

# Wpływ wartości glikemii w ostrej fazie zawału serca na rokowanie u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy leczonych przezskórną interwencją wieńcową

Mariusz Gąsior<sup>1</sup>, Damian Pres<sup>1</sup>, Gabriela Stasik-Pres<sup>1</sup>, Piotr Lech<sup>1</sup>, Marek Gierlotka<sup>1</sup>, Michał Hawranek<sup>1</sup>, Krzysztof Wilczek<sup>1</sup>, Bożena Szyguła-Jurkiewicz<sup>1</sup>, Andrzej Lekston<sup>1</sup>, Zbigniew Kalarus<sup>2</sup>, Krzysztof Strojek<sup>3</sup>, Janusz Gumprecht<sup>3</sup> i Lech Poloński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Zabrze

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 422–430

## Streszczenie

**Wstęp:** Cukrzyca jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie chorych z zawałem serca. Ostatnio zwrócono uwagę na nowy czynnik prognostyczny, którym jest stężenie glukozy przy przyjęciu do szpitala. Celem niniejszego badania była ocena wpływu wartości glikemii przy przyjęciu na rokowanie chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych przezskórną interwencją wieńcową (PCI).

**Metody i wyniki:** Przeanalizowano kolejnych chorych ze STEMI leczonych PCI. Pierwszym kryterium podziału na grupy była obecność cukrzycy lub jej brak. Drugie kryterium stanowiło stężenie glukozy przy przyjęciu [wartość progowa  $\geq 7,8$  mmol/l (140 mg/dl)]. Na tej podstawie w grupie chorych na cukrzycę i bez cukrzycy wyodrębniono podgrupy z hiperglikemią i bez hiperglikemii. Śmiertelność 1-roczną u chorych na cukrzycę wynosiła 16,0%. W grupie tej nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności 1-roczonej między pacjentami z hiperglikemią i bez niej. Śmiertelność 1-roczną u osób bez cukrzycy wyniosła 5,6%. W grupie chorych bez cukrzycy i z hiperglikemią śmiertelność 1-roczną była istotnie wyższa w porównaniu z pacjentami bez hiperglikemii (8,51% vs. 3,68%;  $p = 0,001$ ). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że u chorych bez cukrzycy wartość glikemii przy przyjęciu jest niezależnym czynnikiem śmiertelności 1-roczonej [na każdy wzrost glikemii o 1 mmol/l HR = 1,09 (1,01–1,17)].

**Wnioski:** Podwyższona wartość glikemii w ostrej fazie zawału serca determinuje rokowanie pacjentów bez cukrzycy, natomiast nie jest niezależnym czynnikiem zgonu wśród chorych na cukrzycę leczonych PCI. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 3: 173–181)

**Słowa kluczowe:** hiperglikemia, zawał serca, cukrzyca

---

Artykuł redakcyjny — str. 143

---

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Mariusz Gąsior, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel. (0 32) 273 23 16, faks: (0 32) 273 26 79; e-mail: mariuszgasiior@poczta.onet.pl

## Wstęp

Częstość występowania cukrzycy wśród chorych hospitalizowanych z powodu zawału serca wynosi 10–20% i wykazuje tendencję wzrostową [1–4]. Stwierdzono, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z chorobą wieńcową [5]. Osoby z cukrzycą i zawałem serca charakteryzują się częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) oraz wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą [1, 2, 6, 7]. Zwrócono również uwagę na fakt, że w grupie chorych na cukrzycę, zaburzenia dotyczące glikemii mogą mieć znaczenie rokownicze. Wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia glukozy rośnie śmiertelność w obserwacji krótko- i długoterminowej [8–10]. Istnieją jednak doniesienia niepotwierdzające takiej zależności [11, 12]. Tak rozbieżne wnioski mogą wynikać z heterogenności grup (chorzy ze wszystkimi typami ostrych zespołów wieńcowych), różnie definiowanego punktu odcięcia dla hiperglikemii oraz z różnych sposobów leczenia (głównie zależność została potwierdzona w zawale serca leczonym fibrynolitycznie) [8–13]. Wysoka wartość glikemii w ostrej fazie zawału serca może również wpływać na rokowanie osób bez cukrzycy [12, 14–18]. W badaniach porównujących wpływ stężenia glukozy na rokowanie chorych z zawałem serca bez cukrzycy również występuje kwestia heterogenności grup poddanych analizie oraz różnorodności przedziałów dla określenia hiperglikemii [11, 12, 14]. Interesujące jest również to, że rokowanie pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy, ale z podwyższoną wartością glikemii w ostrej fazie zawału serca jest podobne lub gorsze niż u chorych na cukrzycę [14, 15, 19].

Uwzględniając rozbieżne wyniki dotyczące wpływu wartości glikemii na rokowanie oraz heterogenność grup poddanych analizom, autorzy postanowili ocenić tę zależność u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) leczonych przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*).

## Metody

### Chorzy

Do analizy włączono kolejnych chorych z STEMI przyjętych do III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii, Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Do pilnej diagnostyki inwazyjnej, z intencją wykonania PCI kierowano pacjentów: z utrzymują-

cym się bólem stenokardialnym 30 min lub dłużej, elektrokardiograficznymi cechami tworzącego się zawału serca (tj. uniesieniem odcinka ST  $\geq 0,1$  mV w dwóch lub więcej odprowadzeniach kończynowych lub  $\geq 0,2$  mV w dwóch lub więcej odprowadzeniach przedsercowych lub nowo powstałym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa), z czasem od początku bólu zawałowego do leczenia inwazyjnego nieprzekraczającym 12 godzin, po uzyskaniu pisemnej zgody chorego na zaproponowane leczenie. Do badania kwalifikowano również osoby po nieskutecznym leczeniu fibrynolitycznym. Z analizy wyłączono pacjentów z obrzękiem płuc lub wstrząsem kardiogennym. Przed wykonaniem koronarografii wszystkim chorym (jeżeli nie otrzymali wcześniej) podano doustnie 300–500 mg kwasu acetylosalicylowego, 5000–10000 j. heparyny oraz 5 mg morfiny dożylnie. Ponadto, w przypadku dodatkowych wskazań podawano: nitroglicerynę, beta-blokery, inhibitory enzymu konwertującego, leki antyarytmiczne i atropinę. Koronarografię wykonano poprzez nakłucie tętnicy udowej. Przepływ w tętnicy nasierdziejowej oceniano według skali TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) [20]. Po wykonaniu koronarografii i kwalifikacji do zabiegu stentowania chorzy otrzymywali doustnie 300 mg kłopidogrelu. Dodatkowe dawki heparyny w trakcie zabiegu uzależnione były od jego przebiegu, czasu trwania i podawano je według decyzji operatora. Za skuteczny zabieg PCI uznano uzyskanie przepływu TIMI 3 i obecność rezydualnej stenozы mniejszej lub równej 30% bez cech dyssekcji ograniczającej przepływ przez tętnicę. Po zabiegu chorych przekazywano na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg/d. Zalecano stosowanie beta-blokerów, inhibitorów enzymu konwertującego i statyn przy braku przeciwwskazań. Wszyscy chorzy na cukrzycę i bez cukrzycy z hiperglikemią w ostrej fazie STEMI leczeni byli insuliną krótko-działającą we wlewie lub podskórnymi wstrzyknięciami. Po ostrej fazie zawału i przy wypisie, jeżeli dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło mniej niż 30 j., stosowano leczenie sprzed zawału. W przypadku cukrzycy rozpoznanej w szpitalu po ostrej fazie zawału, jeżeli dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło mniej niż 30 j., stosowano terapię doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub dietą. W przeciwnym razie kontynuowano leczenie insuliną metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Chorym, którym implantowano stenty, zalecano 250 mg tiklopidyny doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni. W przypadku nawrotu dolegliwości bólowych z towarzyszącym ponownym uniesieniem odcinka

ST wszystkich chorych kierowano w trybie natychmiastowym do koronarografii, gdzie w przypadku reokluzji lub istotnego zwężenia tętnicy odpowiedzialnej za zawał wykonywano ponowny zabieg PCI. U wszystkich chorych przed wypisem wykonano echokardiografię w celu określenia frakcji wyrzutowej lewej komory lub test wysiłkowy. Dane dotyczące charakterystyki klinicznej i angiograficznej, rokowania wewnątrzszpitalnego i 1-rocznego dokumentowano w bazie danych. Dane dotyczące obserwacji 1-roczonej uzyskiwano na podstawie ankiet, rozmów telefonicznych i informacji z Narodowego Funduszu Zdrowia, który prowadzi rejestr hospitalizacji, ich przyczyn oraz wykonywanych procedur w trakcie pobytu w szpitalu. Dane uzyskiwane na podstawie ankiet, rozmów telefonicznych weryfikowano w Narodowym Funduszu Zdrowia. Dane z okresu obserwacji uzyskano u 100% chorych.

### Wartość glikemii przy przyjęciu i obecność cukrzycy. Podział na grupy

Wartość glikemii oznaczano z krwi żyłnej w chwili przyjęcia do szpitala oraz w kolejnych dniach hospitalizacji według decyzji lekarza prowadzącego. Kryterium podziału na grupy stanowiła obecność cukrzycy lub jej brak. Grupa pierwsza obejmowała chorych na cukrzycę wyodrębnioną na podstawie wywiadu (udokumentowana obecność cukrzycy leczona insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub dieta) lub z nowo rozpoznaną cukrzycą w szpitalu. Nowo rozpoznaną cukrzycę stwierdzano w przypadku: co najmniej 2-krotnie podwyższonej wartości glikemii na czczo ( $\geq 7$  mmol/l; 126 mg/dl) po ostrej fazie zawału serca lub ze stężeniem glukozy większym lub równym 11,1 mmol/l (200 mg/dl) po doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) wykonywanym pod koniec hospitalizacji. Grupę drugą stanowili chorzy bez cukrzycy. Drugim kryterium podziału była wartość glikemii przy przyjęciu. Hiperglikemię stwierdzano, jeśli stężenie glukozy było większe lub równe 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Na tej podstawie w grupie pacjentów z cukrzycą i bez niej wyodrębniono podgrupy z hiperglikemią i bez hiperglikemii.

### Punkty końcowe

Pierwotnym punktem końcowym była śmiertelność 1-rocza. Przeanalizowano zależność między wartością glikemii przy przyjęciu a śmiertelnością 1-roczną oddzielnie dla chorych na cukrzycę i bez tego schorzenia. Następnie przeprowadzono analizę wieloczynnikową w celu wyodrębnienia niezależnych czynników determinujących śmiertelność. Wtórny punktem końcowym było określenie od-

setka występowania śmiertelności wewnątrzszpitalnej, udaru mózgu w obserwacji wewnątrzszpitalnej i 1-roczonej; ponownego zawału serca i MACE w obserwacji 1-roczonej; MACE definiowano jako łączną ocenę udaru mózgu, zawału serca i zgonu.

### Analiza statystyczna

Parametry ciągłe o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Istotność różnic między średnimi sprawdzano za pomocą testu *t*-Studenta. Parametry jakościowe porównywano testem  $\chi^2$  (w przypadku liczebności oczekiwanych poniżej 5 stosowano poprawkę Yatesa). Analizy wpływu poszczególnych parametrów na śmiertelność dokonywano za pomocą wieloczynnikowej regresji metodą proporcjonalnego hazardu Coxa, wyniki przedstawiając jako względne ryzyko (HR, *hazard ratio*) i 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*). Jako istotne statystycznie przyjęto *p* mniejsze od 0,05 (2-stronne). Obliczenia i analizy statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica PL wersja 6.1 (StatSoft Inc.).

## Wyniki

Przeanalizowano dane 1310 kolejnych pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania poddanych zabiegowi PCI. W badanej grupie było 352 (26,9%) chorych na cukrzycę i 958 (73,1%) osób bez cukrzycy.

### Chorzy na cukrzycę

**Charakterystyka kliniczna.** W grupie chorych na cukrzycę wartość glikemii przy przyjęciu większą lub równą 7,8 mmol/l (140 mg/dl) stwierdzono u 289 (82,1%) osób, natomiast mniejszą od 7,8 mmol/l (140 mg/dl) — u 63 (17,9%) chorych. Średnie stężenie glukozy wynosiło 14,07 mmol/l (253,26 mg/dl) i 6,33 mmol/l (113,94 mg/dl) odpowiednio w podgrupie z i bez hiperglikemii. Chorzy z hiperglikemią byli starsi, częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze oraz wykazano tendencję do wyższego odsetka występowania płci żeńskiej. Charakterystykę kliniczną przedstawiono w tabeli 1.

**Charakterystyka angiograficzna.** Po wykonaniu koronarografii stwierdzono silną tendencję do częstszego występowania wielonaczyniowej choroby wieńcowej w podgrupie z hiperglikemią (63,67% *vs.* 50,79%). Rozkład tętnic odpowiedzialnych za zawał był porównywalny w obydwu podgrupach. Podobnie, wyjściowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał TIMI 2–3, końcowy przepływ TIMI 3,

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna analizowanych grup chorych

Parametr	Chorzy na cukrzycę			Chorzy bez cukrzycy		
	Wartość glikemii		p	Wartość glikemii		p
	< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)		< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	
Wiek (lata)	58,42 ± 11,59	62,48 ± 9,85	0,01	55,62 ± 10,5	59,01 ± 10,65	0,000002
Płeć żeńska (%)	31,75	44,64	0,06	19,66	25,9	0,02
Nadciśnienie tętnicze (%)	60,32	72,66	0,05	46,21	51,85	0,088
Hiperlipidemia (%)	60,53	60,00	0,95	61,99	60,14	0,62
Palenie tytoniu (%)	53,97	48,96	0,47	75,82	63,76	0,00006
Przebyty zawał serca (%)	17,46	24,57	0,22	17,24	15,08	0,37
Średnie stężenie glukozy przy przyjęciu [mmol/l] (mg/dl)	6,33 ± 1,07 (113,94 ± 19,26)	14,07 ± 4,57 (253,26 ± 82,26)	0,000001	6,36 ± 0,96 (114,48 ± 17,28)	9,91 ± 2,35 (178,38 ± 42,30)	0,000001
Średni czas od początku bólu zawałowego do PCI [h]	6,10 ± 7,80	5,48 ± 4,76	0,54	4,9 ± 3,4	4,1 ± 2,6	0,00007
Zawał ściany przedniej (%)	41,27	43,25	0,77	39,14	39,42	0,93
Leczenie fibrynolityczne przed PCI (%)	20,63	25,26	0,43	20,52	26,72	0,02

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa

**Tabela 2.** Charakterystyka angiograficzna analizowanych grup chorych

Parametr	Chorzy na cukrzycę			Chorzy bez cukrzycy		
	Wartość glikemii		p	Wartość glikemii		p
	< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)		< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	
Tętnica odpowiedzialna za zawał (%)			0,30			0,20
Prawa tętnica wieńcowa	39,68	41,87		40,34	45,50	
Gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej	19,05	13,84		17,93	12,96	
Gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej	39,68	43,94		41,21	41,27	
Pień lewej tętnicy wieńcowej	1,59	0,35		0,52	0,26	
Wyjściowy przepływ TIMI 2–3 (%)	34,92	28,72	0,32	35,52	31,48	0,19
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (%)	50,79	63,67	0,057	48,44	55,82	0,02
Końcowy przepływ TIMI 3 (%)	84,13	90,66	0,12	92,93	91,27	0,34
Implantacja stentów (%)	65,08	74,39	0,13	72,24	74,07	0,52
Reokluzja (%)	7,89	8,50	0,90	3,86	6,38	0,12

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

częstość implantowanych stentów oraz reokluzji nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Dane angiograficzne przedstawiono w tabeli 2.

**Obserwacja wewnątrzszpitalna i 1-rocza.** Bez względu na wartość glikemii przy przyjęciu maksymalne stężenie kinazy kreatynowej, powikła-

**Tabela 3.** Charakterystyka obserwacji wewnątrzszpitalnej i 1-roczonej analizowanych grup chorych

Parametr	Chorzy na cukrzycę			Chorzy bez cukrzycy		
	Wartość glikemii		p	Wartość glikemii		p
	< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)		< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	
Maksymalne stężenie CPK [j./l]	1778,76 ± 1373,05	2289,52 ± 2081,30	0,14	1923,81 ± 1588,53	2611,11 ± 2178,35	0,000004
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	43,16 ± 7,77	43,01 ± 8,60	0,89	46,57 ± 7,3	44,85 ± 7,1	0,0005
Krwawienie do przewodu pokarmowego (%)	1,59	1,04	0,70	0,69	0,80	0,85
Powikłania krwotoczne wymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (%)	1,59	2,42	0,13	1,03	1,06	0,37
Pilne CABG (%)	3,17	5,54	0,44	5,17	4,76	0,77
Udar mózgu w okresie wewnątrzszpitalnym (%)	0,00	1,73	0,29	0,86	2,38	0,16
Śmiertelność wewnątrzszpitalna (%)	7,94	8,3	0,92	0,52	3,44	0,001
Średni czas hospitalizacji (dni)	9,33 ± 6,53	9,24 ± 5,06	0,85	8,33 ± 3,88	8,64 ± 4,84	0,23
Udar mózgu w obserwacji 1-roczonej (%)	1,59	2,09	0,19	0,35	1,86	0,04
Ponowny zawał serca w obserwacji 1-roczonej (%)	4,76	5,92	0,44	5,44	6,38	0,45
Śmiertelność 1-roczonej (%)	11,11	17,07	0,14	3,68	8,51	0,001
MACE w obserwacji 1-roczonej (%)	17,46	23,34	0,30	8,95	14,89	0,0047

CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CPK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa; MACE (*major adverse cardiovascular events*) — niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe

nia krwotoczne, konieczność wykonania pilnego zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, frakcja wyrzutowa lewej komory, częstość występowania udaru mózgu, śmiertelność wewnątrzszpitalna, średni czas hospitalizacji nie różniły się istotnie statystycznie. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie chorych na cukrzycę wynosiła 8,2%. W obserwacji 1-roczonej częstość występowania udaru mózgu, ponownego zawału serca oraz śmiertelność były porównywalne w obydwu podgrupach. Śmiertelność 1-roczonej chorych na cukrzycę wynosiła 16,0%. Dane dotyczące obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz 1-roczonej zebrano w tabeli 3.

**Czynniki determinujące śmiertelność 1-roczonej. Analiza wieloczynnikowa.** W analizie wieloczynnikowej w grupie chorych na cukrzycę niezależnymi czynnikami determinującymi wyższą śmiertelność 1-roczonej była niższa frakcja wyrzutowa lewej komory oraz gorszy wyjściowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (TIMI 0–1). Ponadto wykazano tendencję wskazującą na zależność

między wiekiem a śmiertelnością. Stężenie glukozy przy przyjęciu (na 1 mmol/l) nie było niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność 1-roczonej (HR = 1,03; 95% CI 0,98–1,07; p = 0,27). Wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli 4.

### Chorzy bez cukrzycy

**Charakterystyka kliniczna.** W grupie bez cukrzycy stężenie glukozy przy przyjęciu większe lub równe 7,8 mmol/l (140 mg/dl) stwierdzono u 378 (39,5%) osób, natomiast poniżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl) u 580 (60,5%) pacjentów. Średnie stężenie glukozy w podgrupie z hiperglikemią wynosiło 9,91 mmol/l (178,38 mg/dl), a u chorych bez hiperglikemii 6,36 mmol/l (114,48 mg/dl). Pacjenci z hiperglikemią byli około 3,5 roku starsi, częściej płci żeńskiej, rzadziej palili tytoń. Średni czas bólu zawałowego w podgrupie z hiperglikemią był krótszy w porównaniu z chorymi bez hiperglikemii (4,1 h vs. 4,9 h). Ponadto, w podgrupie tej było więcej osób po nie-

**Tabela 4.** Czynniki determinujące śmiertelność 1-roczną chorych z zawałem serca i cukrzycą — analiza wieloczynnikowa

Parametr	HR	95% CI	p
Wyjściowy przepływ TIMI 0–1	2,03	1,09–4,55	0,04
Nadciśnienie tętnicze	1,49	0,78–2,84	0,22
Wiek (na każde 10 lat)	1,33	0,95–1,84	0,08
Przebyty zawał serca	1,28	0,70–2,31	0,40
Zawał ściany przedniej	1,12	0,62–2,02	0,68
Płeć żeńska	1,12	0,62–2,01	0,69
Palenie tytoniu	1,06	0,55–2,04	0,84
Stężenie glukozy przy przyjęciu (na każdy 1 mmol/l)	1,03	0,98–1,08	0,26
Czas od początku bólu zawałowego do PCI (na każdą 1 h)	0,98	0,94–1,03	0,58
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	0,93	0,51–1,74	0,84
Końcowy przepływ TIMI 3	0,85	0,41–1,78	0,67
Stentowanie	0,84	0,45–1,56	0,58
Frakcja wyrzutowa lewej komory (na każde 10%)	0,47	0,34–0,64	< 0,0001

HR (hazard ratio) — względne ryzyko; CI (confidence interval) — przedział ufności; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszłona interwencja wieńcowa; TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction

skutecznym leczeniu fibrynolitycznym. Dodatkowo, u pacjentów z hiperglikemią zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nadciśnienia tętniczego. Charakterystykę kliniczną przedstawiono w tabeli 1.

**Charakterystyka angiograficzna.** Pacjenci z hiperglikemią przy przyjęciu charakteryzowali się częstszym występowaniem wielonaczyniowej choroby wieńcowej w porównaniu z grupą bez hiperglikemii (55,82% vs. 48,44%). Natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stosunku do angiograficznej lokalizacji zawału, wyjściowego przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał TIMI 2–3, końcowego przepływu TIMI 3, częstości implantacji stentów oraz reokluzji w zależności od wartości glikemii przy przyjęciu. Charakterystykę angiograficzną przedstawiono w tabeli 2.

**Obserwacja wewnątrzszpitalna i 1-rocza.** W podgrupie chorych z hiperglikemią stwierdzono wyższe stężenie kinazy kreatynowej (2611,11  $\mu\text{m}/\text{l}$  vs. 1923,81  $\mu\text{m}/\text{l}$ ) oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory (44,85% vs. 46,57%) w porównaniu z osobami bez hiperglikemii. Wyższe stężenie markerów martwiczych mięśnia sercowego oraz niższa frakcja wyrzutowa lewej komory miały odzwierciedlenie w wyższej śmiertelności. W podgrupie z hiperglikemią odnotowano około 6-krotnie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną w porównaniu z chorymi bez hiperglikemii (3,44% vs. 0,52%). Śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie bez cukrzycy wynosiła 1,7%. Ponadto wykazano wyższą śmiertelność 1-roczną w podgrupie z hiperglikemią

w porównaniu z pacjentami bez hiperglikemii (8,51% vs. 3,68%). Śmiertelność 1-rocza w całej grupie bez cukrzycy wynosiła 5,6%. Dodatkowo w obserwacji 1-roczej w podgrupie z hiperglikemią odnotowano większą częstość występowania udarów mózgu (1,86% vs. 0,35%) oraz MACE (14,89% vs. 8,95%). Wyniki obserwacji wewnątrzszpitalnej i 1-roczej przedstawiono w tabeli 3.

**Czynniki determinujące śmiertelność 1-roczną. Analiza wieloczynnikowa.** W analizie wieloczynnikowej wykazano, że w grupie osób bez cukrzycy stężenie glukozy przy przyjęciu (na 1 mmol/l) było niezależnym czynnikiem wyższej śmiertelności 1-roczej (HR = 1,09; 95% CI 1,01–1,17; p = 0,04). Ponadto niezależnymi predyktorami śmiertelności 1-roczej były wiek, implantacja stentów i frakcja wyrzutowa lewej komory. Wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli 5.

## Dyskusja

Nie określono jednoznacznie, z czym wiąże się mechanizm podwyższonej wartości glikemii w ostrej fazie zawału serca. Jedną z koncepcji zakłada, że jest to wynik stresu okołozawałowego i związanej z nim zwiększonej stymulacji adrenergicznej [13, 21]. Ponadto zawał serca może stanowić „mechanizm spustowy” dla ujawnienia chorych z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą [22, 23]. Na podstawie wybranych publikacji można stwierdzić, że istnieje duża różnorodność w określaniu punktu

**Tabela 5.** Czynniki determinujące śmiertelność 1-roczną chorych z zawałem serca bez cukrzycy — analiza wieloczynnikowa

Parametr	HR	95% CI	p
Wiek (na każde 10 lat)	1,74	1,33–2,27	< 0,0001
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	1,51	0,83–2,74	0,17
Wyjściowy przepływ TIMI 0–1	1,41	0,68–2,93	0,34
Palenie tytoniu	1,39	0,78–2,48	0,26
Stężenie glukozy przy przyjęciu (na każdy 1 mmol/l)	1,09	1,01–1,17	0,04
Czas od początku bólu zawałowego do PCI (na każdą 1 h)	1,01	0,96–1,05	0,74
Płec żeńska	0,92	0,48–1,76	0,80
Końcowy przepływ TIMI 3	0,91	0,42–2,00	0,82
Nadciśnienie tętnicze	0,88	0,51–1,50	0,64
Zawał ściany przedniej	0,85	0,49–1,47	0,57
Przeżyty zawał serca	0,57	0,27–1,19	0,13
Stentowanie	0,49	0,25–0,96	0,03
Frakcja wyrzutowa lewej komory (na każde 10%)	0,46	0,34–0,64	< 0,0001

HR (hazard ratio) — względne ryzyko; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

odcienia dla hiperglikemii w ostrej fazie zawału serca [8–12, 16]. Zakładając, że stężenie glukozy jest czynnikiem ryzyka, warto uwzględnić jego wartość predykcyjną i określić punkt odcięcia dla takiego stężenia glukozy w ostrej fazie zawału serca, przy którym rokowanie chorych jest znacznie gorsze. Autorzy niniejszej pracy za hiperglikemię uznali wartość większą lub równą 7,8 mmol/l (140 mg/l). Przyjęty poziom jest zbieżny z doniesieniami innych autorów [16, 17]. Ponadto, światowe standardy uznają taki punkt odcięcia dla hiperglikemii w 2-godzinym teście OGTT, którego celem jest zdiagnozowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej [24–26]. Ze względu na prawdopodobną liniową zależność między glikemią przy przyjęciu a śmiertelnością w przeprowadzonej przez autorów analizie wieloczynnikowej stężenie glukozy przedstawiono jako parametr ciągły.

### Chorzy na cukrzycę

W niniejszej analizie nie wykazano, że stężenie glukozy w ostrej fazie zawału serca z uniesieniem odcinka ST w grupie chorych na cukrzycę leczonych za pomocą PCI wiąże się z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i 1-roczną. Może to być związane z tym, że wyjściowy i końcowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, maksymalne stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego oraz frakcja wyrzutowa lewej komory były podobne w obydwu podgrupach. Nie jest to bez znaczenia, gdyż w analizie wieloczynnikowej na ryzyko wystąpienia zgonu w obserwacji 1-roczonej wpływała

frakcja wyrzutowa lewej komory i wyjściowy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Pomimo różnic w wieku chorych w podgrupie z hiperglikemią i bez niej, w analizie wieloczynnikowej po korekcji dla innych czynników ryzyka nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność 1-roczną. Foo i wsp. [11] przedstawili wyniki zbieżne z niniejszą analizą (tzn. brak zależności między wartością glikemii przy przyjęciu a rokowaniem chorych na cukrzycę i zawałem serca). W ogólnokrajowym Rejestrze CCP (*The Cooperative Cardiovascular Project*) zestawiono dane pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca leczonych za pomocą fibrynolizy lub PCI. Wykazano, że śmiertelność 30-dniowa i 1-roczna w grupie chorych na cukrzycę nie zależy od wartości glikemii przy przyjęciu [12]. Istnieją również rozbieżne doniesienia, które wskazują na fakt, że rokowanie chorych na cukrzycę może być determinowane przez wartość glikemii w ostrej fazie zawału serca. Ishihara i wsp. [27] stwierdzili 2-krotnie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną w podgrupie chorych na cukrzycę z hiperglikemią w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez hiperglikemii. Wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną w grupie pacjentów z cukrzycą i hiperglikemią stwierdzili również Cao i wsp. [9]. W analizie wieloczynnikowej ryzyko zgonu było 5-krotnie wyższe u osób z hiperglikemią powyżej 300 mg/dl oraz 2,8-krotnie wyższe u osób z hiperglikemią powyżej 218 mg/dl w porównaniu z pacjentami z glikemią mniejszą od 161 mg/dl. W metaanalizie przeprowadzonej przez Capes i wsp. [8]

wykazano, że u chorych na cukrzycę z hiperglikemią ryzyko zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej jest wyższe niż u pacjentów bez hiperglikemii. Należy zwrócić uwagę na fakt, że do powyższej metaanalizy włączono badania, w których chorzy leczeni byli za pomocą fibrynolizy lub zachowawczo. Podobnie w badaniu DIGAMI (*The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) zastosowaną metodą reperfuzyjną było leczenie fibrynolityczne. Tym niemniej wykazano, że stężenie glukozy przy przyjęciu było niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność w obserwacji odległej [13]. Analogiczną zależność w obserwacji 30-dniowej i 2-letniej wykazali Svensson i wsp. [10], analizując grupę chorych z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna choroba wieńcowa — 36,75%, zawał serca — 63,25%) obciążonych cukrzycą.

### Chorzy bez cukrzycy

W niniejszej pracy, w przeciwieństwie do grupy chorych na cukrzycę, w grupie osób bez cukrzycy wykazano, że wartość glikemii w ostrej fazie zawału serca istotnie wpływa na rokowanie. Stężenie glukozy przy przyjęciu było niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność 1-roczną. Powyższą zależność potwierdzili również inni autorzy. W cytowanej powyżej metaanalizie Capes i wsp. [8] w podgrupie chorych bez cukrzycy wykazali, że ryzyko zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej było około 4-krotnie większe u chorych z hiperglikemią w porównaniu z pacjentami bez hiperglikemii. Na podstawie Rejestru ICONS (*Improving Cardiovascular Outcomes In Nova Scotia*) wykazano znacznie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną w grupie osób bez cukrzycy i z hiperglikemią w porównaniu z pozostałymi pacjentami z tej grupy. Ponadto w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia zgonu (grupa chorych bez cukrzycy z hiperglikemią vs. grupa chorych bez cukrzycy i hiperglikemii) wynosi 2,44 (OR 1,42–4,20) [14]. Na podstawie Rejestru CCP wykazano, że pacjenci bez cukrzycy z wyższą wartością glikemii w ostrej fazie zawału serca charakteryzowali się wyższą śmiertelnością 30-dniową i 1-roczną, w przeciwieństwie do chorych na cukrzycę [12]. Timmer i wsp. [17], analizując 356 kolejnych chorych bez cukrzycy z zawałem serca leczonym pierwotną PCI lub fibrynolitycznie, wykazali, że śmiertelność w obserwacji 8-letniej różniła się istotnie odpowiednio w grupach ze stężeniem glukozy wynoszącym < 7,8 mmol/l; ≥ 7,8–11,0 mmol/l; ≥ 11,1 mmol/l. Ponadto w analizie wieloczynnikowej wykazali, że wartość glikemii przy przyjęciu była niezależnym czynnikiem śmiertelności odległej [17]. Oceniając

łączny punkt końcowy (zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu), autorzy niniejszej analizy stwierdzili wyższy odsetek jego występowania w podgrupie chorych bez cukrzycy z hiperglikemią. Podobne wyniki uzyskali Norhammar i wsp. [18], którzy wykazali, że na każdy wzrost stężenia glukozy o 3 mmol/l ryzyko występowania zgonu, ponownego zawału serca lub zastoinowej niewydolności serca wynosiło 1,24 (OR 1,08–1,54) [18]. Na podstawie przedstawionej analizy można stwierdzić, że gorsze rokowanie chorych bez cukrzycy z hiperglikemią w ostrej fazie zawału serca częściowo można wytłumaczyć różnicami w charakterystyce grup. Chorzy z hiperglikemią byli starsi, co ma istotne znaczenie, gdyż w analizie wieloczynnikowej wykazano, że wiek jest niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność w obserwacji 1-roczonej. Ponadto w grupie chorych bez cukrzycy z hiperglikemią stwierdzono wyższy odsetek występowania nieskutecznego leczenia fibrynolitycznego oraz wieloczynnikowej choroby wieńcowej. Oprócz wyżej wymienionych parametrów pacjenci bez cukrzycy z hiperglikemią charakteryzowali się wyższym stężeniem markerów martwicy mięśnia sercowego oraz niższą frakcją wyrzutową lewej komory. Nie jest to bez znaczenia, gdyż jak wykazano w analizie wieloczynnikowej, frakcja wyrzutowa była niezależnym czynnikiem determinującym śmiertelność 1-roczną. Wyższe stężenie markerów martwiczych oraz niższą frakcją wyrzutową lewej komory u chorych bez cukrzycy z hiperglikemią wykazali również Timmer i wsp. [17]. W analizie przeprowadzonej przez Ishihara i wsp. [28] u 529 kolejnych chorych z zawałem ściany przedniej leczonych za pomocą PCI lub fibrynolitycznie stwierdzono, że frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie niższa w grupie z hiperglikemią w porównaniu z grupą bez hiperglikemii. Dowiedziono również, że powrót funkcji skurczowej lewej komory, mierzonej jako zmiana wskaźnika kurczliwości odcinkowej ( $\Delta$ WMS, *wall motion score index*), był niższy u chorych z hiperglikemią [29]. Interesujący jest fakt, że w prezentowanej przez autorów pracy mimo wyższej śmiertelności w grupie bez cukrzycy i z hiperglikemią pacjenci częściej byli płci żeńskiej, rzadziej palili tytoń oraz charakteryzowali się krótszym czasem bólu zawałowego w porównaniu z osobami bez hiperglikemii.

### Ograniczenia pracy

Niniejsza praca jest analizą retrospektywną opartą na wynikach pochodzących z jednośrodkowego rejestru. W ostrej fazie zawału serca nie oznaczano stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ),



co pozwoliłoby ocenić zaburzenia metabolizmu glukozy występujące przed zawałem serca i określić, jakie ma to znaczenie rokownicze. Ze względu na charakter analizy nie oszacowano odsetka cukrzycy, która mogła rozwinąć się u chorych po zawale serca.

### Wnioski

Podwyższona wartość glikemii w ostrej fazie zawału serca determinuje rokowanie pacjentów bez cukrzycy natomiast nie jest niezależnym czynnikiem zgonu wśród chorych na cukrzycę leczonych przezskórną interwencją wieńcową.

### Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

### Piśmiennictwo

- Gustafsson I., Hildebrandt P., Seibaek M. i wsp. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J.* 2000; 21: 1937–1943.
- Aguilar D., Solomon S.D., Kober L. i wsp. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110: 1572–1578.
- Gašior M., Wasilewski J., Gierlotka M. i wsp. Myocardial infarction in patients with diabetes. Results of primary coronary angioplasty. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 438–448.
- Poloński L., Gašior M., Gierlotka M. i wsp. Epidemiology, treatment and prognosis in the acute coronary syndromes in Silesian region. The outcomes of pilot Polish Registry of Acute Coronary Syndromes PL = ACS. *Kardiol. Pol.* 2005; supl. 1: i22–i27.
- Kannel W.B., McBee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
- Harjai K.J., Stone G.W., Boura J. i wsp. Comparison of outcomes of diabetic and non-diabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1041–1045.
- Silva J.A., Ramee S.R., White C.J. i wsp. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am. Heart J.* 1999; 138: 446–455.
- Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
- Cao J.J., Hudson M., Jankowski M., Whitehouse F., Weaver W.D. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 183–186.
- Svensson A.M., McGuire D.K., Abrahamsson P., Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1255–1261.
- Foo K., Cooper J., Deane A. i wsp. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512–516.
- Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E. i wsp. 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.
- Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
- Wahab N.N., Cowden E.A., Pearce N.J., Gardner M.J., Merry H., Cox J.L. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1748–1754.
- Ainla T., Baburin A., Teesalu R., Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 1321–1325.
- Stranders I., Diamant M., van Gelder R.E. i wsp. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 982–988.
- Timmer J.R., van der Horst L.C., Ottervanger J.P. i wsp. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2004; 148: 399–404.
- Norhammar A.M., Ryden L., Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827–1831.
- Kosuge M., Kimura K., Kojima S. i wsp. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2005; 69: 375–379.
- The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 932–936.
- Oswald G.A., Smith C.C., Betteridge D.J., Yudkin J.S. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986; 293: 917–922.
- Tenerz A., Lonnberg I., Berne C., Nilsson G., Leppert J. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1102–1110.
- Conaway D.G., O'Keefe J.H., Reid K.J., Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 363–365.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S5–S20.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): S21–S24.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Część 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus-provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
- Ishihara M., Kojima S., Sakamoto T. i wsp. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am. Heart J.* 2005; 150: 814–820.
- Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T. i wsp. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2003; 146: 674–678.
- Iwakura K., Ito H., Ikushima M. i wsp. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1–7.