

HbA1c'nin akut koroner sendrom (AKS) geçirmiş hastalarda erken mortaliteye etkisi

Güzin Zeren Öztürk¹, Öykü Aksoy², Osman Kara³, Tülin Kurt⁴, M. Ali Çıkrıkçıoğlu⁵, Mustafa Çakırca⁵, Tufan Tükek⁶

ÖZET:

HbA1c'nin akut koroner sendrom (AKS) geçirmiş hastalarda erken mortaliteye etkisi

Amaç: Glukoz regülasyonunu gösteren HbA1c'nin AKS geçirmiş hastalarda erken mortaliteye etkisini araştırmaktır.

Metod: 2006 yılında alınan etik kurul onayından sonra Vakıf Gureba Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) akut koroner sendrom tanısıyla yatan 500 hasta dosya tarama yöntemiyle değerlendirilmeye alındı. Kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, diyabet, siroz, aritmi gibi erken dönem mortaliteyi etkileyecek hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların yoğun bakıma yatırıldığı andaki biyokimya tahlilleri ile KYBÜ ünitesinde kaldığı süredeki ölümleri ve taburcu olduktan bir ay sonraki poliklinik takipleri incelendi. Poliklinik kontrolüne gelemeyen hastalar ise kontrol ve durum sorgulaması amacıyla telefonla arandı.

Bulgular: HbA1c düzeyleri en düşük %4,18 en yüksek %12,58 olmak üzere ortalama 6,71 idi. Hastaların KYBÜ tabibinden sonra 1. ayda poliklinik kontrollerinin incelenmesi ve gelmeyen hastaların telefonla aranması sonucu 23 hastanın AKS sonrasında ilk 1 ay içerisinde kardiyak nedenlerle kaybedildiği ve bu hastaların 13 'ünün erkek 10'unun kadın olduğu saptandı. Ölen hastaların tüm değerleri ile hayatta kalan hastaların tüm değerleri karşılaştırıldığında; ölen hastaların ilk gelişteki kan şekeri ve üre değerlerinin hayatta kalanlara oranla yüksek olduğu tespit edildi (kan şekeri için 135 ± 80 , 189 ± 119 mg/dl; $p=0,041$ üre için $43,79 \pm 24,75$; $68,91 \pm 30,72$ mg/dl, $p<0,001$). Oysa HbA1c leri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($6,71 \pm 2,07$; $6,6 \pm 1,6$ $p=0,917$).

Sonuç: Akut koroner sendrom geçiren hastalarda HbA1c değeri erken mortaliteyi belirlemede etkin bir parametreye değildir. Ancak başlangıçta ölçülen kan şekeri ve üre değeri erken mortaliteyi belirlemede etkili gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: HbA1c akut koroner sendrom erken mortaliteye etkisi

ABSTRACT:

The independent prognostic value of HbA1c levels effects on early mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS)

Aim: HbA1c is a mark shows chronic glucose dysregulation. We investigated the independent prognostic value of HbA1c levels in predicting early mortality in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Method: This was a single center, retrospective study carried up at Vakıf Gureba Training and Research Hospital. Five hundred patients who admitted to coronary intensive unit(CIU); because of ACS were evaluated. We excluded patients who have chronic disease which may affect the mortality (such as chronic heart failure, chronic renal failure, arrhythmia, Diabetes Mellitus, and cirrhosis). Their first CIU laboratory measurements were analyzed and compared. Their first month polyclinic control documents searched to learn their health status. When we determined that the patient did not come to control we contacted his/her home number and taked information about patient's health.

Results: In this retrospective study, 500 patients who admitted to coronary intensive unit(CIU) because of ACS were evaluated. The highest HbA1c value was 12,58% and the lowest found value was 4,18% (average was 6,71%). The patient who didnt come to one month polyclinic control after ACS; phoned from homephone to learn about his/her health. Twenty three of them died (13 were male and 10 were female). When died and alive patients compared; the 1st admission blood glucose and BUN levels of patients that died were higher than those not died after 1 month of follow-up (189 ± 119 versus 135 ± 80 mg/dL, $p=0,041$ and $68,91 \pm 30,72$ versus $43,79 \pm 24,75$ mg/dl, $p<0,001$, respectively). But there was no significant difference in HbA1c levels between these two groups ($6,6 \pm 1,6$ versus $6,71 \pm 2,07$ %, $p=0,917$).

Conclusion: In our study on acute coronary syndrome, admission blood glucose, BUN, creatinin, and HbA1c values were compared in patients that died and still alive after 1 month of CIU admission. There was no correlation between admission HbA1c values and early mortality in these patients. On the other hand, admission blood glucose and BUN values were correlated with early mortality of these patients.

Key words: HbA1c acute coronary syndrome (ACS) early mortality effect

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(4):115-118

¹Uzm. Dr., Sultangazi 9. Nolu ASM Aile Hekimi

Uzmanı, İstanbul-Türkiye

²Uzm. Dr., Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

³Uzm. Dr., Okmeydanı Eğitim Araştırma

Hastanesi Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

⁴Uzm. Dr., Kardiyoloji Polikliniği, İstanbul-Türkiye

⁵Uzm. Dr., Bezmi Alem Valide Sultan Üniversitesi Dahiliye Ana Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

⁶Doç. Dr., Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, 1. Klinik Şefi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:

Uzm. Dr. Güzin Zeren Öztürk, Sultangazi 9. Nolu ASM Aile Hekimi Uzmanı, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-293-0395

E-posta / E-mail: guzin_zeren@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:

13 Eylül 2011 / September 13, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:

19 Ekim 2011 / October 19, 2011

GİRİŞ

İster ST elevasyonlu ister ST elevasyonsuz myokard enfarktüsü (MI) olsun diyabet akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda kötü prognoz gösterir (1,2). Yüksek glukoz değerleri AKS li hastalarda mortaliteyi negatif etkilemektedir (3,4). Çoğu AKS sonrası ölümler ilk 1 ay içerisinde olmaktadır. HbA1c kronik glukoz regülasyonunu gösteren bir parametredir.

Çalışmamızda glukoz regülasyonunu gösteren HbA1c'nin AKS geçirmiş hastalarda erken mortaliteye etkisini araştırdık.

METHOD

Bu çalışma için hastanemizin yerel etik kurulundan onayı alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılanlardan yazılı onayda alınmıştır.

a) Hasta seçimi: 2006 yılında haziran ve eylül ayı arasında Vakıf Gureba Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) akut koroner sendrom tanısıyla yatan 500 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalara AKS tanısı enzim yüksekliği, EKG dinamik değişiklik ve tipik göğüs ağrısı üçlüsünden ikisinin varlığı göz alınarak konuldu. Kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, diyabet, siroz, aritmi gibi erken dönem mortaliteyi etkileyecek hastalıkları olan hastalar incelemeye alınmadı. Tüm hastaların yoğun bakıma yatırıldığı günkü biyokimya tahlilleri ile HbA1c ölçümleri dosya tarama yöntemiyle kaydedildi. Hastalar AKS seyri sırasında ve ilk 1 ay boyunca gerek telefonla yapılan gerekse poliklinik kontrolleri sırasında yapılan inceleme ile ölüm olup olmadığı yönünde incelendi. Poliklinik kontrolüne gelemeyen hastalar kontrol ve durum sorgulaması amacıyla telefonla arandı.

b) Laboratuvar: Hastaların rutin kan tahlilleri ve HbA1c değerleri karşılaştırılmıştır. HbA1c yüksek performanslı likit kromatografi ile ölçüldü. Referans aralığı %4-6 (<%0.5 standart sapma ile) arasında kabul edildi.

c) İstatistik: İstatistiksel analizler SPSS 12.0. Grup ortalamaları arasındaki farklar, iki kuyruklu Student

t-testi (normal dağılım) veya non-parametrik testler (çarpık dağıtım) tarafından test edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Bu hastalardan 356'sı erkek 144'ü kadındı (%71.2 erkek; %28,8 kadın) hastaların ortalama yaşı 60 ± 2 yıldır. Hastalar dekatlarına göre sınıflandırıldığında çoğunluğu 6. Dekattaydı. Hastaların 73'ü unstabil angina pectoris (USAP), 246'sı ST elevasyonlu myokard infarktüsü (MI), 181'i ST elevasyonsuz myokard infarktüsü (NON Q MI) tanısı konulmuştu. Bu hastaların 238'si diyabetikti. ST elevasyonlu MI'lılarda en fazla lokalizasyon anterior MI'dı.

Hastaların KYBÜ'e yatışlarındaki kan şekeri değerleri karşılaştırıldığında en düşüğü 68 en yükseği 706 olmakla beraber ortalama 138 ± 84 mg/dl idi. Üre değerlerinin en yükseği 160 en düşüğü 12 olmakla beraber ortalama 44,8892 idi. Kreatinin değerleri en yüksek 8,03 en düşük 0,14 olmak üzere ortalama 1,11 di. Total kolesterol değerleri en düşüğü 79, en yükseği 324 ortalama 195,13 mg/dl di. LDL- kolesterol seviyeleri en düşüğü 16 en yükseği 231 olmak üzere ortalama 136,97 mg/dl di. HDL seviyeleri en düşüğü 22 en yükseği 69 olmak üzere ortalama 42,29 mg/dl di. Trigliserid düzeyleri en düşüğü 100 en yükseği 523 olmak üzere ortalama 124,7 mg/dl'di. HbA1c düzeyleri en düşük %4,18 en yükseği %12,58 olmak üzere ortalama %6,71 idi.

Hastaların KYBÜ'den taburcu olduktan 1 ay sonraki durumları dosyalardan poliklinik kontrolleri tarandı. Poliklinik kontrollerine gelemeyen hastaların telefonla aranması ile 23 hastanın kardiyak nedenlerle kaybedildiği ve bu hastaların 13'ünün erkek 10'unun kadın olduğu saptandı.

Ölen hastaların tüm değerleri ile hayatta kalan hastaların tüm değerleri karşılaştırıldığında;

Ölen hastaların ilk gelişteki kan şekeri ve üre değerlerinin hayatta kalanlara oranla yüksek olduğu tespit edildi (kan şekeri için 189 ± 119 mg/dl'ye karşı 135 ± 80 mg/dl; $p=0,041$ üre için $68,91 \pm 30,72$ mg/dl'ye karşı $43,79 \pm 24,75$ mg/dl, $p < 0,001$). Oysa %HbA1c'leri karşılaştırıldığında fark olmadığı tespit edildi ($6,6 \pm 1,6$ 'ye karşı $6,71 \pm 2,07$; $p=0,917$).

Tablo 1: Ölen ve hayatta kalan hastaların değerlerinin karşılaştırılması

	Hayatta kalan	Ölen	P değeri
Glukoz (mg/dl)	135±80	189±119	0,041
Üre (mg/dl)	43.79±24.75	68.9±30.7	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	1.29±3.18	1.19±0.50	0,885
t.kolesterol(mg/dl)	195.81±41.99	195.1±48.2	0,943
Trigliserit(mg/dl)	174.6±62.64	179.1±83	0,739
HDL (mg/dl)	42.13±9.6	42.44±7.8	0,879
LDL (mg/dl)	125.6±36	120.6±41.5	0,628
HbA1c	6.71±2.07	6.6±1.6	0,917

TARTIŞMA

Akut koroner sendrom günümüzde önemli bir mortalite nedenidir. Bu nedenle hastalığın etyopatogenezinden sorumlu olan etkenler tespit edilerek hastalığın oluşması önlenmeye çalışılmaktadır (5). Geniş çaplı araştırmalara ve oradan elde edilen sonuçların klinik pratiğe uyarlanmasına rağmen akut koroner olaylar günümüzde artarak devam etmektedir. Hastaların bilinçlendirilmesi, risk faktörlerinin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılması, diyabetin, hipertansiyonun ve hiperlipideminin tedavi edilmesi AKS sıklığını azaltmak için yeterli olmamıştır. Birçok ülkede ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu nedenle akut koroner olay geçiren hastalarda erken ve geç dönem mortalite çok önemsenmekte ve buna neden olabilecek faktörler araştırılmaktadır (5). Bizde çalışmamızda AKS nedeni ile KYBÜ'ne yatırılmış hastaların dosyalarını ve 1 ay sonraki poliklinik kontrollerini geriye donuk tarayarak ve poliklinil kontrolüne gelmeyen hastaları telefon ile arayarak 1 ay içerisinde kardiyak nedenli hayatını kaybetmiş hastaları ve onlarla aynı dönemde yatan ancak hayatta kalan hastalar ile karşılaştırdık. Böylece erken dönem oluşan mortalite üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Akut myokard infarktüsü seyiri sırasında mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Bunların mortaliteye olan etkilerini araştırma amaçlı çok sayıda çalışma yapılmıştır. miyokard infarktüsü geçiren hastalarda prognozu belirlemede diyabet önemli bir mortalite nedenidir (6). HbA1c de diyabetik hastaların takibinde kullanılan önemli bir parametredir.

Akut koroner sendrom nedeniyle yatırılan hastaların yaklaşık 1/3 diyabetikti. Bir dizi çalışma post MI prognozunu kan glukoz düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (6). Bizim çalışmamızda da 1 ay içerisinde

de kaybedilen hastaların başlangıçtaki kan şekeri düzeyleri hayatta kalanlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Yüksek glukoz değerleri AKS'li hastalarda mortaliteyi negatif etkilediği bilinmektedir (3,4). Ancak burada dikkat edilmesi gereken kan glukoz düzeylerinin dolaşımdaki stres hormonlarının yüksek düzeylerine bağlı olmaktan ziyade bir metabolik bozukluğun sonucu olup olmadığını anlamaktır. Aslında, normal açlık glukozuyla karşılaştırıldığında bozulmuş açlık glukoz düzeyinin hastanede ölüm riskini iki katına çıkardığı gösterilmiştir (3,4). MI'dan sonra hastaneye gelişte glukoz düzeyleri ≥ 200 mg/dl olan ve tanı konulmamış diyabetik hastalarda mortalite oranları, diyabetik olduğu bilinen hastalarla aynı düzeylerdeydi. Bunun su şekilde açıklanabilir yeni tespit edilmiş ve henüz diyabetin komplikasyonları gelişmemiş hastalarda sadece başlangıçtaki kan şekeri düzeyi yüksekliği mortaliteyi etkileyebilmektedir.

Diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myokardial infarction (DIGAMI) 2 çalışmasında, takipteki glikolize hemoglobin (HbA1c) ve kan glukoz düzeylerinin, yaş, kalp yetmezliği ve serum yüksek kreatinin düzeyi gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikte, anlamlı ve bağımsız mortalite prediktörleri oldukları da bulunmuştur (6). Hastalarda post MI sonrası mortalite %22.4 bulunmuştur. Sadece diyabetik hastalara bakıldığında ise bu oran %53 bulunmuştur. Kan glukozunda 54 mg/dl artış olması veya HbA1c'de %2'lik artış olması mortalitede %20'lik bir artışla ilişkili olmuştur (6).

EPIC-Norfolk çalışması 10032 (5570 kadın, 4462 erkek) hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. HbA1c düzeyleri %5'in altında olan kişilerde kardiovasküler hastalık ve mortalite oranları en düşük düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada HbA1c düzeyindeki her %1'lik artış herhangi bir nedene bağlı ölüm rölâtif riskini erkeklerde ve kadınlarda arttırmıştır (7).

1998 yılında yayımlanan UKPDS'in 2008'de yayımlanan uzun dönem sonuçlarına göre HbA1c düzeyi 6,2'nin üzerinde iken bu risk artmaya başlamıştır. Yayımlanmış 20 çalışmadaki 12,4 yıl takip edilmiş 95,783 hastanın verilerinin meta-regresyon analizinde kardiovasküler riskin doğrudan plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğu ve ilişkinin eşik değerin altında başladığı belirlenmiştir (8).

Bizim çalışmamıza benzer olarak ise 2004 yılında yapılan bir çalışmada 146 akut koroner sendromlu hasta incelenmiş ve bu hastaların 4 tanesi MI sonrası 5 ile 14 gün arasında ölmüş. Ölen hastalar incelendiğinde başlangıç glukoz değerlerinin diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiş. HbA1c değerleri arasındaki fark ise anlamlı bulunmamıştır (9).

Çalışmamızda; akut koroner sendrom nedeniyle koroner yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda erken dönem mortalite ile HbA1c değeri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Ölen hastaların yoğun bakım ünitesine ilk geldiklerinde ölçülen kan şekeri ve üre düzeylerinin hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Üre yüksekliği her zaman kronik böbrek hastalığını göstermez, hastaların kreatinin değerleri farklı olmadığına göre burada en mantıklı izah hastaların böbrek fonksiyonlarını etkileyen erken bir

patolojini olup olmadığıdır. Ciddi myokard hasarına bağlı olarak kardiyak debideki erken azalma böbrek kan akımını etkileyerek henüz kreatinin düzeyini yükseltmeden üre düzeyini yükseltmiş olabilir. Aynı zamanda bu hastaların genel durumundaki bozukluğa paralel olarak su alımının yetersizliği de üreyi yükseltmiş olabilir. Her iki durumda gerek genel durum bozukluğu gerekse ciddi myokardiyal hasar hastaların erken mortalitesi üzerinde etkili olmuş olabilir. Yine aynı süreçte kalp debisinin azalması, ciddi hipoksi, genel durum bozukluğu, dehidratasyon gibi nedenlere bağlı olarak artmış katekolamin deşarjı ve bozulan hormonal tablo hiperglisemiye neden olmuş olabilir. Tüm bunlar başlangıçta bu hastaların daha kötü bir koroner hadiseye maruz kalmış olabileceğini göstermektedir. Son 3 aylık kan şekeri ortalamasını gösteren HbA1c düzeyinin ise erken mortalite üzerinde belirleyici bir rolü olmadığı tespit ettik.

SONUÇ

Akut koroner sendrom geçiren hastalarda HbA1c değeri erken mortaliteyi belirlemede etkin bir parametre değildir. Ancak başlangıçta ölçülen kan şekeri ve üre değeri erken mortaliteyi belirlemede etkili gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:171-9.
2. J.R. Timmer, J.P. Ottervanger, H.J.G. Bilo, J.H.E. Dambrink, K. Miedema, J.C.A. Hoorntje And F. Zijlstra Prognostic Value Of Admission Glucose And Glycosylated Haemoglobin Levels In Acute Coronary Syndrome *Q J Med* 2006; 99:237-24
3. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayan K, Timmis AD. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89:512-16.
4. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius MH, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996; 13:80-3.
5. Türkiye kardioloji derneği koroner arter hastalığına yaklaşım ve tedavi klavuzu <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06.htm>
6. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26:650-61.
7. Van Der Steeg W.A., Boekholdt S.M., Stein E.A. et al., Role Of The Apolipoprotein B-Apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146:677-679.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas Or Insulin Compared With Conventional Treatment And Risk Of Complications In Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-539)
9. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., H. Andrew W. Neil, F.R.C.P., and David R. Matthews, F.R.C.P. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 359:1565-1576
10. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. S. Hadjadj, D. Coisne, G. Mauco, S. Ragot, F. Duengler, P. Sosner, F. Torremocha, D. Herpin, R. Marechaud Article first published online: 22 MAR 2004 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01112.x