

## ВРЪЗКА МЕЖДУ КРЪВНАТА ГЛЮКОЗА ПРИ ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ И ГЛЮКОЗАТА НА 2-РИ ЧАС СЛЕД ОРАЛЕН ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТЕН ТЕСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ И БЕЗ ИЗВЕСТЕН ДИАБЕТ

Мила Бояджиева<sup>1</sup>, Атанас Ангелов<sup>2</sup>, Кирил Христов<sup>1</sup>, Светослав Георгиев<sup>3</sup>,  
Дарина Георгиева-Христова<sup>4</sup>, Даниела Арабаджиева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология, <sup>2</sup>Първа клиника по кардиология,

<sup>3</sup>Клиника по интервенционална кардиология, <sup>4</sup>Клиника по неврология,  
УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет - Варна

## ASSOCIATION BETWEEN BLOOD GLUCOSE ON ADMISSION AND 2-HOUR GLUCOSE DURING ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT KNOWN DIABETES

Mila Boyadzhieva<sup>1</sup>, Atanas Angelov<sup>2</sup>, Kiril Hristozov<sup>1</sup>, Svetoslav Georgiev<sup>3</sup>,  
Darina Georgieva-Hristova<sup>4</sup>, Daniela Arabadzhieva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology, <sup>3</sup>Clinic of Interventional Cardiology,

<sup>4</sup>Clinic of Neurology, University Hospital "St. Marina", Medical University - Varna

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Хипергликемията по време на остър коронарен синдром (ОКС) при пациенти без известен диабет е честа и се счита, че е „стресова“. От друга страна тя може да е първата индикация за предходно неразпознато гликемично нарушение.

**Цел:** Да се потърси връзка между кръвната глюкоза (КГ) при спешна хоспитализация поради ОКС и глюкозните показатели в хода на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ).

**Материали и методи:** При 96 лица с проведена КА±РСІ и без анамнеза за гликемични нарушения се приложи стандартен ОГТТ между 3<sup>и</sup>-10<sup>и</sup> ден след дехоспитализацията. Глюкозният статус се класифицира според критериите на СЗО - 2006 г., за плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) и плазмена глюкоза на 2<sup>и</sup> час (2-ч-ПГ). Анализирани е КГ по време на спешен прием при 39 пациенти с ОКС.

**Резултати:** Установихме нарушен глюкозен метаболизъм при 64.58%, а хипергликемия на 2<sup>и</sup> час ( $\geq 7,8$  ммол/л) - при 52.1% от изследваните след проведения ОГТТ. Средната КГ при спешно приемане на лицата с новооткрит тип 2 захар-

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperglycemia during acute coronary syndrome (ACS) in patients without known diabetes is common and is considered "stress hyperglycemia". On the other hand, it could be the first indication for previous unrecognized glycemical abnormality.

**Aim:** To search for correlation between blood glucose (BG) at acute admission due to ACS and glycemic parameters during oral glucose tolerance test (OGTT).

**Materials and methods:** A standard OGTT 3-10 days after hospital discharge was applied in 96 patients without history of glucose abnormalities who underwent coronary angiography (CA)  $\pm$  percutaneous coronary intervention (PCI). Glucose tolerance was defined according to WHO-2006 criteria for fasting plasma glucose (FPG) and 2-hour-plasma glucose (2-h-PG). The BG at acute admission in 39 ACS patients was analyzed.

**Results:** We found impaired glucose metabolism in 64.58% and 2-hour-hyperglycemia ( $\geq 7,8$  mmol/L) in 52,1% of study participants after the OGTT. Mean BG at acute admission in subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus (nT2DM) was  $9,55 \pm 1,93$  mmol/L. It was significantly higher com-

рен диабет (нТ23Д) беше  $9,55 \pm 1,93$  ммол/л, която беше значимо по-висока спрямо тази на лицата с предиабет ( $7,22 \pm 2,01$  ммол/л;  $p=0,006$ ) и нормален глюкозен толеранс ( $6,31 \pm 2,08$  ммол/л;  $p=0,0007$ ). КГ при спешно приемане показва по-силна връзка с 2-ч-ПГ ( $r=0,55$ ;  $p=0,0003$ ), отколкото с ПГТ и HbA1c. Чрез ROC анализ оценихме стойностите на КГ при спешен прием за откриване на диабет. Праговата стойност (cut off)  $>7,4$  ммол/л показва най-добра комбинация от 91,7% чувствителност и 67,9% специфичност (area under the ROC=0,82; SE 0,06; 95% CI 0.698÷0.953;  $p=0,001$ ).

**Заклучение:** КГ при спешен прием показва най-силна корелация с 2-ч-ПГ, определена в хода на ОГТТ. Намерихме, че стойността на 2-ч-ПГ (ОГТТ) е дори по-висока от КГ при спешна хоспитализация. За отхвърляне на гликемично нарушение при стойност на КГ при спешен прием  $>7,4$  ммол/л изглежда по-подходящо провеждането на ОГТТ.

**Ключови думи:** глюкоза при хоспитализация, ОГТТ, остър коронарен синдром, диабет

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хипергликемията по време на остър коронарен синдром (ОКС) при пациенти без диабет е честа и се счита, че е „стресова”, индуцирана от активиране на адренергичните рецептори. От друга страна тя може да е първата индикация за предходно неразпознато гликемично нарушение. Допълнително се показва, че е добър предсказващ фактор за прогнозата след преживян остър миокарден инфаркт (ОМИ) (5-8,12). Някои изследователи намират степенна връзка между нивата на кръвната глюкоза (КГ) при спешен прием поради ОМИ и разпространението на новооткрит захарен диабет: в 12% при стойност  $<7,8$  ммол/л, в 40% при диапазон между 7,8 и 11,1 ммол/л и в 70,3% при  $\geq 11,1$  ммол/л (13). Един от критериите за поставяне на диабетна диагноза е случайно установена плазмена глюкоза  $\geq 11,1$  ммол/л и често в практиката основно тази стойност привлича вниманието при изследване в стресови условия. КГ при приемане  $\geq 11,1$  ммол/л обаче засяга едва 14% от пациентите, приети поради ОМИ, а реалното разпространението на неизвестен диабет при тях е твърде по-голямо (4). Оказва се,

pared to BG at acute admission in subjects with prediabetes ( $7,22 \pm 2,01$  mmol/L;  $p=0,006$ ) and normal glucose tolerance ( $6,31 \pm 2,08$  mmol/L;  $p=0,0007$ ). BG at acute admission showed a stronger linear association with 2-h-PG ( $r=0,55$ ;  $p=0,0003$ ) compared to FPG and HbA1c. By ROC-analysis, we assessed the values of BG at acute admission for detecting diabetes. A cut-off value  $>7,4$  mmol/L showed the best combination of 91,7% sensitivity and 67,9% specificity (area under the ROC=0,82; SE 0,06; 95% CI 0.698÷0.953;  $p=0,001$ ).

**Conclusion:** BG at acute admission showed the strongest correlation with 2-h-PG, which was measured during OGTT. We found 2-h-PG value to be even higher compared to BG at acute admission. Performing OGTT seems to be more appropriate for rejecting glycemic disturbances when BG at acute admission is  $>7,4$  mmol/L.

**Keywords:** glucose at admission, OGTT, acute coronary syndrome, diabetes

че КГ при приемане  $\geq 11,1$  ммол/л се среща предимно при пациентите с известен диабет (54,9%), по-малко при лица с новооткрит нарушен глюкозен толеранс (НГТ) (8,8%) и само при 2,2% от тези с абнормен ГТ, определен на 3<sup>ти</sup> ден от пролежаването (4). Според други данни КГ при приемане  $\geq 8$  ммол/л е с най-добра предсказваща стойност за новооткрит диабет по време на хоспитализацията поради ОКС, а някои изследователи коментират и по-ниска прагова стойност  $\geq 7,8$  ммол/л като скринингов показател за допълнително провеждане на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) (13,16). В заключение, независимо от различно дефинираните стойности на стресовата хипергликемия, дори в диапазона 7,8-11,1ммол/л, тя може да отразява предходно неразпознато гликемично нарушение. Според някои проучвания при 66% от пациентите, приети поради ОМИ, хипергликемията се пренебрегва дори ако постига критериите за захарен диабет (9).

## ЦЕЛ

Да се проведе скрининг за гликемични нарушения с ОГТТ при лица с проведена коронарна

ангиография (КА) ± перкутанна коронарна интервенция (РСІ) поради подозирана или известна коронарна артериална болест (КАБ). Да се потърси връзка между КГ при спешна хоспитализация поради ОКС и глюкозните показатели в хода на ОГТТ.

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

При 96 лица с проведена КА±РСІ и без анамнеза за гликемични нарушения се приложи стандартен ОГТТ между 3<sup>ти</sup>-10<sup>ти</sup> ден след дехоспитализацията, с изследване на венозна плазмена глюкоза (ПГ). Глюкозният статус се класифицира според критериите на СЗО - 2006 г., за плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) и плазмена глюкоза на 2<sup>ри</sup> час (2-ч-ПГ). При 39 пациенти е анализирана КГ по време на спешен прием поради ОКС. Статистическият анализ се извърши чрез специализиран статистически пакет GraphPad Prism, версия 5.

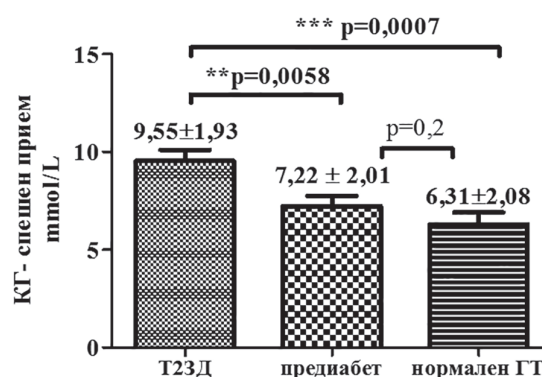
### РЕЗУЛТАТИ

След проведения ОГТТ при 64.58% от изследваните се установи нарушен глюкозен метаболизъм – новооткрит тип 2 захарен диабет (нТ23Д) при 26.04% (n=25), НГТ при 28.12% (n=27), нарушена гликемия на гладно (НГГ) при 10.42% (n=10) и нормален ГТ при 35.42% (n=34). Хипергликемичните нарушения на 2<sup>ри</sup> час (≥7,8 ммол/л), независимо от стойността на ПГГ, се срещат при 52.1% (50/96) от изследваните. Основните показатели на пациентите с проведена КА±РСІ са представени на Таблица 1.

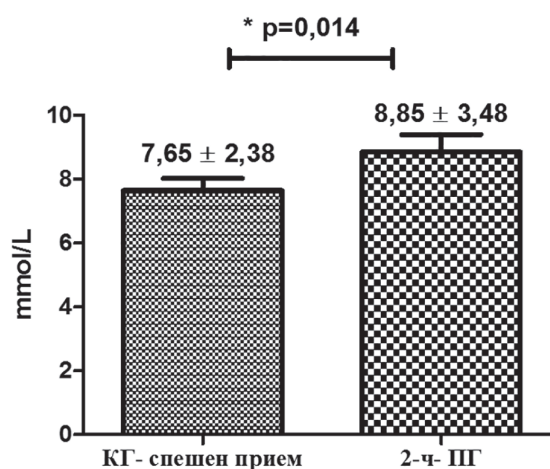
Таблица 1. Основните показатели на пациентите с проведена КА±РСІ

показател	стойност	показател	n (%)	терапия	n (%)
възраст (год.)	58,2± 8,6	значима стеноза >50%	75 (78,1)	АСЕИ/АРВ	81 (84,4)
мъже (n,%)	78 (81,3)	без значима стеноза	21(21,9)	статици	88 (91,7)
жени (n,%)	18 (18,7)	РСІ	73 (76)	бета-блокери	83 (86,5)
ВМІ kg/m <sup>2</sup>	30.1 ± 4.2	ОМИ	21 (21,9)	аспирин	75 (78,1)
КО (cm)	105.6±10.5	предходен МИ	32 (33,3)	диуретици	25 (26)

Средната КГ при спешно приемане на лицата с нТ23Д е 9,55±1,93 ммол/л, която е значително по-висока спрямо тази на лицата с предиабет (7,22±2,01 ммол/л; p=0,006) и нормален ГТ (6,31±2,08 ммол/л; p=0,0007) (Фиг.1). Липсва значима разлика между групите с предиабет и нормален ГТ (p=0,2). Макар средната КГ при спешно приемане на лицата с НГТ да е по-висока от тази



Фиг. 1. Сравнение на КГ при спешен между групите с нТ23Д, предиабет и нормален ГТ.



Фиг. 2. Сравнение между нивата на КГ-спешен прием и 2-ч-ПГ при ОГТТ

при НГТ, тя не достигна статистическа значимост (7,49±2,60 спрямо 6,96±1,56 ммол/л, p>0.05)

КГ при спешно приемане показва по-силна права връзка с 2-ч-ПГ (r=0,55; p=0,0003), още по-изразена специално при лицата с изолиран на 2<sup>ри</sup> час Т23Д (2-ч-Т23Д) и изолиран НГТ (r=0,74; p=0,008), отколкото с ПГГ и НbА1с. Допълнително наблюдавахме корелация между КГ-спешен прием, и възрастта (r=0,51; p=0,0009) - Таблица 2.

Табл. 2. Корелационни коефициенти между КГ-спешен прием с гликемични показатели, определени след де-хоспитализацията: при всички (първа колона) и при лица с изолиран 2-ч-нТ23Д и изолиран НГТ (иНГТ) (втора колона)

	КГ-спешен прием (n=39)	КГ-спешен прием 2-ч-Т23Д, иНГТ (n=14)
ПГГ	r 0,449; p 0,004	r 0,68; p 0,021
2-ч-ПГ	<b>r 0,547; p 0,0003</b>	<b>r 0,74; p 0,008</b>
НbA1c	r 0,341; p 0,095	r 0,31; p 0,62
възраст	r 0,506; p 0,0009	-

При сравняване по двойки на стойностите на КГ при спешен прием и на 2-ч-ПГ, определена в хода на ОГТТ, се установи, че нивата на 2-ч-ПГ са значимо по-високи ( $p=0,01$ ) (Фиг. 2).

Чрез ROC анализ оценихме стойностите на КГ-спешен прием за откриване на диабет. При прагова стойност (cut off)  $>7,4$  ммол/л се наблюдава най-добра комбинация от 91.7% чувствителност и 67.9% специфичност (area under the ROC=0,82; SE 0,06; 95% CI 0.698÷0.953;  $p=0,001$ ). Отново при прагова стойност (cut off) на КГ-спешен прием  $> 7,4$  ммол/л се наблюдава най-добра, макар и по-ниска комбинация от чувствителност (75%) и специфичност (75%) за откриване на диабет и НГТ (area under the ROC=0,76; SE 0,076; 95% CI 0,60-0,88;  $p=0,0006$ ).

### ОБСЪЖДАНЕ

Установихме, че новооткритите гликемични нарушения при пациенти с проведена КА  $\pm$  РСІ са по-чести, отколкото нормогликемията - 64.6%. Нашите резултати са в съответствие с публикуваните данни за широкото разпространение на недиагностицирания абнормен ГТ, когато е определян чрез ОГТТ при пациенти с КАБ, независимо от разликата в размера на проучванията (3,10,14,17).

Намерихме, че най-добрата стойност на КГ при спешен прием за откриване на Т23Д е  $>7,4$  ммол/л, която показва комбинация от 91.7% чувствителност и 67.9% специфичност, а за откриване на диабет и НГТ пак в същата прагова стойност имаше чувствителност 75% и специфичност 75%. Чернева и съавт. намират, че гликемията при приема  $>7,6$  mmol/L (специфичност 82% и сензитивност 54%) може да диагностицира предиабет или нТ23Д на първата година при пациенти с ОКС (1). ОГТТ, макар и препоръчван за класифициране на точния гликемичен статус при пациенти с КАБ, не се използва рутинно. От друга страна, използването само на КГ при приемане не може да замести ОГТТ (11). Възможността на КГ при спешно приемане обаче да отдиференци-

ра лицата, при които е необходимо провеждането на ОГТТ, т.е. да не се използва като диагностичен, а по-скоро като скринингов метод, би била изключително ценна.

Малко проучвания, специално при лица, приети поради ОКС, търсят връзка между КГ при приемане и глюкозния толеранс, определен по-късно чрез ОГТТ. Установихме, че КГ при спешно приемане показва по-силна връзка с 2-ч-ПГ (ОГТТ), отколкото с ПГГ и НbA1c. Допълнително, при сравняване по двойки, намерихме, че 2-ч-ПГ, определена по-късно, е значимо по-висока от КГ при спешен прием. Често в практиката при установяване на висока КГ при спешен прием се изследва ПГГ, понякога неколккратно, за да се отхвърли или потвърди гликемично нарушение. Поради установената от нас по-добра корелация на КГ при спешен прием с тази на 2<sup>ра</sup> час - ПГ (ОГТТ), очакването на по-висока стойност на 2-ч-ПГ (ОГТТ), както и това, че над половината от пациентите с КАБ показват хипергликемия на 2<sup>ра</sup> час, то за отхвърляне на гликемично нарушение при стойност на КГ при спешен прием  $> 7,4$  ммол/л изглежда по-подходящо провеждането на ОГТТ.

КГ при спешно приемане показва права връзка с възрастта, друг фактор, който влошава глюкозния метаболизъм. Резултатите от голям метаанализ посочват, че по-младите пациенти ( $<60$  год.) с добре запазена  $\beta$ -клетъчна функция поддържат нормални глюкозни нива, дори в стресови условия, и само тези с преди това недиагностициран диабет могат да се открият по време на сърдечно-съдов (СС) инцидент. За разлика от тях, поради влошена  $\beta$ -клетъчна функция, пациентите в напреднала възраст не могат да поддържат плазмените глюкозни нива по време на стрес (18). Вероятно това е и обяснението за намерената от нас права връзка между КГ при приемане в условията на спешност и възрастта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазмената глюкоза на 2<sup>ри</sup> час при ОГТТ е значим предиктор за СС събития при пациенти с ОМИ (16), а прогнозата на пациентите с ОМИ и новооткрит диабет или НГТ, определени чрез ОГТТ по време на хоспитализацията, е значимо по-неблагоприятна, отколкото тази на пациенти с нормален ГТ (2). Противоположно на това нито HbA1c, нито ПГГ имат същата предсказваща стойност (15). Предвид установената от нас по-добра корелация на КГ-спешен прием с 2-ч-ПГ, то при КГ > 7.4 ммол/л, по-скоро 2-ч-ПГ трябва да доминира скрининга за гликемични нарушения при такива пациенти. Всичко това подкрепя идеята, че ранното провеждане на ОГТТ при пациенти с ОМИ може да предложи ползи от откриването на недиагностициран до тогава диабет или НГТ, които имат почти сходно значение по отношение на бъдещия риск (15).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чернева, Ж., Денчев, С., Чернева, Р. Хи-пергликемични показатели при хоспитализацията за диагноза на нарушенията в глюкозния метаболизъм сред остър коронарен синдром // Ендокринология, 2012, 16 (4), с. 193-204.
2. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1990–1997.
3. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons 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. *Eur Heart J.* 2004; 25 (21): 1880 –1890.
4. Bronisz A, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Bronisz M, Swiatkiewicz I et al. Stress hyperglycaemia in patients with first myocardial infarction. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(6):592-601.
5. Bryniarski L, Terlecki M, Bednarek A, Kocowska M, Szynal S, Kawecka-Jaszcz K. The effects of acute hyperglycaemia on the in-hospital and long-term prognosis in patients with an acute coronary syndrome--a pilot study. *Kardiologia Pol.* 2011; 69(8):774-81.
6. Planer D, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Xu K, et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial. *Int J Cardiol.* 2013; 167 (6): 2572-9.
7. Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, Murphy SA, Sabatine MS, Cannon CP et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol.* 2008; 101:303–307.
8. Goyal A, Mehta SR, Díaz R, Gerstein HC, Afzal R, Xavier D et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 120:2429–2437.
9. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;96:363–5
10. Hu DY, Pan CY, Yu JM. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2573–2579.
11. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27:2413–2419.
12. Karetnikova V, Gruzdeva O, Uchasova E, Osokina A, Barbarash O. Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2016; 16(1):31.
13. Meloni L, Montisci R, Sau L, Boi A, Marini A, Ruscazio M. Admission hyperglycemia in acute myocardial infarction: possible role in unveiling patients with previously undiagnosed diabetes mellitus. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013; 14(11):821-6.
14. Okosieme OE, Peter R, Usman M, Bolusani H, Suruliram P, George L et al. Can admission and fasting glucose reliably identify undiagnosed diabetes in patients

- with acute coronary syndrome? *Diabetes Care*. 2008; 31(10):1955-9.
15. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12(1):23-32.
  16. Tamita K, Katayama M, Takagi T, Yamamuro A, Kaji S, Yoshikawa J et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. *Heart*. 2012; 98(11):848-54.
  17. Wascher TC, Sourij H, Roth M, Dittrich P. Prevalence of pathological glucose metabolism in patients undergoing elective coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2004; 176 (2):419–421.
  18. Ye Y, Xie H, Zhao X, Zhang S. The oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients during acute coronary syndrome hospitalization: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:155.