

Беляева Н. Г.

Сахарный диабет 2 типа, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения российской Федерации, г. Нижний Новгород

Beliaeva N. G.

Type 2 diabetes mellitus as a risk factor of cardiovascular diseases

Резюме

Сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин. Быстрый рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира. Пациент с СД имеет вдвое больше вероятность инфарктов (ИМ), чем его ровесники. Позднее выявление СД на фоне часто бессимптомного течения ишемической болезни сердца (ИБС) обуславливает худший прогноз как в острый период ИМ, так и в постинфарктном периоде, поэтому такие больные должны находиться под более строгим медицинским контролем и наблюдением.

Ключевые слова: Сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, смертность

Summary

Type 2 diabetes is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in patients. The prevalence of type 2 diabetes continues to increase worldwide highlighting the need for new strategies. The risk of development of myocardial infarction is twice more in patients with diabetes mellitus. Late detection of diabetes mellitus and asymptomatic type of ischemic heart disease leads to worse prognosis in acute and subacute period of myocardial infarction, therefore such patients should be under the most serious medical control and supervision.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, myocardial infarction, mortality

Введение

Быстрый рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation - IDF) общее число больных СД в настоящее время составляет 422 миллиона человек и продолжает стремительно приближаться к 500 миллионам, а с учетом пациентов с нарушением толерантности к глюкозе – к 1 миллиарду из 7 миллиардов населения Земли. В настоящее время СД болеет каждый 11-й человек, а к 2040 г. будет болен каждый 10-й. В развитых странах число больных СД составляет 8–10% населения. По данным на 2017 год каждые 8 секунд в мире от этой болезни умирает один человек [1-7].

В США скорость заболеваемости СД - около полтора миллионов новых пациентов в год, а общее количество заболевших составляет 9,4% населения. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет [1-5].

Число больных СД в Российской Федерации, по мнению IDF, достигает 8,5 миллионов человек. Официальные показатели Федерального регистра больных СД гораздо ниже – 4 миллиона 348 тысяч пациентов, из них более 4 миллионов страдают СД 2 типа [6-7]. Между тем, данные эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» более чем в 20 регионах Российской Федерации показали, что истинная распространенность СД преимущественно за счет СД 2 типа, выявляемого при активном скрининге, в 2–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 миллионов человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 типа в нашей стране приходится 3–4 человека с не выявленным заболеванием. По данным IDF, доля лиц с не диагностированным СД 2 типа, в России, составляет 53,7% от всех зарегистрированных больных. Данная ситуация представляет собой серьезную проблему, поскольку не диагностированный вовремя СД 2 типа, приводит к быстрому развитию тяжелых сосудистых осложнений [1-7].

Еще более серьезная ситуация наблюдается среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно, что СД и ССЗ взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД признается высоким или очень высоким, а более 50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией [8,9]. СД 2 типа является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД 2 типа в пять раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД 2 типа факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции. К ним относятся, например, артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня липопротеидов низкой плотности, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, повышение уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1C) [10-20].

При сахарном диабете наблюдается изменение как крупных, так и мелких сосудов. Больные СД 2 типа часто имеют диабетическую кардиомиопатию, множественное диффузное поражение коронарных артерий, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность, повышенную агрегационную способность тромбоцитов и агглютинации эритроцитов, увеличение плотности мазка крови, коррелирующие с тяжестью заболевания, а также нарушения липидного обмена [21-25].

Пациент с СД имеет вдвое больше вероятность инфарктов (ИМ), чем его ровесники. Как причина смерти – ИМ у больных СД 2 типа встречается в 2–5 раз чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом. По данным некоторых исследований, в группе больных СД 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение пяти лет наблюдения и в зависимости от типа получаемой терапии от 6,8% до 15,4 % пациентов развивают ИМ ($p=0,023$) [26-28].

Особенности патогенеза ИБС этих больных отражаются в клинической картине заболевания. Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД 2 типа ведет к повышенному риску развития у них острого коронарного синдрома (ОКС) [29].

Зачастую классические признаки стенокардии появляются у больных СД 2 типа уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. Благодаря развитию диабетической автономной нейропатии у большого процента больных ИБС протекает по типу безболевого ишемии миокарда или проявляется неспецифическими симптомами, такими как слабость, приступы удушья, гипергидроз, приступы сердцебиения или гипотонии [30,31].

В Саудовской Аравии было проведено небольшое исследование, включавшее пациентов, с СД 2 типа у которых, несмотря на наличие факторов риска, диагноз ИБС поставлен не был. Всем пациентам проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

(ОФЭКТ) - радионуклидный метод диагностики, базирующийся на оценке перфузии сердечной мышцы после внутривенного введения радиофармацевтического препарата. Было выявлено, что у 37% пациентов отмечались дефекты распределения радиофармпрепарата, свидетельствующие о сниженном кровоснабжении и ишемических изменениях в сердечной мышце ($p=0,03$). У пациентов со стресс-индуцированной гипергликемией также имелись реперфузионные изменения, однако они имели обратимый характер. Интересен тот факт, что у пациентов имеющих ближайших родственников с установленным диагнозом ИБС, перфузионные изменения наблюдались чаще ($p < 0,001$) [32].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является частым осложнением ИБС, однако у пациентов с СД 2 типа риск ее возникновения выше. В исследованиях показано, что у пациентов с СД 2 типа хроническая сердечная недостаточность возникает у 38,1%, в то время как у пациентов без СД 2 типа - в 26,5% случаев. ($p<0,005$) [33-34]. В других исследованиях доказано, что риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, в 2,5 раза превышает таковой у пациентов без СД [34]. Кроме того, лица с сочетанной патологией подвергаются госпитализациям чаще, нежели пациенты с ХСН [33-34].

Лечение осложнений СД 2 типа является крайне затратным мероприятием. Так, в Германии было проведено исследование, в котором была определена стоимость лечения осложнений СД 2 типа, на основании данных страховых компаний. При этом было выявлено, что средние выплаты одному пациенту в возрасте от 60 до 69 лет составили, при лечении диабетической стопы - 1,293 евро, ампутации - 14,284 евро, ретинопатии - 672 евро, нефропатии - 3,353 евро, ОНМК от 9,769 до 11,176 евро, ИМ от 8,035 до 8,700 евро, ИБС от 6,540 до 20,942 евро, ХСН - 3,912 евро, стабильной стенокардии - 2,695 евро. Таким образом, наиболее затратным у данной категории пациентов является лечение именно сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. В результате проведенного анализа, были сделаны выводы о необходимости введения новых программ профилактики и пересмотре тактики лечения пациентов с СД 2 типа, имеющих сердечно-сосудистые осложнения [35].

Особенности Инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа

Как причина смерти – ИМ у больных СД 2 типа встречается в 2–5 раз чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом и, кроме того, имеет следующие клинические особенности [36-41].

У больных СД 2 типа чаще наблюдается безболевого течение ИМ, что связано с нарушением вегетативной иннервации сердца.

- У лиц с СД 2 типа ИМ развивается в более раннем возрасте, чем у больных без него.
- ИМ имеет более тяжелое течение, поскольку чаще осложняется аневризмой левого желудочка, тромбоэмболией легочной артерии, кардиогенным шоком и разрывом свободной стенки левого желудочка.

• Тромбоз коронарных артерий наблюдается в два раза чаще, чем при отсутствии СД 2 типа, что связано с нарушением функции тромбоцитов и увеличением их адгезивной способности при СД 2 типа.

• По характеру ИМ при СД 2 типа чаще бывает повторным и носит трансмуральный характер.

• Постинфарктный период у пациентов с СД 2 типа протекает более длительно и тяжело, чем у лиц без СД, в том числе, в связи с развитием хронической сердечной недостаточности.

• Как причина смерти у больных СД 2 типа встречается в 2-5 раз чаще, чем у лиц, не страдающих СД.

Изучению ассоциированных с СД 2 типа факторов, утяжеляющих течение ИМ, посвящено большое количество исследований.

В Корею, на примере 10455 пациентов изучалось влияние СД 2 типа на прогноз пациентов с инфарктом. Из них 6236 человек не страдали СД, у 659 пациентов СД 2 типа был диагностирован лишь при поступлении, а у 3560 больных диагноз СД был поставлен до поступления в стационар. Продолжавшееся в течение 5 лет наблюдение показало, что пациенты первых двух групп были моложе, в меньшей степени страдали ГБ, дислипидемией и не имели ИМ в анамнезе. У пациентов, третьей группы, уже какое-то время страдавших СД 2 типа, достоверно чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения ($p=0,004$), была выше смертность ($p=0,042$) и риск развития сердечной недостаточности, даже по сравнению с пациентами с только что диагностированным СД. Таким образом, не только наличие СД 2 типа, но и его длительность предопределяют неблагоприятный исход пациентов с ИМ [42].

Farhan et al [43], в менее крупномасштабном исследовании, также продемонстрировали негативное влияние СД 2 типа на исходы пациентов с ИМ. Больные были разделены на 3 группы: в первую вошли пациенты без диабета ($n=162$), во вторую, в отличие от предыдущего исследования, были включены пациенты, имеющие лишь нарушение толерантности к глюкозе ($n=202$), в третью – рандомизированы больные с диагностированным СД 2 типа ($n=183$). Было проведено сравнение групп по риску развития таких осложнений как, смерть, ИМ, повторная госпитализация в связи с возникновением нестабильной или прогрессирующей стенокардии. В исследовании было доказано, что по риску возникновения вышеописанных осложнений, лидировала пациенты СД 2 типа, даже по сравнению с группой больных с нарушениями толерантности к глюкозе, ($p=0,03$).

В одном из исследований ($n=415$), проведенном в России, изучались факторы, влияющие на годовой прогноз у пациентов с ИМ, в сочетании с СД 2 типа. Больные были рандомизированы в 2 группы: 335 пациентов без нарушений углеводного обмена и 80 пациентов с СД 2 типа. Период наблюдения, в течение которого оценивался прогноз у пациентов, составил один год, начиная с момента выписки из стационара. Определяли показатели липидограммы, уровни эндотелина-1 (ЭТ-1), sP-селектина, sE-селектина, sPECAM в сыворотке крови, то

есть молекул адгезии – тех факторов, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия. Больным выполнялась коронарография (КГ), ультразвуковая доплерография периферических артерий. Наличие СД 2 типа ассоциировалось с достоверным увеличением толщины комплекса интима—медиа и более высокой оценкой по шкале GRACE-(Global Registry of Acute Coronary Events), ($p=0,013$), по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. Получены достоверные различия по уровням липопротеидов высокой плотности, которые были ниже, а также по уровням триглицеридов и индекса атерогенности, которые у больных СД 2 типа были выше, чем у пациентов без СД. Кроме того, получены достоверные различия по уровням sP-селектина, ЭТ-1, sE-селектина, sPECAM, которые были достоверно выше в группе больных СД-2. Причем как в группе пациентов с СД, так и без него уровни ЭТ-1 и sPECAM были выше нормы. При оценке неблагоприятных исходов через год наблюдения установлено, что в группе пациентов с СД смертность от сердечно-сосудистых причин достоверно выше. В исследовании было показано, что наиболее значимыми факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СД являются: мультифокальный атеросклероз, снижение фракции выброса левого желудочка менее 51%, повышение уровня ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл. Таким образом, в рамках данного исследования показано, что наличие СД 2 типа статистически значимо увеличивает сердечно-сосудистую смертность в течение года после перенесенного ИМ [44].

Лечение пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме также сопровождается трудностями. Восстановление коронарного кровотока сопряжено с более частым развитием феномена постшемического невосстановления кровотока («no-reflow»), который является примером клинических неудач реперфузии миокарда. Он обусловлен отсутствием адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфаркт-ответственной артерии и имеет мультифакторную природу. Основными причинами «no-reflow» бывает повреждение сосудов микроциркуляторного русла и микроэмболизация микроциркуляторного русла. У пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводят тромболизис, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, риск развития «no-reflow» более 10%. В случае плановых эндоваскулярных вмешательств частота «no-reflow» составляет от 0,3 до 2% [45-50].

Клинически феномен «no-reflow» проявляется углублением болевого синдрома, падением артериального давления, повторным подъемом сегмента ST, появлением или увеличением патологического зубца Q после процедуры реваскуляризации, все это свидетельствует о прогрессирующем расширении зоны некроза. У пациентов, перенесших «no-reflow», значительно повышается риск развития осложнений, таких как снижение систолической функции, ремоделирование сердечной мышцы, дилатация, гипертрофия камер сердца, аневризма стенки левого желудочка. Кроме того, «no-reflow» увеличивает

риск смертельного исхода. Предрасположенность к развитию «по-reflow» может формироваться рядом локальных и системных факторов [45-49].

Известно, что у больных с сахарным диабетом имеются самостоятельные нарушения функции эндотелия и его извращенная реакция в условиях гипергликемии. Повышенный уровень холестерина и липопротеидов у пациентов с СД увеличивает вязкость крови и снижает коронарный резерв, что может вызывать стресс-индуцированную ишемию, нарушать интеграцию микрососудистого русла и кардиомиоцитов. Аналогичные эффекты имеют место при плохо контролируемой гипергликемии [46-50].

Исследователи из Египта доказали, что частота феномена «по-reflow» у больных с СД 2 типа после проведения ЧКВ достигает 21%. При этом было показано, что чем ниже частота сердечных сокращений пациента, тем ниже вероятность его возникновения. Было изучено положительное влияние длительного использования в – блокаторов на предотвращение возникновения «по-reflow». Так, в группе пациентов с СД 2 типа, принимающих в-блокаторы, частота его возникновения была ниже, по сравнению с группой, их не получавших (12% против 28%; $p = 0,04$) [48]. Было доказано, что уровень гликемии $\geq 8,75$ ммоль/л является фактором риска развития феномена ($p < 0,001$). Другие исследования показали, что феномен по-reflow статистически значимо чаще развивается у пациентов с СД 2 типа уже при уровне более 7, 7 ммоль/л ($p=0,007$), [49].

Заключение

Известно, что в структуре сосудистых осложнений СД 2 типа, поражение коронарных артерий занимает лидирующие позиции. Позднее выявление СД на фоне часто бессимптомного течения ИБС обуславливает худший прогноз как в острый период ИМ, так и в постинфарктном периоде, поэтому такие больные должны находиться под более строгим медицинским контролем и наблюдением.

Анатомические и клинические особенности ОКС при СД 2 типа создают определенные трудности, в лечении данной категории пациентов. Некоторые факторы риска необратимы, другие можно модифицировать. Наиболее перспективными подходами является своевременная диагностика СД 2 типа, определение степени его компенсации, качественная коррекция выявленных нарушений углеводного обмена и определение алгоритмов дальнейшего ведения пациентов. ■

Беляева Н. Г., - к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения российской Федерации, г. Нижний Новгород, Автор, ответственный за переписку — Беляева Наталья Геннадьевна, 603087, Нижний Новгород, ул. Кампозитора Касьянова 5-20. Телефон +79101276777 E-mail: beliaeva_ng@mail.ru

Литература:

1. *Ascher P New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Res Clin Pract. 2017; 10: 132-169.*
2. *Ibrahim M., Tuomilehto J, Ascher P. Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement. Diabetes Metab Res Rev. 2018; 34: 4-6.*
3. *Brown C. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Centers for Disease Control and Prevention. Dept of Health and Human Services. 2017; 4: 5-8.*
4. *Whilliamson D. Prevention of type 2 diabetes: What is the right target population. Expert Rev Endocrin Metab. 2018; 13: 6-295.*
5. *Garliardino J., Elgart J., Bourgeois M. Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period. Diabetes Metab Res Rev. 2017; 1: 34-1.*
6. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галустьян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19: 104-112.*
7. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20: 1-13.*
8. *Kirkwood M, Cefalo W.T, Barkins G., Boulton A. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017; 40: 1-120.*
9. *Gajos G. Diabetes and cardiovascular disease: from new mechanisms to new therapies. Pol Arch Intern Med. 2018; 29: 6 -128.*
10. *Li PI, Wang JN, Guo HR. A long-term quality-of-care score for predicting the occurrence of macrovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2018 ; 24: 3-139.*
11. *Velasco-Contreras ME. Evolution of the type 2 diabetes mellitus epidemic in insured population at the IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 6: 3- 54.*
12. *De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 17: 9-16.*
13. *Klimontov V. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in Diabetes. Kardiologiya. 2018; 10 : 8-80.*
14. *Li G, Hou X, Li Y, Zhang P, Zhao Q, Li J, Shi J. Prognostic value of glycated hemoglobin among patients with ST-segment elevation myocardial*

- infarction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 26: 55-8.
15. 16. Dutta B, Neginhal M, Iqbal FJ *Clin Diagn Res. Glycated Hemoglobin (HbA1c) Correlation with Severity of Coronary Artery Disease in Non-diabetic Patients - A Hospital based Study from North-Eastern India.* 2016. 10;9:20-23.
 16. 17. Mi SH, Su G, Yang HX, Zhou Y, Tian L, Zhang T, Tao H. *Comparison of in-hospital glycemic variability and admission blood glucose in predicting short-term outcomes in non-diabetes patients with ST elevation myocardial infarction underwent percutaneous coronary intervention. Diabetol Metab Syndr.* 2017. 9: 20: 4-21.
 17. 18. Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucio I, Giordani I, Frontoni S. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012. 22: 9:691-6.
 18. 19. Sakamoto M. *Type 2 Diabetes and Glycemic Variability: Various Parameters in Clinical Practice. Clin Med Res.* 2018. 10; 10: 737-74.
 19. 20. Rodbard D. *Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 3-25.
 20. 21. Henning RJ. *Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Future Cardiol.* 2018; 11: 9-45.
 21. 22. Giraldo-Grueso M, Echeverri V. *From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev.* 2018. 6; 10: 17- 10.
 22. 23. Gordin D, Groop PH. *Aspects of Hyperglycemia Contribution to Arterial Stiffness and Cardiovascular Complications in Patients With Diabetes. Diabetes Sci Technol.* 2016. 9; 10: 5 -64.
 23. 24. Maric-Bilkan C. *Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. Clin Sci (Lond).* 2017. 5; 1: 131 -9.
 24. 25. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. *Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab.* 2007. 9; 6:781-91.
 25. 26. Silvain J, Collet JP, Guedeney P, Varenne O, Nagaswami C, Maupain C, Empana JP, Boulanger C, Tafflet M, Manzo-Silberman S, et al. *Resuscitation. Thrombus composition in sudden cardiac death from acute myocardial infarction. Resuscitation.* 2017. 113; 10: 8-114.
 26. 27. Wolde HF, Atsedeweyen A, Jember A, Awoke T, Mequanent M, Tsegaye AT, Alemu S. *BMC Predictors of vascular complications among type 2 diabetes mellitus patients at University of Gondar Referral Hospital: a retrospective follow-up study. BMC Endocr Disord.* 2018. 5; 18:1-52.
 27. 28. Tracey ML. *Risk factors for macro- and microvascular complications among older adults with diagnosed type 2 diabetes: findings from the Irish longitudinal study on ageing. J Diabetes Res.* 2016. 16:59-75.
 28. 29. Sambola A, Ruiz-Meana M, Barba I, Del Blanco BG, Barrabès JA, Lip GY, Vilarrosa Ú, Sansaloni S, Rello P, Garcia-Dorado D. *Glycative and oxidative stress are associated with altered thrombus composition in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol.* 2017. 15; 243: 9-14.
 29. 30. Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, Owunwanne A. *Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. J Saudi Heart Assoc.* -2018 .30;3:4-8.
 30. 31. Baron T. *Myocardial Infarction. Int J Cardiol.* 2018.-4; 1:2-54.
 31. 32. Collaboration, E.R. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet.* 2010. 375:97:22-22.
 32. 33. Patel N, Chen O, Donahue C, Wang B, Fang Y, Donnino R, Natarajan S. *Impact of diabetes on heart failure incidence in adults with ischemic heart disease. J Diabetes Complications.* 2017.31; 15:9-7.
 33. 34. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. *Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Fail. J Am Coll Cardiol.* 2016.27;1:4-100.
 34. 35. Kähm K, Laxy M, Schneider U, Rogowski WH, Lhachimi SK, Holle R. *Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. Diabetes Care.* 2018.18;17:6-3.
 35. 36. Akpalu J, Yawson AE, Osei-Poku F, Atiase Y, Yorke E, Adjei P, Nkromah K, Akpalu A. *Stroke Outcome and Determinants among Patients with and without Diabetes in a Tertiary Hospital in Ghana. Stroke Res Treat.* 2018.9; 3: 12-34.
 36. 37. Giraldo-Grueso M, Echeverri D. *From Endothelial Dysfunction to Arterial Stiffness in Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev.* 2018. 10; 17:3 -10.
 37. 38. Prentner SB, Chirinos JA. *Arterial stiffness in diabetes mellitus. Atherosclerosis.* 2015. 2; 5: 238-370.
 38. 39. Woodman RJ, Watts GF. *Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. Med Sci Monit.* 2003. 9;5: 81-9.
 39. 40. Kosiborod M. *Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018. 47;18:5-202.
 40. 41. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. *Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic. Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018.47; 18:5-202.
 41. 42. Park HW, Kang MG, Kim K. *Long-term prognosis and clinical characteristics of patients with newly diagnosed diabetes mellitus detected after first acute myocardial infarction: from KAMIR-NIH Registry. Korean Circ J.* 2018.48;13:4-147.
 42. 43. Farhan S, Redfors B, Maehara A, McAndrew T,

- Ben-Yehuda O, De Bruyne B, Mehran R, Giustino G, Kirtane AJ, Serruys PW, Mintz GS, Stone GW. Impact of Pre-Diabetes on Coronary Plaque Composition and Clinical Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017.14; 19:3-6.
43. 44. Golikov AP, Berns SA, Stryuk RI, Shmidt EA, Golikova AA, Barbarash OL. Prognostic factors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with type 2 diabetes mellitus (according to the results of the registry). *Ter Arkh*. 2017.89;3:65-71.
44. 45. Kalińczuk Ł, Zieliński K, Pęgowski J, Przyłuski J, Karcz M, Bekta P, Ciszewski M, Dzielińska Z, Witkowski A, Demkow M. Higher admission glycaemia independently of diagnosed or unrecognised diabetes mellitus is a risk factor for failed myocardial tissue reperfusion and higher mortality after primary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2018.76; 3:59-4.
45. 46. Kloner RA, Dai W, Hale SL. No-Reflow Phenomenon. *A New Target for Therapy of Acute Myocardial Infarction Independent of Myocardial Infarct Size*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018. 23;3:3-276.
46. 47. Durante A. Role of no reflow and microvascular obstruction in the prognostic stratification of STEMI patients. *Anatol J Cardiol*. 2018.13; 3:14-7.
47. 48. Al-Jabari AMK, Elserafy AS, Abuemara HZA. Effect of chronic pretreatment with beta-blockers on no-reflow phenomenon in diabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Egypt Heart J*. 2017. 69;3:17-175.
48. 49. Kuliczowski W, Miszański-Jamka K, Kaczmarski J, Pres D, Gąsior M. No-reflow and platelet reactivity in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: is there a link? *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2017.13;4:32-6.
49. 50. Chettibi M, Benghezal S, Bertal S, Nedjar R, Bouraghda MA, Bouafia MT. No reflow: What are the predictors? *Ann. Cardiol. Angeiol*. 2015. 12; 64: 6- 80.