

©Borgis

Bernadetta Kałuża¹, Piotr Seweryniak², Robert J. Gil^{2,3}, *Edward Franek^{1,3}

Czy istnieje zależny od ostrej hiperglikemii wpływ kontroli hemostazy na śmiertelność pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym zaburzeniami przepływu wieńcowego?

Is there acute hyperglycemia-dependent impact of hemostasis on mortality in patients with acute coronary syndrome treated interventionally complicated by impaired coronary flow?

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Edward Franek

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Robert J. Gil

³Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

Słowa kluczowe

ostra hiperglikemia, zespół no-reflow, ostry zespół wieńcowy

Keywords

acute hyperglycemia, no-reflow syndrome, acute coronary syndrome

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Endokrynologii i Diabetologii
CSK MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel. +48 (22) 508-14-05
edward.franek@cskmswia.pl

Streszczenie

Wstęp. Hiperglikemia jest czynnikiem działającym prozakrzepowo. Zaburza ona równowagę pomiędzy procesami fibrynolitycznymi a kaskadą krzepnięcia, uczestnicząc w patogenezie trombofilii cukrzycowej.

Cel pracy. Celem pracy było odpowiedzenie na pytanie, czy istnieje zależny od ostrej hiperglikemii wpływ wybranych laboratoryjnych parametrów kontroli hemostazy na śmiertelność pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym zaburzeniami przepływu w zakresie krążenia wieńcowego.

Materiał i metody. Wyselekcjonowano 90 pacjentów hospitalizowanych w latach 2000-2006 z powodu ostrego zespołu wieńcowego leczonego interwencyjnie, które to leczenie zostało powikłane wystąpieniem zaburzeń przepływu w zakresie krążenia wieńcowego. U pacjentów uzyskano pełną charakterystykę kliniczną oraz 10-letni follow-up. Wśród oznaczanych parametrów laboratoryjnych za mające istotny wpływ na procesy zakrzepowe oraz w kontroli hemostazy uznano: płytki krwi, fibrynogen, APTT, czas protrombinowy, INR, aktywność protrombiny, a także białe krwinki, stężenie kreatyniny oraz profil lipidowy pacjentów, które zostały oznaczone w próbce krwi pobranej przy przyjęciu do szpitala, jeszcze przed podaniem leków.

Wyniki. Pacjentów podzielono względem glikemii oznaczonej przy przyjęciu równej 172 mg/dl, która odpowiadała granicy górnego kwartyla. Grupa 1: pacjenci z glikemią poniżej 172 mg/dl (n = 68), grupa 2: pacjenci z glikemią wyższą i równą 172 mg/dl (n = 22). Wykazano, że istotnymi pod względem statystycznym predyktorami zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej są: stężenie kreatyniny, cholesterolu HDL oraz triglicerydów, a także czas protrombinowy, INR oraz aktywność protrombiny. Natomiast predyktorami zgonu w obserwacji długoterminowej są: INR, aktywność protrombiny, stężenia cholesterolu HDL oraz triglicerydów. W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, że istotny wpływ na wystąpienie zgonu w obserwacji długoterminowej ma stężenie płytek krwi.

Wnioski. Czynnikiem mogącym mieć znaczenie w predykcji zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej i długoterminowej wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie są: czas protrombinowy, INR, aktywność protrombiny, a także stężenie kreatyniny, cholesterolu HDL oraz triglicerydów. Wydaje się, że wpływ ten jest jednak niezależny od ostrej hiperglikemii.

S u m m a r y

Introduction. Acute hyperglycemia is a factor influencing on the thrombotic processes. It disturbs the balance between fibrinolytic processes and the coagulation cascade, participating in the pathogenesis of diabetic thrombophilia.

Aim. The aim of the study was to answer on the question: Is there depends on the acute hyperglycemic control impact, of selected laboratory parameters of hemostasis control on mortality in patients with acute coronary syndrome treated with primary coronary intervention during acute coronary syndrome complicated by impaired flow in coronary circulation?

Material and methods. We selected 90 patients hospitalized for acute coronary syndrome treated with primary coronary intervention during acute coronary syndrome complicated by impaired flow in coronary circulation, in the years 2000 to 2006, who achieved complete clinical characteristics and a 10-year follow-up. Among the designated laboratory parameters a significant influence on the processes of thrombosis and in the control of hemostasis have: platelets, fibrinogen, APTT, prothrombin time, INR, prothrombin activity and white blood cells, serum creatinine and lipid profile of patients, which have been identified in a blood sample taken on admission to the hospital, before drug administration.

Results. Patients were divided with respect to glucose determined at admission equal to 172 mg/dl, which corresponded to the border of the upper quartile. Group 1: patients with glucose less than 172 mg/dl (n = 68), group 2: patients with blood glucose higher and equal to 172 mg/dl (n = 22). It has been shown that the essential terms of statistical predictors of hospital mortality are serum creatinine, cholesterol, HDL, and triglycerides, as well as prothrombin time, INR and prothrombin activity. While predictors of death in long-term follow-up are the INR, prothrombin activity and HDL cholesterol and triglycerides. In the Cox proportional hazard model it is shown that a significant influence on the occurrence of death in long-term observation is the concentration of platelets.

Conclusions. The factors that may be important in predicting hospital mortality and long-term follow-up in patients with acute coronary syndrome treated with primary coronary intervention complicated by impaired flow in coronary circulation are: prothrombin time, INR, prothrombin activity, serum creatinine, HDL cholesterol and triglycerides. It seems however that this effect is independent of acute hyperglycemia.

WSTĘP

Hiperglikemia jest czynnikiem działającym prozakrzepowo. Zaburza ona równowagę pomiędzy procesami fibrynolitycznymi a kaskadą krzepnięcia, uczestnicząc w patogenezie trombofilii cukrzycowej (1). Hiperglikemia działa prozakrzepowo poprzez oddziaływanie na śródbłonek naczyniowy, płytki krwi, fibrynogen, cząsteczki adhezyjne, aktywatory i inhibitory fibrynolizy. W indukcji tego procesu rolę odgrywa również reakcja zapalna (1, 2).

Etiopatogenezy zaburzeń przepływu doszukuje się w dysfunkcji mikrokrążenia, na którą wpływ mają głównie: wolne rodniki tlenowe, aktywacja układu współczulnego, zmiana składu przestrzeni wewnątrzkomórkowej poprzez wzrost stężenia wody oraz jonów wapnia i sodu, redukcja produkcji tlenu azotu, indukcja procesu zapalnego poprzez uwalnianie leukotrienów B₄ oraz tromboksanu A₂ i w efekcie wywołanie agregacji płytek krwi i aktywację neutrofilii (3-6).

CEL PRACY

Celem pracy było zbadanie wpływu wybranych parametrów laboratoryjnych kontroli hemostazy oraz czynników mogących je modyfikować, dostępnych w rutynowej praktyce na rokowanie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym zaburzeniami przepływu w zakresie krążenia wieńcowego w zależności od stężenia glikemii oznaczonej przy przyjęciu do szpitala.

MATERIAŁ I METODY

Celem przeprowadzenia badania przeanalizowano szpitalną bazę danych Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji.

Wyselekcjonowano 90 pacjentów hospitalizowanych w latach 2000-2006 z powodu ostrego zespołu wieńcowego leczonego interwencyjnie, które to leczenie zostało powikłane wystąpieniem zaburzeń przepływu w zakresie krążenia wieńcowego. U pacjentów uzyskano pełną charakterystykę kliniczną oraz 10-letni follow-up.

Zaburzenia przepływu w zakresie krążenia wieńcowego były rozpoznawane na podstawie skali TIMI (ang. *thrombolysis in myocardial infarction*). Do badania włączono pacjentów z przepływem 0, 1 lub 2 w skali TIMI, który ponownie został oceniony przez niezależnego doświadczanego kardiologa interwencyjnego, który jeszcze raz obejrzał filmy z angioplastyki i ocenił ich efekt.

Pacjentów scharakteryzowano pod względem czynników ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego: wiek pacjenta w dniu przyjęcia do szpitala, płeć, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca typu 2 (łac. *diabetes mellitus typi 2* – DM typ 2), BMI (ang. *body mass index*; liczony według wzoru: masa ciała [kg]/wzrost [m] podniesiony do drugiej potęgi).

U każdego pacjenta, bez względu na obecność cukrzycy, dokonano pomiaru glikemii przy przyjęciu do szpitala.

Wśród oznaczanych parametrów laboratoryjnych za mające istotny wpływ na procesy zakrzepowe oraz w kontroli hemostazy uznano: płytki krwi, fibrynogen, APTT, czas protrombinowy, INR, aktywność protrombiny, a także białe krwinki, stężenie kreatyniny oraz profil lipidowy pacjentów, które zostały oznaczone w próbce krwi pobranej przy przyjęciu do szpitala, jeszcze przed podaniem leków. Wszyscy pacjenci poddani byli pierwotnej angioplastyce wieńcowej i zostali scharakteryzowani pod kątem leczonego naczynia i rozpoznania,

z powodu którego byli hospitalizowani (zawał serca z uniesieniem odcinka ST – STEMI lub bez uniesienia odcinka ST – NSTEMI).

Zarówno w obserwacji krótkoterminowej (wewnątrzszpitalnej), jak i długoterminowej (co najmniej 10-letniej) uwzględniono zgon. W celu określenia dokładnych dat zgonów korzystano z Centrum Personalizacji Dokumentów MSW, przeprowadzono wywiad oraz sprawdzono szpitalną bazę danych pod kątem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród badanych pacjentów.

Do analizy statystycznej wykorzystywany był program Statistica 10 oraz Statistica 12 (StatSoft Polska Sp. z o.o., www.statsoft.pl). Punkt odcięcia dla istotności statystycznej (p) określony został na poziomie 0,05. Celem określenia istotności statystycznej używane były testy zgodne z rozkładem zmiennych i charakterem danych (test t-Studenta, test chi-kwadrat). Celem ustalenia optymalnego punktu odcięcia dla określonych predyktorów stanu wyróżnionego w postaci zgonu wewnątrzszpitalnego oraz zgonu w obserwacji długoterminowej wykorzystano krzywe ROC (założenia dotyczące kierunku wpływu na stan wyróżniony: stymulanty – BMI, WBC, PLT, stężenia kreatyniny, fibrynogenu, cholesterolu całkowitego, LDL, triglicerydów oraz destymulanty – APTT, PT, INR, aktywność protrombiny oraz stężenie cholesterolu HDL). Do analizy przeżycia i określenia wpływu istotnych zmiennych na śmiertelność w obserwacji długoterminowej wykorzystany został model proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono takie zmienne, jak: PLT, stężenie fibrynogenu, APTT, PT, INR, aktywność protrombiny oraz WBC, stężenie kreatyniny i glikemii oraz przepływ w skali TIMI. W celu ustalenia korelacji wykorzystywano korelację porządku rang Spearmana.

WYNIKI

Rozkład glikemii oznaczanej przy przyjęciu do szpitala w grupie wszystkich pacjentów ($n = 90$) kształtował się następująco: średnia: $162,97 \pm 72,5$ mg/dl, zakres: 63-426 mg/dl, mediana 141 mg/dl, granica dolnego kwartyla 120 mg/dl, granica górnego kwartyla 172 mg/dl, którą uznano jednocześnie za punkt odcięcia dla ostrej hiperglikemii.

Dokonano analizy korelacji pomiędzy glikemią oznaczaną przy przyjęciu a parametrami laboratoryjnymi mogącymi odzwierciedlać „potencjał prozakrzepowy”, które stosowane są w rutynowej kontroli hemostazy w postaci stężenia płytek krwi, fibrynogenu, a także APTT, czasu protrombinowego, INR, aktywności protrombiny, jak również czynników mogących wpływać na modyfikację tego potencjału z uwzględnieniem leukocytozy, stężenia kreatyniny oraz lipidogramu. Wykazano istotną pozytywną korelację pomiędzy stężeniem glukozy oznaczanej przy przyjęciu a leukocytozą (R Spearman 0,23, $p = 0,03$), stężeniem kreatyniny (R Spearman 0,29, $p = 0,007$), jak również stężeniem triglicerydów (R Spearman 0,52, $p = 0,03$).

Pacjentów podzielono względem glikemii oznaczonej przy przyjęciu równej 172 mg/dl, która odpowiadała granicy górnego kwartyla. Grupa 1: pacjenci z glikemią poniżej 172 mg/dl ($n = 68$), grupa 2: pacjenci z glikemią wyższą i równą 172 mg/dl ($n = 22$).

Pacjenci porównywanych grup różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie płci – mężczyźni częściej występowały w grupie 1, jak również w zakresie odsetka występowania cukrzycy typu 2, który był wyższy w grupie 2. Porównano również częstość stosowania leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tiklopidyna) oraz przeciwkrzepliwych (heparyna niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa), wykazując istotnie częściej pod względem statystycznym wykorzystanie kwasu acetylosalicylowego, adenozyzny oraz heparyny niefrakcjonowanej w zakresie grupy 1 (tab. 1), co mogło mieć odzwierciedlenie w ostatecznym przepływie w naczyniach wieńcowych, który był wyższy w zakresie grupy 1.

Tab. 1. Charakterystyka badanej populacji

Cecha	Glikemia poniżej 172 mg/dl (n = 68)	Glikemia powyżej i równa 172 mg/dl (n = 22)	p
STEMI	54 (79,4%)	19 (86,4%)	0,48
NSTEMI	14 (20,6%)	3 (13,6%)	0,48
Wiek [lata]	$63,7 \pm 11,7$	$66,1 \pm 9,5$	0,34
Płeć [mężczyźni]	52 (76,5%)	11 (50%)	0,02
Nikotyzm	25 (36,8%)	5 (22,7%)	0,23
Nadciśnienie tętnicze	37 (54,4%)	14 (63,6%)	0,45
Hiperlipidemia	16 (23,5%)	3 (13,6%)	0,32
Cukrzyca typu 2	10 (14,7%)	13 (59,1%)	0,00004
BMI [kg/m^2]	$26,9 \pm 4,05$	$30,08 \pm 5,9$	0,08
Leczone PTW	39 (57,4%)	9 (40,9%)	0,18
Leczone GPZ	19 (27,9%)	2 (9,1%)	0,58
Leczone GO	7 (10,3%)	5 (22,7%)	0,14
Leczony pień LTW	0(0%)	0(0%)	NS
TIMI	$1,5 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,96$	0,15
Kłopidogrel	43 (63,2%)	15 (68,2%)	0,67
Tiklopidyna	23 (33,8%)	3 (13,6%)	0,07
Kwas acetylosalicylowy	60 (88,2%)	15 (68,2%)	0,03
Heparyna niefrakcjonowana	23 (33,8%)	2 (9,1%)	0,025
Heparyna drobnocząsteczkowa	41 (60,3%)	17 (77,3%)	0,15
Adenozyzna	29 (42,6%)	4 (18,2%)	0,04
Abciximab	42 (61,8%)	15 (68,2%)	0,59
Zgon w obserwacji wewnątrzszpitalnej	4 (5,9%)	8 (36,4%)	0,0003
Zgon w obserwacji długoterminowej	15 (22,1%)	10 (45,5%)	0,03

PTW – prawa tętnica wieńcowa; GPZ – gałąź przednia zstępująca; GO – gałąź okalająca pień; LTW – pień lewej tętnicy wieńcowej

Pacjenci porównywanych grup, podzieleni względem glikemii oznaczanej przy przyjęciu do szpitala

równej 172 mg/dl, różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie stężenia białych krwinek. Pacjenci z glikemią oznaczaną przy przyjęciu do szpitala powyżej i równej 172 mg/dl mieli istotnie wyższe pod względem statystycznym stężenie leukocytów w porównaniu do pacjentów z glikemią poniżej 172 mg/dl (tab. 2).

Pacjenci porównywanych grup różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie zgonów we-

wnątrzzpitalnych oraz w obserwacji długoterminowej, wyższy odsetek w obydwu przypadkach charakteryzował pacjentów grupy 2 (tab. 2).

Posługując się krzywymi ROC celem wyznaczenia optymalnych punktów odcięcia za pomocą metody stycznej dla zmiennych odzwierciedlających potencjał prozakrzepowy jako predyktorów zgonu wewnątrzszpitalnego i w obserwacji długoterminowej, uzyskano wartości jak w tabelach 3 i 4.

Tab. 2. Zmienne „prozakrzepowe” a hiperglikemia (n = 90)

Cecha	Glikemia poniżej 172 mg/dl (n = 68)	Glikemia powyżej i równa 172 mg/dl (n = 22)	p
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	11,33 ± 3,54	12,99 ± 3,46	< 0,05
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	241,15 ± 65,7	239,55 ± 70,81	NS (p = 0,96)
Fibrynogen [mg/dl]	499,65 ± 155,1	532,16 ± 248,66	NS (p = 0,82)
APTT [s]	48,28 ± 45	44,01 ± 32,14	NS (p = 0,48)
PT [s]	12,74 ± 3,3	16,99 ± 17,89	NS (p = 0,26)
INR	1,06 ± 0,36	1,718 ± 2,89	NS (p = 0,33)
Aktywność protrombiny [%]	101,63 ± 16,5	93,99 ± 31,58	NS (p = 0,48)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	191,36 ± 53,05	198,25 ± 50,59	NS (p = 0,71)
LDL [mg/dl]	119,69 ± 49,54	114,75 ± 43,97	NS (p = 0,86)
HDL [mg/dl]	45,93 ± 9,3	47 ± 14,4	NS (p = 0,83)
Triglicerydy [mg/dl]	165,36 ± 132,01	183,25 ± 40,78	NS (p = 0,18)
Kreatynina [mg/dl]	1,03 ± 0,35	1,28 ± 0,69	NS (p = 0,15)

PLT – (ang. *platelets*) płytki krwi; APTT – (ang. *activated partial thromboplastin time*) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT – (ang. *prothrombin time*) czas protrombinowy; INR – (ang. *international normalized ratio*) znormalizowany czas protrombinowy; LDL – (ang. *low-density lipoprotein*) lipoproteina niskiej gęstości, HDL – (ang. *high density lipoprotein*) lipoproteina wysokiej gęstości, BMI – (ang. *body mass index*) wskaźnik masy ciała

Tab. 3. Punkty odcięcia dla zmiennych prozakrzepowych oraz parametrów, takich jak BMI (n = 90)

Cecha	Zgon wewnątrzszpitalny				
	Punkt odcięcia	AUC	SE AUC	95% CI AUC	p (AUC)
BMI [kg/m^2]	40,3	0,61	0,12	0,37-0,85	0,37
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	23,2	0,57	0,1	0,37-0,77	0,48
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	444	0,49	0,09	0,32-0,66	0,91
Kreatynina [mg/dl]	1,59	0,87	0,06	0,75-0,99	0,00001
Fibrynogen [mg/dl]	885	0,61	0,12	0,37-0,85	0,37
APTT [s]	22,4	0,38	0,09	0,2-0,55	0,16
PT [s]	10,2	0,2	0,08	0,06-0,36	0,0001
INR	0,83	0,2	0,08	0,06-0,35	0,0001
Aktywność protrombiny [%]	73	0,8	0,1	0,75-0,83	0,0001
Cholesterol całkowity [mg/dl]	314	0,35	0,1	0,12-0,58	0,2
LDL [mg/dl]	250	0,4	0,1	0,2-0,55	0,8
HDL [mg/dl]	34	0,94	0,06	0,83-1	0,0001
Triglicerydy [mg/dl]	546	0,93	0,01	0,91-0,95	0,0001

Tab. 4. Punkty odcięcia dla zmiennych prozakrzepowych oraz parametrów, takich jak BMI (n = 90)

Cecha	Zgon w obserwacji długoterminowej				
	Punkt odcięcia	AUC	SE AUC	95% CI AUC	p (AUC)
BMI [kg/m^2]	40,3	0,54	0,08	0,38-0,7	0,62
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	23,2	0,48	0,07	0,34-0,61	0,73
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	444	0,52	0,07	0,38-0,65	0,79
Kreatynina [mg/dl]	1,59	0,654	0,08	0,49-0,81	0,049
Fibrynogen [mg/dl]	885	0,55	0,09	0,37-0,73	0,58
APTT [s]	22,4	0,5	0,07	0,36-0,64	0,96
PT [s]	10,73	0,39	0,07	0,24-0,53	0,13
INR	0,83	0,37	0,08	0,23-0,52	0,08
Aktywność protrombiny [%]	86,13	0,67	0,08	0,51-0,82	0,03
Cholesterol całkowity [mg/dl]	314	0,49	0,13	0,24-0,74	0,93
LDL [mg/dl]	250	0,43	0,14	0,16-0,7	0,63
HDL [mg/dl]	34	0,21	0,14	-0,06-0,49	0,04
Trójglicerydy [mg/dl]	546	0,84	0,1	0,64-1	0,001

Wykazano, że istotnymi pod względem statystycznym predyktorami zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej są: stężenie kreatyniny, cholesterolu HDL oraz triglicerydów, a także czas protrombinowy, INR oraz aktywność protrombiny.

Natomiast predyktorami zgonu w obserwacji długoterminowej są aktywność protrombiny oraz stężenia kreatyniny, cholesterolu HDL oraz triglicerydów.

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa skorygowanego o zmienne w postaci glikemii oznaczonej przy przyjęciu, a także przepływu w skali TIMI, jak również stężenia kreatyniny i WBC wykazano, że istotny wpływ na wystąpienie zgonu w obserwacji długoterminowej ma stężenie płytek krwi (HR 1,03 (1,002-1,01), $p = 0,03$).

OMÓWIENIE

W sercu pod wpływem wysokich stężeń glukozy obserwuje się zaburzenia przepływu wieńcowego, a także gorszy przepływ w mikrokrażeniu po interwencjach na naczyniach wieńcowych, upośledzoną reperfuzję miokardium po leczeniu fibrynolitycznym po ostrym zespole wieńcowym lub większy obszar uszkodzony w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego. Hiperglikemia aktywując procesy prozakrzepowe, nasila mikrozarowicość w obrębie naczyń włosowatych krążenia wieńcowego, poprzez m.in. nasilenie migracji i adhezji leukocytów (7, 8).

Hiperglikemia może nasilać procesy zapalne oraz powodować wzrost wykładników stanu zapalnego w postaci CRP, interleukiny 18, TNF-alfa oraz nasilenie migracji, adhezji i cytotoxyczności leukocytów (8, 9). Leukocyty na zasadzie mikrozatorów mogą zaburzać przepływ w mikrokrażeniu. Wydaje się, że zjawisko to nasilone jest bardziej wśród pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy, ale z ostrym zespołem wieńcowym i hiperglikemią (8, 10). Według niektórych źródeł leukocytoza może być predyktorem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 5-letniej, podobnym do białka CRP i lepszym niż amyloid A, fibrynogen czy interleukina 6 (11). Leukocytoza powyżej 9000 / μ l wiąże się ze względny ryzykiem zgonu na poziomie 1,66 (1,35-2,05) w 4-letniej obserwacji wśród pacjentów z zawałem serca, a także w obserwacji 6-miesięcznej z rozległością obszaru zawału, częstością wstrząsu kardiogenego i zgonu (12, 13). Według innych doniesień leukocytoza powyżej 10 000/ μ l obserwowana w trakcie ostrego zespołu wieńcowego wiąże się z wyższym odsetkiem występowania zaburzeń przepływu na poziomie TIMI 0/1 oraz niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz 5-letniej (14). Zwiększony odsetek neutrofilii związany jest z gorszą reperfuzją wśród pacjentów z zawałem serca (15).

W omawianym badaniu pacjenci porównywanych grup, podzieleni względem glikemii oznaczonej przy przyjęciu do szpitala równej 172 mg/dl, różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie stężenia białych krwinek. Pacjenci z glikemią oznaczoną przy

przyjęciu do szpitala powyżej i równej 172 mg/dl mieli istotnie wyższe pod względem statystycznym stężenie leukocytów w porównaniu do pacjentów z glikemią poniżej 172 mg/dl. Natomiast w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, że leukocytoza ma wpływ na wystąpienie zgonu w obserwacji długoterminowej na pograniczu istotności statystycznej.

Zaburzenia w zakresie układu krzepnięcia wśród pacjentów z hiperglikemią opisywane są najczęściej jako zaburzenia w zakresie stężeń fibrynogenu oraz wzrostu stężenia PAI-1 (inhibitor typu 1 tkankowego aktywatora plazminogenu) oraz spadku stężenia t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu) (1). Głównym źródłem PAI-1 są: makrofagi brzuszno-trzewnej tkanki tłuszczowej, adipocyty oraz komórki śródbłonna, mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej, a także hepatocyty. Glukoza, obok angiotensyny II oraz lipoprotein VLDL, jest głównym czynnikiem nasilającym syntezę i sekrecję PAI-1 z komórek śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń (1). Natomiast brakuje doniesień na temat roli i związku parametrów dotyczących czasu krzepnięcia w kontekście hiperglikemii wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym zespołem no-reflow.

W omawianym badaniu pacjenci porównywanych grup, podzieleni względem glikemii oznaczonej przy przyjęciu do szpitala równej 172 mg/dl, nie różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie: stężenia fibrynogenu, czasu APTT, PT, jak również INR, aktywności protrombiny oraz w zakresie stężeń kreatyniny, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów. Jednak za pomocą krzywych ROC wykazano, że istotnymi pod względem statystycznym predyktorami zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej są: stężenie kreatyniny, cholesterolu HDL i triglicerydów, a także czas protrombinowy, INR oraz aktywność protrombiny. Spośród wymienionych predyktorów, kryteria odpowiadające dobrej wartości predykcyjnej spełniły tylko: stężenie kreatyniny, aktywność protrombiny oraz stężenie cholesterolu HDL i triglicerydów.

Natomiast predyktorami zgonu w obserwacji długoterminowej są: aktywność protrombiny, stężenie cholesterolu HDL, triglicerydów oraz kreatyniny. Spośród wymienionych predyktorów, kryteria odpowiadające dobrej wartości predykcyjnej spełniło tylko stężenie triglicerydów.

Wpływ glikemii na aktywację płytek krwi został poznany na podstawie obserwacji pacjentów z cukrzycą. Zaktywowane płytki krwi są czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy. Wykazano, że w przebiegu tej choroby dochodzi głównie do zwiększenia ilości i objętości płytek, a także wzrostu ich metabolizmu, wydzielania ziarnistości oraz zmian w obrębie struktury błony komórkowej, m.in. poprzez zwiększoną ekspresję glikoprotein płytkowych GP I i GP IIb-IIIa (1, 16). Wydaje się, że zmiany dotyczące płytek krwi zachodzą już na etapie trombocytopoezy i związane są z toksycznym wpływem hiperglikemii na naczynia, wyzwalającą w ten sposób proces zapalny, i indukują wzrost syntezy DNA w megakariocytach, co

ma swoje odzwierciedlenie właśnie w ilości i objętości płytek krwi (16, 17). Płytki o zwiększonej objętości charakteryzują się większą reaktywnością oraz tendencją do agregacji (17). Natomiast zmiany w obrębie struktur błonowych skutkują również zwiększoną tendencją do agregacji i dotyczą głównie nadekspresji glikoprotein: GP-I, która jest receptorem dla fibrynogenu, oraz GP IIb-IIIa, która jest receptorem dla czynnika von Willebranda (16).

W omawianym badaniu pacjenci porównywanych grup, podzieleni względem glikemii oznaczonej przy przyjęciu do szpitala równej 172 mg/dl, nie różnili się istotnie pod względem statystycznym w zakresie stężenia płytek krwi, jednak w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, że ma ono istotny wpływ na wystąpienie zgonu w obserwacji długoterminowej.

WNIOSKI

1. Czynniki mogący mieć znaczenie w predykcji zgonu w obserwacji wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym

zaburzeniami przepływu w zakresie krążenia wieńcowego są: stężenie kreatyniny, czas protrombinowy, INR, aktywność protrombiny oraz stężenie cholesterolu HDL i triglicerydów. Wydaje się, że związek ten jest jednak niezależny od występowania ostrej hiperglikemii.

2. Czynniki mogący mieć znaczenie w predykcji zgonu w obserwacji długoterminowej wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym zaburzeniami przepływu w zakresie krążenia wieńcowego są: stężenie kreatyniny, aktywność protrombiny, stężenie cholesterolu HDL i triglicerydów, jak również stężenie płytek krwi. Wydaje się, że związek ten jest jednak niezależny od występowania ostrej hiperglikemii.
3. Czynniki mający związek z ostrą hiperglikemią wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie powikłanym zaburzeniami przepływu w zakresie krążenia wieńcowego wydają się być leukocytoza, a także stężenie kreatyniny oraz triglicerydów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kinalska I, Telejko B: Profilaktyka i leczenie trombofilii cukrzycowej w świetle najnowszych badań. *Diabetol Prakt* 2003; 2: 153-159.
2. Kozek E: Znaczenie rokownicze kontroli glikemii w ostrym zespole wieńcowym u chorych na cukrzycę; <http://diabetologiaonline.pl> (data dostępu: 12.01.2017).
3. Prasad S, Meredith I: Current approach to slow flow and no-reflow. *Cardiac Intervention Today* 2008; 1: 43-51.
4. Ito H: No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 9: 499-506.
5. Jaffe R, Charron T, Puley G et al.: Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 3152-3156.
6. Rezkalla SH, Kloner RA: No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-662.
7. Morishima I, Sone T, Okumura K et al.: Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1202-1209.
8. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ et al.: Blood glucose and platelet - dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 300-307.
9. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al.: Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129-3135.
10. Bronisz A, Bronisz M, Kosiński M et al.: Postępowanie w stanach hiperglikemii u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. *Folia Cardiol* 2008; 15: 505-509.
11. Picup J, Chusney G, Thomas S et al.: Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 291-300.
12. Comparan-Nunez A, Palacios JM, Jerjes-Sanchez CD: Leukocytosis associated with higher incidence of adverse cardiovascular events in myocardial infarcts. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75 (suppl. 3): 61-68.
13. Pearso A, Nicolau J, Serrano C et al.: Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92: 84-88.
14. Zhang L, Zalewski A, Liu Y et al.: Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 108: 472-478.
15. Patel M, Mahaffey K, Armstrong P et al.: Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 614-618.
16. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ et al.: Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 591-597.
17. Kozek E, Klupa T, Witek P et al.: Fibrynogen jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetol Prakt* 2003; 4: 265-271.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 25.01.2016