

Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда

Взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови и исходом инфаркта миокарда является предметом оживленной дискуссии в мировом научном сообществе на протяжении последних сорока лет. Проведенные исследования дали возможность найти ответы на некоторые вопросы, но большое количество проблем по-прежнему требует решения. В настоящей статье мы попытались суммировать последние данные о распространенности гипергликемии у больных инфарктом миокарда и ее влиянии на прогноз.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия.

N.P. Mitkovskaya, L.I. Danilova, T.V. Statkevich, E.S. Smirnova

Elevated blood glucose and its potential link with adverse outcomes in patients with acute myocardial infarction has been the subject of intense study over more than 40 years. The numerous observational studies performed to date have addressed some of the questions in this field, but many critically important questions are still poorly understood, and remain subjects of debate. This review summarises current epidemiological data on the prevalence of hyperglycaemia in the acute myocardial infarction patient population and its relationship to patient outcomes.

Key words: myocardial infarction, hyperglycemia.

В последние годы в современной литературе все чаще появляются публикации о влиянии гипергликемии, важности ее контроля и коррекции на прогноз заболеваний с различными острыми состояниями, а в частности, инфарктом миокарда (ИМ). Повышение уровня глюкозы крови – широко распространенное явление, характерное более чем для 50 % больных в остром периоде ИМ [23]. Среди госпитализированных больных, не имеющих в анамнезе сахарного диабета (СД), нарушения толерантности к глюкозе, по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), отмечаются в 65% случаев. При этом у 31% больных подобные изменения достигают уровня впервые выявленного СД [7]. В крупных проспективных исследованиях доказано, что прогноз больных ИМ без СД в анамнезе, но с гликемией в остром периоде более 11.1 ммоль/л, не отличается от прогноза больных с ранее диагностированным СД [7,24]. Метаболические нарушения в случае гипергликемии формируют дополнительные факторы риска для сердечно-сосудистой системы, что приводит к увеличению смертности, возрастанию частоты осложнений и негативно сказывается на прогнозе [7,39].

На протяжении длительного времени считалось, что возникающие в острый период ИМ нарушения метаболизма глюкозы являются следствием повышенного содержания в крови катехоламинов и кортизола в ответ на острое повреждение миокарда, что отражает развитие стрессовой реакции и сопровождается дисфункцией левого желудочка, воспалительным ответом. Это рассматривалось как адаптивная реакция, не требующая неотложной коррекции [21]. Однако в последние годы доказано важное прогностическое значение гипергликемии при ИМ вне зависимости от наличия СД в анамнезе [4].

Патогенез

В настоящее время продолжают дискуссии по поводу возможных механизмов реализации негативных эффектов гипергликемии на исходы ИМ. Существует мнение, что повышенный уровень глюкозы крови при ИМ – отражение ранее не диагностированного СД, а отрицательное прогностическое влияние последнего хорошо известно [20,22]. Широко обсуждается «токсический» эффект гипергликемии, инсулиннезависимое потребление глюкозы клетками с последующим развитием токсических внутриклеточных

процессов [22]. До конца не ясно, является ли гипергликемия непосредственной причиной неблагоприятных исходов ИМ или выступает в качестве маркера остроты процесса [23,34].

На фоне гипергликемии более агрессивно развиваются острые морфологические и функциональные нарушения различных клеток и тканей. Воздействие гипергликемии осуществляется через многочисленные механизмы, ввиду того, что глюкоза и ее метаболиты утилизируются в клетках в ходе различных обменных процессов.

Патофизиологические аспекты неблагоприятного влияния гипергликемии при кардиоваскулярных событиях оправданно рассматривать на клеточно-тканевом и биохимическом уровнях [4,7].

Клеточно-тканевой уровень. Острое повышение уровня глюкозы крови оказывает мощный гемодинамический эффект даже в здоровом организме. Проведенные исследования продемонстрировали, что при сохранении гликемии на уровне 15 ммоль/л на протяжении 2-х часов происходит значимое повышение величины систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и уровня катехоламинов крови. Установлено, что высокая постпрандиальная гипергликемия ассоциирована со стойкой дисфункцией эндотелия, выявляемой с использованием тестов на эндотелийзависимую вазодилатацию, и формированием дефектов перфузии в миокарде [12]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации вызывается даже кратковременным (в течение нескольких часов) воздействием высоких концентраций глюкозы [7].

Прогностическое («предикторное») значение гипергликемии при ИМ может объясняться ее связью с нарушением функции левого желудочка. Отмечают снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка у больных ИМ и сопутствующим повышенным уровнем гликемии. Получены сведения, что у пациентов с гипергликемией ФВ левого желудочка после реперфузии увеличивается менее заметно, чем у пациентов с нормогликемией [24,27].

Исследования, проведенные до внедрения в клиническую практику фибринолитической терапии, свидетельствовали о том, что в присутствии повышенного уровня глюкозы крови у больных острым ИМ отмечается более высокая частота повторного ИМ, расширение зоны инфаркта и рецидивирующая ишемия [11,23].

При нарушении метаболизма глюкозы в случае острого ИМ отмечается склонность к удлинению и дисперсии интервала QT на ЭКГ, что может способствовать возникновению желудочковых аритмий [24]. Существует мнение, что гипергликемия при ИМ запускает дополнительное «электрофизиологическое» повреждение миокарда, которое в присутствии скрытой вегетативной недостаточности увеличивает тенденцию к возникновению фатальных желудочковой аритмии и сердечно-сосудистых осложнений инфаркта.

Результаты исследований, изучающих связь между гипергликемией и течением ИМ, свидетельствуют, что возможным механизмом, посредством которого реализуется отрицательное влияние гипергликемии, является возникающая дисфункция тромбоцитов [24]. Известно, что как у больных СД, так и в случае острых гипергликемических состояний, отмечается гиперактивность тромбоцитов и повышенная агрегационная способность из-за возрастания синтеза тромбоксана, дегрануляции и нарушения функции оксида азота [24,25,26].

Биохимический уровень. Гипергликемия сопровождается каскадом иммунологических и биохимических процессов, играющих роль в генезе сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Повышенный уровень глюкозы крови - отражение относительной инсулинорезистентности, которая в свою очередь ассоциирована с активацией липолиза и повышенной продукцией свободных жирных кислот [23].

Снижение биологического действия инсулина приводит к нарушению потребления глюкозы миокардом и недостатку субстратов для гликолиза, что в условиях ишемии способствуют повреждению кардиомиоцитов и снижает компенсаторную способность не затронутого инфарктом миокарда. Кроме того, относительный дефицит инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде и приводит к сдвигу метаболизма в сторону преимущественной утилизации жирных кислот. Окисление свободных жирных кислот требует больших затрат кислорода для синтеза того же количества АТФ, по сравнению с гликолизом, т.е. является кислородозатратным. Этот измененный тип утилизации экзогенного энергетического субстрата может привести к возрастанию потребностей миокарда в кислороде [7,23,24]. В условиях подобного метаболизма снижение коронарного кровотока может оказаться критическим, привести к гибели кардиомиоцитов, развитию фатальных злокачественных нарушений ритма и летальному исходу.

Результатом перечисленных биохимических процессов, индуцирующих окислительные и воспалительные изменения в клетках, является избыточное образование выделения супероксидных радикалов в митохондриальной электронно–транспортной системе, то есть – оксидативный стресс [1,7,23,24].

Кардиоваскулярные эффекты гипергликемии

Эндотелиальная дисфункция

Гиперактивность тромбоцитов, повышение уровня факторов свертывания, снижение фибринолитической активности крови и дисфункция эндотелия

Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов

Активация липолиза и увеличение в крови концентрации свободных жирных кислот (СЖК)

Снижение гликолиза и окисления глюкозы

Развитие окислительного стресса (индукция миокардиального апоптоза)

Нарушение микроциркуляции

Формирование или нарастание инсулинорезистентности, снижение секреции инсулина и потребления глюкозы клетками

Гипергликемия и прогноз при ИМ

За последние десятилетия накоплены доказательства неблагоприятного влияния гипергликемии на течение и прогноз ИМ. Установлено, что повышенный уровень глюкозы крови у больного на момент госпитализации ассоциирован с высокой летальностью как в период стационарного лечения, так и в течение первого года после инфаркта вне зависимости от наличия СД в анамнезе. Каждое увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л у больных ИМ сопровождается увеличением летальности на 4% [23,24]. Для больных ИМ с гипергликемией при поступлении и повышенным уровнем тощачковой гликемии на следующий день характерно увеличение летальности в 3 раза. Повышенный уровень глюкозы при поступлении рассматривают как независимый предиктор сердечной недостаточности, смертельного исхода, внутригоспитальных осложнений [7,23,24]. Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, кардиогенного шока, активацией провоспалительных и прокоагуляционных факторов [7].

Необходимо отметить, что, несмотря на некоторые разногласия в оценке прогностической ценности гипергликемии в различных условиях (при поступлении, натощак, постпрандиальная и персистирующая гипергликемия), в настоящее время доказано неблагоприятное влияние повышенного уровня глюкозы крови при всех способах измерения на течение и исходы ИМ [23].

Гипергликемия у больных ИМ при поступлении в стационар

Гипергликемия у больных ИМ при поступлении в стационар является широко распространенным явлением, охватывающим более половины госпитализированных больных [3,23]. С целью определения прогностической ценности данного параметра, отражающего ранний ответ метаболических процессов в организме на развитие острого ИМ, проведен ряд широкомасштабных клинических исследований (табл. 1). Доказано, что повышенный уровень глюкозы крови при поступлении является предикторным в отношении риска развития осложнений и смертельного исхода, что особенно характерно для больных без ранее диагностированного СД в анамнезе [7,22]. Проведенный мета-анализ 15 исследований, изучающих связь между показателями летальности и уровнем глюкозы при поступлении, продемонстрировал увеличение относительного риска летального исхода ИМ в 3.9 раза у больных без СД в анамнезе в случае значений гликемии при поступлении ≥ 6.1 ммоль/л по сравнению с пациентами с нормогликемией [23].

Таблица 1. Характеристика исследований, посвященных изучению влияния гипергликемии при поступлении в стационар на исход ИМ [2,23 ,24].

Страна	Годы	Тип исследования	Число пациентов	Мужчины/женщины, %	Средний возраст, годы	Критерии гипергликемии	Исходы
США	1994-1996	ретроспективное исследование	141 850	50.3/49.7	65.5/67.4	Различные группы - 6.1-7.8 ммоль/л, 7.8 - 9.4 ммоль/л, 9.4-13.3 ммоль/л, более 13.3 ммоль/л	С увеличением степени гипергликемии увеличился относительный риск 30-дневной летальности с 13 до 77%, летальности в течение первого года с 7 до 48%
Япония	1996-1998	мета-анализ	3387	-	-	Различные	Увеличение летальности в 2.9 раза в присутствии гипергликемии
Швейцария	1995-1997	ретроспективное исследование	197	72.28	65/61.2	≥ 13.0	30% летальность при первой госпитализации
Франция	2000-2001	проспективное исследование	148	88.32	63/61.5	Не устанавливались	Уровень глюкозы при поступлении выше у умирающих больных
Испания	1989-1996	ретроспективное и проспективное исследование	345	70.30	65/61.2	>11.1	Увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировано с увеличением летальности на 4 % при отсутствии в анамнезе СД и на 1 % у больных с ранее диагностированным СД
Япония	2001-2002	ретроспективное исследование	719	59.41	65/61.2	>11.0	Повышение летальности в течение госпитализации в среднем составил 43%
Германия	1991-1997	проспективное исследование	314	-	-	Не устанавливались	Увеличение риска смертельного исхода на 1.42 у пациентов с ранее диагностированным СД и 1.34 при отсутствии в анамнезе СД при каждом увеличении уровня глюкозы на 2.6 ммоль/л

Персистирующая гипергликемия при ИМ

Большинство работ, изучающих взаимосвязь гипергликемии и исходов ИМ, базируется на анализе влияния уровня глюкозы крови при поступлении, поскольку этот показатель наиболее доступен при проведении ретроспективных исследований. Однако однократное измерение уровня гликемии при ИМ может не отразить весь комплекс возникающих метаболических нарушений.

Недавно проведенные исследования свидетельствуют о статистически достоверной взаимосвязи между средними значениями глюкозы плазмы крови в период нахождения в стационаре и внутригоспитальной летальностью при ИМ [15,22,32]. Необходимо отметить, что риск смертельного исхода ИМ у больных СД существенно возрастает при наличии в течение периода госпитализации значений гликемии более либо равных 11.0 ммоль/л, а в случае отсутствия СД в анамнезе значительное повышение риска отмечается при более низких величинах глюкозы крови – более либо равных 7.2 ммоль/л.

Тошачковая гипергликемия у больных ИМ

Определение уровня глюкозы крови натощак у больных, госпитализированных в связи с острым ИМ, имеет прогностическое значение в отношении исходов заболевания как

в период нахождения в стационаре, так и в последующие годы. Предикторная ценность тощаковой гипергликемии, по мнению ряда исследователей, превосходит прогностическое значение гипергликемии на момент поступления, и позволяет предвидеть риск смертельного исхода ИМ в течение последующих 2-х лет, оценить значение ФВ левого желудочка в постинфарктный период [35]. Недавно завершившиеся исследования выявили ассоциативную взаимосвязь между значениями гипергликемии натощак и риском развития сердечной недостаточности после ИМ. Оказалось, что прогностическое значение тощаковой гипергликемии более выражено в группе больных ИМ без СД в анамнезе.

Диагностированный СД у больных ИМ

По данным Шведского регистра лечения коронарной патологии (Swedish Registry for Coronary Care), около 21% пациентов с острым ИМ имели ранее диагностированный СД. Схожие данные, с вариациями от 19 до 23%, представлены и в недавних мультинациональных регистрах GRACE, OASIS и EHS-ACS [20,28].

Госпитальная и отдаленная летальность после перенесенного острого ИМ за последние годы несколько снизилась. К сожалению, на пациентов с диабетом это не распространяется – улучшение качества оказания медицинской помощи не приносит им такую же пользу, как больным без СД. Как следствие, относительный вклад СД в кардиоваскулярную смертность не изменяется или даже возрастает. По данным регистра GRACE, у пациентов, имеющих ранее диагностированный СД и госпитализированных по поводу ОКС, отмечается более высокая госпитальная летальность (при ИМ с подъемом ST и без такового и при нестабильной стенокардии – 11,7; 6,3 и 3,9 % соответственно), чем у лиц без СД (6,4; 5,1 и 2,9 % соответственно) [28]. В дальнейшем прогноз остается неблагоприятным и также отражается на отдаленной летальности, несмотря на использование более совершенных методов лечения.

Критерии гипергликемии и мониторинг уровня глюкозы при ИМ

В настоящее время не существует четко установленных критериев гипергликемии у больных ИМ, требующей коррекции. Отсутствуют единые рекомендации, определяющие оптимальные сроки первичного измерения и последующего мониторинга уровня глюкозы у больных ИМ, остаются дискуссионными целевые значения глюкозы крови при поступлении. В клинических и эпидемиологических исследованиях используются разные диагностические уровни глюкозы плазмы крови: ≥ 6.1 ммоль/л, ≥ 6.7 ммоль/л, ≥ 8.0 ммоль/л, ≥ 11 ммоль/л [22].

С учетом представленных данных и знаний о метаболизме глюкозы у здоровых индивидуумов большинство исследователей склонны полагать, что величина гликемии (плазма крови) ≥ 8.0 ммоль/л является диагностической для верификации гипергликемии в случае острого ИМ [22]. Указанные критерии согласуются с современными рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association) для диагностики гипергликемии у больных ОКС (2008) [23].

Необходимо отметить, что накоплены данные о различных прогностических значениях гликемии в случае ИМ у больных с диагностированным СД в анамнезе и без такового. В случае наличия СД значительное увеличение летальности ассоциировано с гликемией ≥ 11 ммоль/л, в то время как у пациентов без СД указанное пороговое значение существенно ниже и составляет 6.1-6.6 ммоль/л.

Диагностика и контроль гипергликемии при ИМ АНА (American Heart Association, 2008) [23]

- Определение уровня глюкозы плазмы крови являются частью первичных диагностических мероприятий у больных при подозрении или диагностике ОКС (уровень доказательств А).

- Для больных, направленных в отделение интенсивной терапии с ОКС, рекомендовано тщательное мониторирование гликемии (уровень доказательств В). Вне зависимости от наличия СД в анамнезе целесообразно осуществлять медикаментозный контроль гликемии больным при гликемии плазмы > 10 ммоль/л (уровень доказательств В). Оправданы попытки оптимизировать показатели гликемии и при умеренных нарушениях метаболизма углеводов (глюкоза плазмы крови < 10 ммоль/л) (уровень доказательств С). Целевые значения гликемии на текущий момент точно не установлены. Для их определения необходимо проведение рандомизированных исследований. До получения необходимой информации целесообразно поддерживать значения глюкозы крови в диапазоне 5.0-7.7 ммоль/л (уровень доказательств С).

Диагностика СД в остром периоде ИМ

Диагностика СД у больных в остром периоде ИМ имеет ряд ограничений и трудностей. Стрессорная гипергликемия, развивающаяся вследствие повышения содержания в крови катехоламинов и гормонов стресса (АКТГ, кортизола, глюкагона и др.) в ответ на острое повреждение миокарда, может вносить некоторые разногласия в трактовку результатов диагностики нарушений углеводного обмена при ИМ. Большинство исследователей полагают, что на 4-5-й день ИМ острая реакция гомеостаза глюкозы на стресс нивелируется у абсолютного большинства больных.

Согласно рекомендациям American Heart Association по диагностике и контролю гипергликемии у больных с ОКС (2008) для пациентов с гипергликемией, но без ранее диагностированного СД, необходимо установить степень имеющихся метаболических нарушений (желательно до выписки из стационара) с возможным использованием измерений тощачковой гликемии, значений HbA_{1c}, а в некоторых случаях - результатов ПГТТ, полученных после выписки больного из стационара (уровень доказательств В) [23].

Анализ диагностической ценности проведения ПГТТ у больных ИМ позволил установить, что при диагностике СД на 4-5 день течения болезни с использованием данного теста - у 93 % индивидуумов нарушения метаболизма углеводов сохранялись при повторном исследовании через 12 месяцев [31]. Совместное руководство по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, предложенное Европейским Обществом Кардиологов и Европейской Ассоциацией по изучению Диабета (ESC/EASD) в 2007 г., рекомендует проведение ПГТТ всем больным с верифицированным сердечно-сосудистым заболеванием при отсутствии СД в анамнезе (класс – I, уровень доказательности – В) [20].

Накапливается всё больше данных о том, что НТГ обладает собственной прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых исходов [34]. Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. после перенесенного ИМ в группах больных с впервые диагностированным СД, нарушенной толерантностью к глюкозе и при нормогликемии показал, что их уровень в указанных группах составляет 32 %, 15 % и 4.5 % соответственно.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c})

Гипергликемия при ОКС может являться следствием стресса и сопутствующего повышения уровня контринсулярных медиаторов и гормонов крови. Очевидно, что в указанных условиях диагностика СД по рекомендуемым критериям (уровень глюкозы натощак, ПГТТ) затруднена. В связи с этим, чрезвычайно полезной может оказаться оценка

уровня HbA1c, отражающего состояние углеводного обмена в течение последних 2-3-х месяцев. Влияния стрессовой гипергликемии на значения HbA1c минимальны [5].

Заключение

Взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови и исходом ИМ является предметом оживленной дискуссии в мировом научном сообществе на протяжении последних 40 лет. Проведенные исследования дали возможность найти ответы на некоторые вопросы, но большое количество проблем по-прежнему требует решения. Нет четкой определенности в диагностических критериях гипергликемии у больных ИМ, до конца не установлены патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи повышенного уровня глюкозы и неблагоприятных исходов, отсутствуют единые рекомендации по оптимальному мониторингованию и лечению гипергликемии у больных ИМ. Очевидно, больные с гипергликемией в остром периоде ИМ должны быть отнесены к группе высоко риска развития кардиоваскулярных осложнений. Это необходимо не только в связи с худшим прогнозом, характерным для данной категории больных, но и для выделения пациентов, нуждающихся в дополнительном внимании, первоочередном применении агрессивных технологий, использовании дополнительных средств терапии. До конца не известно, является ли гипергликемия при ИМ просто маркером высокого риска летальности или активным патогенетическим фактором, непосредственно обуславливающим неблагоприятный прогноз. Исследовательская доказательная база, которая позволит ответить на все эти вопросы, несомненно, появится в будущем. В настоящее время необходимо опираться на все доступные данные для улучшения прогноза и выживаемости этой непростой категории пациентов.

Литература

1. Acute hyperglycemia and oxidative stress: Direct cause and effect / S. W. Choi [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. 2008. Vol. 44. P 1217–1231.
2. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes / M. Kosiborod [et al.] // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 3078–3086.
3. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome / D. Mudespacher [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007. Vol. 4, № 4. P. 346–352.
4. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control / ACE/ADA // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, № 8. P. 1955–1962.
5. Association of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease / T. Saleem [et al.] // *Diabetes Vasc. Dis. Res*. 2008. Vol. 5. P. 184–189.
6. Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / U. Zeymer [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 107. P. 11–20.
7. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings / A. Ceriello [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2008. Vol. 5, № 4. P. 260–268.
8. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, № 9. P. 2399–2400.
9. Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease / M. Monami [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2008. Vol. 126. P. 247–251.

10. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis / R. E. Amori [et al.] // *JAMA*. 2007. Vol. 298, № 2. P. 194–206.
11. Electrocardiographic correlates of hyperglycemia in acute myocardial infarction / *Int. J. Cardiol.* 1989. Vol. 22. P. 267–269.
12. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker [et al.] // *Cell Tissue Res.* 2009. Vol. 335. P. 165–189.
13. Glimepiride as insulin sensitizer: increased liver and muscle responses to insulin / R. C. Mori [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008. Vol. 10. P. 593–602.
14. Glucagon-like peptide-1: pleiotropic effects on the cardiovascular system / A. Avogaro [et al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2008. Vol. 9, № 11. P. 753–758.
15. Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk / M. Kosiborod [et al.] // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1018–1027.
16. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart / M. Anselmino [et al.] // *European Heart Journal*. 2008. Vol. 29. P. 141–143.
17. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart / M. Anselmino [et al.] // *European Heart Journal*. 2008. Vol. 29. P. 177–184.
18. Glucose-Insulin Therapy, Plasma Substrate Levels and Cardiac Recovery After Cardiac Ischemic Events / C. J. Zuurbier [et al.] // *Cardiovasc. Dugs Ther.* 2008. Vol. 22. P. 125–131.
19. Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / R. Di'az [et al.] // *JAMA*. 2007. Vol. 298, № 20. P. 2399–2405.
20. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden [et al.] // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 88–136.
21. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients / A. Dutawa [et al.] // *Pharmacological Reports*. 2007. Vol. 59. P. 139–149.
22. Hyperglycaemia and mortality / K. Asadollahi [et al.] // *J. R. Soc. Med.* 2007. Vol. 100. P. 503–507.
23. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism / P. Deedwania [et al.] // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1610–1619.
24. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis / S. Lavi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2008. Vol. 123. P. 117–122.
25. Hyperglycemia Is an Important Predictor of Impaired Coronary Flow Before Reperfusion Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / J. R. Timmer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. P. 999–1002.
26. Hyperglycemia is Associated with Enhanced Thrombin Formation, Platelet Activation, and Fibrin Clot Resistance to Lysis in Patients with Acute Coronary Syndrome / A. Undas [et al.] // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, № 8. P. 1590–1595.

27. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction / M. Ishihara [et al.] // *Am. Heart. J.* 2003. Vol. 146. P. 674–678.
28. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events / K. Franklin [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 1457–1463.
29. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials / J.F. Blickle [et al.] // *Diabetes Metab.* 2006. Vol. 32. P. 113–120.
30. New Drugs for the Treatment of Diabetes Mellitus Part I: Thiazolidinediones and Their Evolving Cardiovascular Implications / D. K. McGuire [et al.] // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 440–449.
31. Oral Glucose Tolerance Test: A Reliable Tool for Early Detection of Glucose Abnormalities in Patients With Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice / M. Wallander [et al.] // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31, № 1. P. 36–39.
32. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction / I. CC van der Horst [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* 2007. Vol. 6, № 2. P. 475–483.
33. Postprandial hyperglycaemia and vascular damage – the benefits of acarbose / P. N. Bavenholm [et al.] // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. P. 72–79.
34. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People With Dysglycemia / C. Bianchi [et al.] // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31, suppl. 2. P. s208–s214.
35. Prognostic Value of First Fasting Glucose Measurement Compared With Admission Glucose Level in Patients With Acute Coronary Syndrome / D. Vivas [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* 2008. Vol. 61, № 5. P. 458–464.
36. Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy A randomized, multicenter study / J. Rosenstock [et al.] // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 1265–1270.
37. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes / A. Eriksson [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2007. Vol. 9. P. 483–489.
38. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, suppl. 1. P. s13–s61.
39. The Prognostic Value of Capillary Glucose Levels in Acute Stroke The GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) Study / B. Fuentes [et al.] // *Stroke.* 2009. Vol. 40. P. 562–568.
40. The role of incretins in cardiovascular control / D. D. Mafong [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* 2009. Vol. 11, № 1. P. 18–22.
41. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment / K. Wook [et al.] // *Pharmacol. Rev.* 2008. Vol. 60. P. 470–512