Soler, J. O¨hrvik. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. European Heart Journal, 2004; 25:1880–1890.
28. Bassuk Sh., N. Rifai, P. Ridker. High sensitive C-reactive proteinb: clinical importance. Curr. Probl. Cardiol., 2004; 29: 439-493.
29. Baugh M., J. Gavrilovic, I. Davies, D. Hughes, M. Sampson. Monocyte matrix metalloproteinase production in Type 2 diabetes and controls – a cross sectional study. Cardiovascular Diabetology, 2003;2:3.
30. Bianchi C., R. Miccoli, G. Daniele,G. Penno, S. Del Prato.Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes. Diabetes Care, 2009;2(32): 342-349.
31. Blake G., P. Ridker: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J. Intern. Med., 2002;252:283–294.
32. Blankenberg S., H. Rupprecht, O. Poirier, C. Bickel, M. Smieja, G. Hafner, J. Meyer, F. Cambien, L. Tiret.AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. Circulation, 2003;107:1579-1580.
33. Bryniarski L., M. Terlecki, A. Bednarek, M. Kocowska, S. Szynal, K. Kawecka-Jaszcz. The effects of acute hyperglycaemia on the in-hospital and long-term prognosis in patients with an acute coronary syndrome-a pilot study. Kardiol. Pol., 2011; 69(8): 774-81.
34. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature, 2001;414:813–820.
35. Brownlee M.. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 2005; 54:1615–1625.
36. Cao J., M. Hudson, M. Jankowski, F. Whitehouse, W. Weaver. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. Am. J. Cardiol., 2005; 96:183–186.
37. Capes S., D. Hunt, K. Malmberg, H. Gerstein. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet, 2000; 355: 773–778.
38. Ceriello A., K. Esposito, L. Piconi, M. Ihnat, J. Thorpe, R. Testa, M. Boemi, D. Giugliano. Oscillating glucose is moredeleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes,2008;57: 1349–54.
39. Ceriello A., E. Motz. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004;24(5):816-23.
40. Ceriello A.. Postprandialhyperglycemia and cardiovascular disease. Is the HEART2D study the answer? Diabetes Care, 2009;32(3):521-522.
41. Charbonnel B., J. Dormandy, E. Erdmann. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROACTIVE). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. Diabetes Care J., 2004;27(7):1647-1653.
42. Chazova T., V. Masenko, K. Zykov, T. Golitsyna. The role of inflammation factors in development of ACS in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Терапевтический архив, 2007;6:60-64.

43. Cheung N., V. Wong, M. McLean. The Hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care, 2006;29:765–770.
44. Cohen G., Y. Riahi, E. Alpert, A. Gruzman, S. Sasson. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. Arch. Physiol. Biochem., 2007;113:259–67.
45. Cooke J., P. Tsao. Go with the flow. Circulation, 2001;103:2773–2775.
46. Corstjens A., J. Ligtenberg, I. van der Horst, R. Spanjersberg, J. Lind, J. Tulleken, J. Meertens, J. Zijlstra. Accuracy and feasibility ofpoint-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. Crit. Care, 2006;10(5):135-145.
47. Croce K., Libby S. Stirring the soup of innate immunity in the acute coronary syndromes. European Heart Journal, 2010;31:1430–1432.
48. Curfs J., J. Meis, J. Hoogkamp-Korstanje. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. Clin.Microbiol. Rev., 1997;10:742–780.
49. Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. Mol. Cell Biochem., 2000;215:15215 - 15253.
50. Davi G., I. Catalano, M. Averna, A. Notarbartolo, A. Strano, G. Ciabattoni, C. Patrono. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N. Engl J. Med., 1990; 322:1769–1774.
51. DCCT Research Group: The association between glycaemic exposure and longterm diabetic complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes, 1995; 44:968 –983.
52. De Caterina R., R. Madonna. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship Eur. Heart J.,2010; 31:1159–1162.
53. De Caterina R., R. Madonna, H. Sourij, T. Wascher. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. European heart journal, 2010;31:1557-1564.
54. De Mulder M., R. Oemrawsingh, F. Stam, E. Boersma, V. Umans. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. Heart, 2012;98:37-41.
55. De Mulder M., V. Umans, J. Stam, H. Cornel, R. Oemrawsingh, E. Boersma. Intensive management of hyperglycaemia in acute coronary syndromes. Study design and rationale of the BIOMArCS 2 glucose trial. Diabetic Medicine, 2011;28(10):1168–1175.
56. Deedwania P., M. Kosiborod, E. Barrett, P. Deedwania, M. Kosiborod, E. Barrett, A. Ceriello, W. Isley, T. Mazzone, P. Raskin, American Heart Association, Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. 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;117:1610-16198.
57. Del Olmo M., J. Merino-Torres, M. Argente, A. Ramos, M. Navas, V. Campos, R.Cámara, A. Pérez-Lázaro. Detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary heart disease: study of reliable tools in clinical practice. J Endocrinol Invest. 2012;35(1):71-76.
58. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. N. Engl. J. Med., 1993; 329: 978–986.
59. Di Pasquale G., C. Rapezzi, S. Urbinati. Update on lipids, inflammation, thrombosis, and atheromatous plaque instability. G Ital Cardiol (Rome),2010;11:1-5.
60. Dohi T., K. Miyauch, T. Kasai, K. Kajimoto, N. Kubota, H. Tamura, T. Yokoyama, T. Kojima, K. Yokoyama, T. Kurata, H. Daida. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. Circulation, 2009; 73(8):1454-8.
61. Drenckham D., W. Ness: The endothelial contractile cytoskeleton; in Born GVR, Schwartz CJ(eds): Vascular Endothelium: Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities. Stuttgart,Schattauer, 1997, pp 1–25.
62. Du XL. Hyperglycaemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000;97:1222–6.

63. Duarte E., L. Pellanda, V. Portal. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome. Correlation with hospital and posthospital events. Arq. Bras. Cardiol. 2005;84(2):122-9
64. Duckworth W., M. McCarren, C. Abraira. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial Diabetes Care, 2001;24 (5):942-945.
65. Dungan K., S. Braithwaite, J. Preiser. Stress hyperglycaemia. Lancet, 2009;373:1798–807.
66. Egi M., R. Bellomo, E. Stachowski, C. French, G. Hart, C. Hegarty, M. Bailey. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: Theimpact of diabetes. Care Med., 2008; 36: 2249 –2255.
67. Egi M., R. Bellomo, E. Stachowski, C. French, G. Hart, G. Taori, C. Hegarty, M. Bailey. Hypoglycaemia and outcome in critically ill patients.Mayo Clinic Proc., 2010;85(3):217-24.
68. Ehara S., M. Ueda, T. Naruko, K. Haze. Elevated levels of oxidated low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndrome. Circulation, 2001;103: 1955–1960.
69. Elley C., T. Kenealy, E. Robinson, E. Robinson, P. Drury. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomesin people with Type 2 diabetes: a large prospectivecohort study. Diabetic Medicine, 2008;25:1295–1301.
70. Emiroglu M., O. Esen, M. Bulut, H. Karapinar, Z. Kaya, M. Akcakoyun, R. Kargin, S. Aung, E. Alızade, S. Pala, A. Esen. GGT levels and its association with high sensitive C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. North American Journal of Medical Sciences, 2010;2:306-310.
71. Esposito K., F. Nappo, R. Marfella, R. Marfella, G. Giugliano, F. Giugliano, M. Ciotola, L. Quagliaro, A. Ceriello, D. Giugliano. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation, 2002;106:2067–2072.
72. Etie S., L. Moghissi,M. Kelly, R. Cohen.Important updates on the management of inpatient hyperglycemia: Practical implications for pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy, 2010;67(8):S2.
73. Evidence-based recommendations in hyperglycemia and ACS Clinical Workshop, San Antonio. http://www.vbwg.org/EBR_Newsletter/EBR_Newsletter_San_Antonio.pdf.
74. Fabio A., V. Paolo, K. Ganesan. New-Onset Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Overview and Meta-Analysis: Current Diabetes Reviews, 2010;6(2):102-10.
75. Farhan S., R. Jarai, I. Tentzeris, M. Freynhofer, I. Brozovic, B. Vogel, A. Kautzky-Willer, T. Wasche, J. Wojta, K. Huber. Admission proinsulin is associated with mortality in patients with admission hyperglycemia during acute coronary syndrome: results from a pilot observational study. Clinical Chemistry, 2011;57:1456-1460
76. Feinberg M.,R. Schwartz, S. Behar. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. Advances in Cardiology, 2008; 45: 114-26.
77. Feinberg M., R. Schwartz, D. Tanne, E. Fisman, H.Hod, D. Zahger, E. Schwammethal, M. Eldar, S. Behar, A. Tenenbaum.Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of nonclinicallydiagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. Am. J. Cardiol., 2007; 99:667–67220.
78. Feldman C., P. Stone. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. Curr. Opin. in Cardio., 2000; 15:430–440.
79. Friedewald V., J. Ambrose, G. Stone, W. Roberts, J. Willerson. The editor's roundtable: The vulnerable plaque. Am. J. Cardiol., 2008;102:1644-1653.
80. Gadina M., P. Ferguson, J. Johnston. New interleukins: are there any more? Curr.Opin. Infect Dis., 2003;16:211–217.
81. Galt S., S. Lindemann, L. Allen, D. Medd, J. Falk, T. McIntyre, S. Prescott, L. Kraiss, G. Zimmerman, A. Weyrich. Outside-in signals delivered by matrix metalloproteinase-1 regulate platelet function. Circ. Res., 2002;90:1093-1099.
82. Gavin J., P. Ridker. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes.Journal of American College of Cardiology, 2003;41;37-42.
83. Gerstein H., J. Pogue, J. Mann, E. Lonn, G. Dagenais, M. McQueen, S. Yusuf. The hemoglobin a1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure:

Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity CHARMProgram Investigators. Arch. Intern. Med., 2008;168(15):1699-704.

84. Goldberg P., J. Bozzo, P. Thomas, M. Mesmer,O. Sakharova, M. Radford, S.Inzucchi."Glucometrics": assessing the quality of inpatient glucose management. Diabetes Technol. Ther., 2006;8:560 –569.

85. Goyal A., K. Mahaffey, J. Garg, K. Mahaffey, J. Garg, J. Nicolau, J. Hochman, P. Theroux, G. Oliveira, T. Todaro, C. Mojcik, P. Armstrong, C. Granger. 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; 27:1289 –1297.

86. Grundy S., I. Benjamin, G. Burke, A. Chait, R. Eckel, B. Howard, W. Mitch, S. Smith, J. Sowers. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation, 1999;100:1134–1146.

87. Grundy S., B. Brewer, J. Cleeman, J. Cleeman, S. Smith, C. Lenfant. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation, 2004;109:433-438.

88. Gustavsson C., C. Agardh. Inflammatory activity increases with haemoglobin A1c in patients with acute coronary syndrome. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2009;43:380-388.

89. Hadjadj S., D. Coisne, G. Mauco, S. Ragot, F. Duengler, P. Sosner, F. Torremocha, D.Herpin, R. Marechaud. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA_{1c} in acute myocardial infarction. Diabet. Med., 2004;21:305–310.

90. Haffner S., H. Cassells. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. Am. J. Med., 2003;115 (8A):6–11.

91. Hajer G., T. Van Haeften, and F. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal, 2008; 29: 2959–2971

92. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 2005;352:1685–1695.

93. Hasin T., M. Hochadel, A. Gitt. comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. Am. J. Cardiol., 2009; 103:772–778.

94. Hayden M., S. Tyagi.: Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. Cardiovasc. Diabetol., 2003;2:12-22.

95. HeartProtection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefi ts of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet, 2011;377: 469–76.

96. Heinisch R., C. Zanetti, F. Comin. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. Vascular Health and Risk Management, 2005;1:245–250.

97. Held C., H. Gerstein, S. Yusuf, C. Held, H. Gerstein, S. Yusuf, F. Zhao, L. Hilbrich, C. Anderson, P. Sleight, K. Teo, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. Circulation, 2007;115:1371-1375.

98. Heller S. A Summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care, 2009;32(2):357-361.

99. Herman A., J. Kappler, P. Marrack, A. Pullen. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. Annu Rev. Immunol., 1991;9:745–772.100

100. Hermanides J., T. Vriesendorp, R. Bosman, D. Zandstra, J. Hoekstra, J. Devries. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. Crit. Care Med., 2010;38(3); 838-842.

101. Holman R., S. Paul, M. Bethel, D. Matthews, H. Neil. Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Eng. J. Med., 2008;359:1577-89.

102. Hoogwerf B. Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2008;75(10):729-737.

103. Høfsten B., J. Løgstrup, P. Møller, K. Pellikka. Abnormal glucose metabolism in acute myocardial infarction influence on left ventricular function and prognosis. Cardiovascular imaging, 2009; 2(5):592-599.

104. Iain M., J. Mackenzie, T. Whitehouse, G. Nightingale.The metrics of glycaemic control in critical care .Intensive Care Med., 2011;37:435–443.

105. Ischihara M., I. Inoue, T. Kawagoe, Y. Shimatani, S. Kurisu, T. Hata, Y. Nakama, E. Kagawa.Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? European Heart Journal, 2006; 27:2413-2419.

106. Iwakura K., H. Ito, M. Ikushima, S. Kawano, A. Okamura, K. Asano, T. Kuroda, K. Tanaka, T. Masuyama, M. Hor, K. Fujii. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 2003;41:721-724.

107. Jain S., D. Nagi, B. Slavin, P. Lumb, J. Yudkin. Insulin therapy in type 2 diabetic subjectssuppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independentlyof glycaemic control. Diabet Med., 1993;10: 27–32.

108. James S.. Understanding glycemic control in the critically ill: three domains are better than one. Intensive Care Med., 2011;37:382–384.

109. Jarret R., H. Keen. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. Lancet, 1996;2:1009–12.

110. Jeemon P., K. Reddy. Social determinants of cardiovascular disease outcomes in Indians. Indian journal of medical research, 2010;132(5): 617-22.

111. Jeppsson J., U. Kobold, J. Barr, A. Finke, W. Hoelzel, T. Hoshino, K. Miedema, A. Mosca, P. Mauri, R. Paroni, L. Thienpont, M. Umemoto, C. Weykamp,International Federationof Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).Approved IFCC reference.Clinical chemistry, 1979:25(4):629-38.

112. Johansen O., K. Birkeland, E. Brustad, E. Aaser, A. Lindahl, R. Midha, T. Ueland, P. Aukrust, L.Gullestad. Undiagnosed dysglycaemia and inflammation in cardiovascular disease. Eur. J. Clin. Invest., 2006;36(8):544-51.

113. Jones C., L. Kuo, M. Davis, D. deFily, W. Chillian. Role of nitric oxide in coronary microvascularresponses to adenosine and increased metabolic demand. Circulation, 1996; 91:1807–1813.

114. Kamada H., F. Yu, C. Nito, P.Chan. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and MMP-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats:relationship to blood-brain barrier dysfunction. Stroke, 2007;38(3):1044–1049.

115. Kavanagh B., K. McCowen. Glycaemic control in ICU. N Engl J Med, 2010;363:2540-2546.

116. Kelly T., L. Bazzano, V. Fonseca, T. Thethi, K. Reynolds, J. He.Systematic Review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann. Intern. Med., 2009;151:394-403.

117. Kilic T., H. Jneid, E. Ural, G. Oner, T. Sahin, G. Kozdag, G. Kahraman, D. Ural.Impact of the metabolic syndrome on high-sensitivity C reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis, 2009;207(2): 591-6.

118. Kitamura A., G. Hasegawa, H. Obayashi, K. Kamiuchi, M. Ishii, M. Yano, T. Tanaka, M. Yamaguchi, H. Shigeta, M. Ogata, N. Nakamura, T. Yoshikawa. Interleukin-6 polymorphism (634C/G) in the promotor region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Diabet Med., 2002;19:1000–1005.

119. Kolansky M. Record Owner Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmacoeconomic burden. American Journal of Managed Care, 2009;15(2):36-41.

120. Kolm-Litty V., U. Sauer, A. Nerlich, R. Lehmann, E. Schleicher. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. J. Clin. Invest., 1998;101:160–169.

121. Kosiborod M., S. Rathore, S. Inzucchi, F. Masoudi, Y. Wang, E. Havranek, H. Krumholz. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation, 2005;111:3078 –3086.

122. Kosiborod M., S. Inzucchi, H. Krumholz, L. Xiao, P. Jones, S. Fiske, F. Masoudi, S. Marso, J. Spertus. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction defining the optimal outcomes-based measure of risk. Circulation, 2008;117:1018-1027.

123. Kosiborod M., S. Inzucchi, H. Krumholz. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. Arch. Inter. Med., 2009;169:438-446.

124. Kuenen J., R. Borg, D. Kuik, H. Zheng, D. Schoenfeld, M. Diamant, D. Nathan,R. Heine and on behalf of the ADAG Study Group. Does glucose variability influence the relationship between

mean plasma glucose and HbA_{1c}levels in type 1 and type 2 diabetic patients? Diabetes Care, 2011;34(8):1843-1847.

125. Kuhn L., G. Lee. The need for increased vigilance in managing hyperglycaemia during acute coronary syndrome in the emergency department: An introduction to the evidence. Australasian Emergency Nursing Journal, 2011;14(3): 202-207.

126. Lakka M., D. Laaksonen, T. Lakka, L. Niskanen, E. Kumpusalo, J. Tuomilehto, J. Salonen. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, 2002;288:2709-2716.

127. Levantesi G., A. Macchia, R. Marfis, M. Franzosi, A. Maggioni, G. Nicolosi, C. Schweiger, L. Tavazzi, G. Tognoni, F. Valagussa, R. Marchioli. GISSI-Prevenzione Investigators. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 2005;46:277–283.

128. Libby P., F. Crea. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. European Heart Journal, 2010;31(7):777-83.

129. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. Circulation, 2001;104:365–372.

130. Loscalzo J., G. Welch. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. Prog. Cardiovasc Dis.,1995;38:87–104.

131. Malmberg K., A. Norhammar, H. Wedel, L. Rydén. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation, 1999;99:2626 –2632.

132. Malmberg K., L. Rydén, H. Wedel,L. Rydén, H. Wedel, K. Birkeland, A. Bootsma, K. Dickstein, S. Efendic, M. Fisher, A. Hamsten, J. Herlitz, P. Hildebrandt, K. MacLeod, M. Laakso, C. Torp-Pedersen, A. Waldenström, DIGAMI 2 Investigators. 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;26:650–661.

133. Marling C., J. Shubrook, S. Vernier, M. Wiley, F. Schwartz. Characterizing blood glucose variability using new metrics with continuous glucose monitoring data. J. Diabetes Sci. Technol., 2011;5(4):871-878.

134. Marshall S. Intensive diabetes management for high-risk patients: how best to deliver? Diabetes Care, 2009;32(6):1132-1133.

135. Marx N., G. Sukhova, T. Collins. PPAR_ activactors inhibitor cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. Circulation, 1999;99: 3125–3131.

136. Matsumura S., S. Iwanaga, S. Mochizuki, H. Okamoto, S. Ogawa, Y. Okada. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. J. Clin. Invest., 2005;115:599-609.

137. McGuire D., H. Emanuelsson, C. Granger,O. Magnus, D. Moliterno, H. White, D. Ardissino, J. Box, R. Califf, E. Topol. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. Eur. Heart J., 2000;21:1750-1758.

138. McNairE., C. Wells, A. Qureshi. Modulation of high sensitive C-reactive protein by soluble receptor for advanced glycation end products. Mol. CellBiochem., 2010;341:135-38.

139. Mehta S., S. Yusuf, R. Diaz, J. Zhu, P. Pais, D. Xavier, E. Paolasso, R. Ahmed, C. Xie, K. Kazmi, K. Tai, A. Orlandini, J. Pogue, L. Liu,CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: theCREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA, 2005;293:437–446.

140. Mehta Sh., Ch. Cannon. Future prospects in the management of acute coronary syndrome and thrombosis. http://www.npcentral.net/ce/issue1.pdf.

141. Meier M., M. Hummel. Cardiovascular disease and intensive glucosecontrol in type 2 diabetes mellitus: movingpractice toward evidence-based strategies. Vascular Health and Risk Management, 2009;5:859–871.

142. Meyfroidt G., D. Keenan, X. Wang, P. Wouters, J. Veldhuis, G. Van den Berghe. Dynamic characteristics of blood glucosetime series during the course ofcritical illness: effects of intensive insulintherapy and relative association with mortality. Crit. Care Med., 2010;38:1021-1029.
143. Milionis H., K. Kalantzi, A. Papathanasiou, A. Kosovitsas, M. Doumas, J. Goudevenos.Metabolic syndrome and risk of acute coronary syndromes in patients younger than 45 years of age. Coronary Artery Disease, 2007;18:247-252.
144. Miura H., R. Watchel, Y. Liu, F. Loberiza, T. Saito, M. Miura, D. Gutterman. Flow-induced dilationof human coronary arterioles: important role of Ca-activated K-channels. Circulation, 2001;103:1992–1998.
145. Moghissi E. Review. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. Current Medical Research & Opinion, 2010;26(3):589–598.
146. Mohanty P., W. Hamouda, R. Garg, A. Aljada, H. Ghanim, P. Dandona. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generationby leucocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000;85:2970 –2973.
147. Monnier L., E. Mas, C. Ginet, F. Michel, L. Villon, J. Cristol, C. Colette. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA, 2006;295:1681–1687.
148. Monserrat A., L. Ramos, C. Pellanda, P. Vieira, D. Ribeiro, E. Menti, V. Portal. Prognostic value of fasting glucose levels in elderly patients with acute coronary syndrome .Arq.Bras.Cardiol., 2012;98(3):203-210.
149. Montiero C., L. Pinheiro, M. Izar, S. Barros, M. Vasco, S. Fischer, R. Povoa, S.Brandão, A. Santos, L.Oliveira, A. Carvalho, F. Fonseca. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event. Braz.J. Biol. Res., 2010;43:297-302.
150. Monteiro S., P. Monteiro, F. Gonçalves, M. Freitas, L. Providência. 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.
151. Montiero S., N. Antonio, F. Goncalves, P. Montiero, L. Providencial. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. European Society of Cardiology Prevention and Rehabilitation, 2009;16:164-168.
152. Moriwaki Y., T. Yamamoto, Y. Shibutani, E. Aoki, Z. Tsutsumi, S. Takahashi, H. Okamura, M. Koga, M. Fukuchi, T. Hada. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serumofpatients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. Metabolism, 2003;52:605–608.
153. Mukherjee S., L. Dharchowdhury, A. Chatterjee. A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata Journal of the Indian Medical Association, 2008;106(12):776-778.
154. Nakatani D., Y. Sakata, H. Sato, H. Mizuno, M. Shimizu, S.Suna, H. Ito, Y. Koretsune, A. Hirayama, M. Hori, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Clinical impact of metabolic syndrome and its additive effect with smoking on subsequentcardiac events after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 2007;99:885–889.
155. Nareika A., K. Sundararaj, Y. Im, B. Game, M. Lopes-Virella, Y. Huang. High glucose and interferon gamma synergistically stimulate MMP-1 Expression in U937 macrophages by increasing transcription factor STAT1 Activity.Atherosclerosis, 2009;202(2):363–371.
156. Nature Publishing Group. http://www.nature.com/focus/metabsyn/index.html. Metabolic syndrome.
157. Nesto R., R. Lago. Glucose a biomarker in acute myocardial infarction ready for prime time? Circulation, 2008;117:990-992.
158. Oliver M., L. Opie. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias.Lancet, 1994;343:155–158.
159. Paterson A., B. Rutledge, P. Cleary, J. Lachin, R. Crow. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group.the effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetesthe diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care, 2007;30(8):2107–2112.

160. Pennathur S., J. Wagner, C. Leeuwenburgh, K. Litwak, J. Heinecke. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. J. Clin. Invest., 2001;107:853–860.
161. QureshiA., A. Asherson, A. Grossman. Diagnosing diabetes on admission hyperglycaemia.cHeart. 2012; 98(1):3-4.
162. Ravnskov U., P. Rosch, M. Sutter. Should we lower cholesterol as much as possible? BMJ, 2006;332:1330–1332.
163. Rodbard D.. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. Diabetes technology therapeutics, 2009;1(1):55-67.
164. Roubille F., A. Samri, L. Cornillet, C. Sportouch-Dukhan, J. Davy, F. Raczka, R. Gervasoni, J. Pasquie, T. Cung, C. Piot, J. Macia, F. Cransac, F. Leclercq. Routinely–feasible multiple biomarkers score to predict prognosis after revascularized STEMI. E. J. of Internal Medicine, 2010; 21:131-136.
165. Rubanyi G. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993;22(4):1– 14.
166. Rutter M.,R. Nesto. The BARI 2D study: A randomizedtrial of therapies for type 2 diabetesand coronary artery disease. Diabetes & Vascular Disease Research, 2010;7(1):69–72.
167. Saadeddin S., M. Habbab, G. Ferns. Markers of inflammation and coronary artery disease. Med. Sci. Monit., 2002;8:5–12.
168. Sacks D., the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay: Global harmonization of hemoglobin A1c. Clin. Chem., 2005;51:681– 683.
169. Sarwar N., P. Gao, S. Seshasai, R. Gobin, S. Kaptoge, E. Angelantonio, E. Ingelsson, D. Lawlor, E. Selvin, M. Stampfer, C. Stehouwer, S. Lewington, L. Pennells, A. Thompson, N. Sattar, I. White, K. Ray, J. Danesh. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet, 2010;375(9733):2215-22.
170. Schillaci G., M. Pirro, G. Vaudo, G. Vaudo, F. Gemelli, S. Marchesi, C. Porcellati, E. Mannarino. Prognostic value of the metabolic syndrome in essentialhypertension. J, Am. Coll. Cardiol., 2004;43:1817–1822.
171. Schwartz G., A. Olsson, M. Szarek, W. Sasiela. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) trial. Diabetes Care, 2005;28(10): 2508-13.
172. Selvin E., J. Coresh, S. Golden, F.Brancati, A. Folsom, M. Steffes. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch. Intern. Med., 2005;165(16):1910-1916.
173. Siegelaar S., L. Kerr, S. Jacober, H. Devries. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction. A reanalysis of the HEART2D study. Diabetes Care, 2011;34(4):855-857.
174. Skyler J., R. Bergenstal, R. Bonow, J. Buse, P. Deedwania, E. Gale, B. Howard, M. Kirkman, M. Kosiborod, P. Reaven, R. Sherwin, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Circulation, 2009;119:351-357.
175. Sourij H., Ch. Saely, F. Schmid, R. Zweiker, T. Marte, T. Wascher, H. Drexel. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographied coronary patients. European Heart Journal, 2010; 31: 1583–1590.
176. Sowers J., M. Epstein, E. Frohlich. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: anupdate. Hypertension, 2001;37:1053–1059.
177. Soylu A., M. Ülgen, M. Düzenli. Antidiabetic treatment in diabetic patients with coronary artery disease. Eur. J. Gen. Med., 2007;4(4):190-198.
178. Srinivasan S., M. Yeh, E. Danziger, M. Hatley, A. Riggan, N. Leitinger, J. Berliner, C.Hedrick. Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8. Circ. Res., 2003;92:371–377.

179. Stary H., A. Chandler, S. Glagov, J. Guyton, W. Insull, M. Rosenfeld, S. Schaffer, C. Schwartz, W. Wagner, R. Wissler. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation, 1994;89:2462–2478.
180. Stern M. Diabetes and cardiovascular disease: the 'common soil' hypothesis. Diabetes, 1995; 44:369–374.
181. Straczkowski M., I. Kowalska, A. Nikolajuk, S. Dzienis-Straczkowska, M. Szelachowska, I. Kinalska. Plasma interleukin 8 concentrations in obese subjects with impaired glucose tolerance. Cardiovasc. Diabetol.2003; 2:1-5.
182. Suleiman M., F. Hammerman, M. Boulos, M. Kapeliovich, A. Suleiman, Y. Agmon, W. Markiewicz, D. Aronson. Fasting glucose is an importantindependent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. Circulation, 2005; 111:754 –760.
183. Svensson A., D. McGuire, P.Abrahamsson, M. Dellborg. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur. Heart J., 2005; 26:1255–1261.
184. TheNICE-SUGAR Study Investigators.Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.N. Engl. J. Med., 2009;360:1283-1297.
185. Tahara Y., K. Shima: The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. Diabetes Care, 1993;16:1313–1314.
186. Tak P., G. Firestein. NF-6B: a key role in inflammatory disease. J. Clin. Invest., 2001;107:7–11.
187. Takada J., R. Ramos, R. Cardoso, S. Avakian, J. Ramires, A. Mansur. In-hospital death in acute coronary syndrome was related to admission glucose in men but not in women. Cardiovascular Diabetology, 2012;11:47-65.
188. Tenney R., J. Turnbull, K. Stansfield, P. Pekala. The regulation of adipocyte metabolism and gene expression by interleukin-11. Adv. Enzyme Regul., 2003;43:153–166.
189. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. The New England JOURNAL of MEDICINE, 2009;360:1283-1297.
190. Tousoulis D., Ch. Antoniades, N. Koumallos. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: From bench to bedside. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2006;17:225-233.
191. Tsimikas S., J. Witztum. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. Circulation, 2001;103:1930–1932.
192. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas.
193. Undas A., I. Wiek, E. Stępień, K. Zmudka, W. Tracz. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. Diabetes Care, 2008;31(8):1590-1595.
194. Vahanian A., J. Camm, R. De Caterina. Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. Cardiovascular Medicine. Compendium of abridged ESC guidelines, 2008:39-56.
195. Van den Berghe G., P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers, R. Bouillon. Intensive insulin therapy incritically ill patients. N. Engl. J. Med., 2001;345:1359-1367.
196. Van den Borne S., J. Cleutjens, R. Hanemaaijer, E. Creemers, J. Smits, M. Daemen, W. Blankesteijn. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. Cardiovasc. Pathol., 2009;18(1):37-43.
197. Van der Horst I., M. Nijsten, F. Zijlstra. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. Cardiovasc Diabetol., 2007; 6(2):1-8.
198. Van der Werf F., J. Bax, A. Betrin, A. Betriu, C. Blomstrom-Lundqvist, F. Crea, V. Falk, G. Filippatos, K. Fox, K. Huber, A. Kastrati, A. Rosengren, P. Steg, M. Tubaro, F. Verheug, F. Weidinger, M. Weis, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of AMI in patients presenting with persistent ST segment elevation. European Heart Journal, 2008;29:2909-2945.
199. Vanhoutte P. How to assess endothelial function in human blood vessels. J. Hypertens., 1999;17:1047–1058.
200. Vergès B., A. Avignon, F. Bonnet, B.Catargi, S. Cattan, E. Cosson, G. Ducrocq, M. Elbaz, A. Fredenrich, P. Gourdy, P. Henry, O. Lairez, A. Leguerrier, C. Monpère, P. Moulin, B. Vergès-

Patois, R. Roussel, G. Steg, P. Valensi. Diabetes and cardiovascular disease study group of the société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. Diabetes Metab., 2012;38(2):113-27.

201. Von Bibra H. and M. Sutton. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. Curr. Heart Fail. Rep., 2011;8:242–251.

202. Williams S., A. Goldfine, F. Timimi, H. Ting, M. Roddy, D. Simonson, M. Creager. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation, 1998;97:1695–1701.

203. Worthley M., A. Holmes, S. Wiloughby, A. Kucia, T. Heresztyn, S. Stewart, Y. Chirkov, J. Zeitz, J. Horowitz. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromesmediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. J. Am. Coll. Cardiol., 2007;49:1304–1013.

204. Yuan S., E. Ustinova, M. Wu, J. Tinsley, W. Xu, F. Korompai, A. Taulman. Protein kinase C activation contributes to microvascular barrier dysfunction in the heart at early stages of diabetes. Circ. Res., 2000;87:412–417.

205. Zacho J., A. Hansen, B. Nordestgaard. C-reactive protein and all-cause mortality – the Copenhagen City Heart Study. European Heart Journal, 2010;31:1624-1632.

206. Zeller M., P. Steg, J. Ravisy, Y. Laurent, L. Janin-Manificat, I. L'Huillier, J. Beer, A. Oudot, G. Rioufol, H. Makki, M. Farnier, L. Rochette, B. Vergès, Y. Cottin. Observatoire des Infarctus de Côte-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomesin acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med., 2005;165: 1192–1198.

207. Zocai G., A. Abbate, G. Liuzzo. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. Journal of the American College of Cardiology, 2003;41:1071-1077.

208. Zoungas S., A. Patel, J. Chalmers, B. de Galan, Q. Li, L. Billot, M. Woodward, T. Ninomiya, B. Neal, S. MacMahon, D. Grobbee, A. Kengne, M. Marre, S. Heller,ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N. Engl. J. Med., 2010;363:1410-1418.

209. Zykova S., S. Svartbergy, R. Seljelid.Release of TNF-a from in vitro-stimulated monocytes is negatively associated with serum levels of apolipoprotein B in patients with type 2 diabetes. Journal of Immunology, 2004;60:535–542.

210. Zhang XL, J. Lu, G. Shan,, Z. Yang, W. Yang. Association between glucose variability and adverse in-hospital outcomes for Chinese patients with acute coronary syndrome. Saudi Med J., 2010;31(10):1146-51.