

Primer perkütan koroner girişim uygulanan ST-segment yükselmeli akut miyokard infarktüsü hastalarda metabolik sendrom varlığının majör kardiyak olay gelişimi üzerine etkisi

The effect of metabolic syndrome on the development of major adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Dr. Tuba Bilsel, Dr. Aycan Esen, Dr. Vedat Aslan, Dr. Gülşah Tayyareci,
Dr. Öner Engin, Dr. Şennur Ünal, Dr. Haldun Akgöz

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada metabolik sendromun (MS) primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrası erken dönemde majör kardiyak olay (MKO) gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren ve ≤12 saat içinde hastaneye başvuru primer PKG uygulanan 152 hasta (132 erkek, 20 kadın; ort. yaş 56.5±11) alındı. Diyabetli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar NCEP ATP III metabolik sendrom ölçütlerine göre MS grubu (n=69, %45.4) ve kontrol grubu (n=83, %54.6) olarak ikiye ayrıldı. İki grup klinik, anjiyografik, 12 derivasyonlu EKG bulguları ve işlem sonrası ilk bir aylık takipte MKO gelişimi (ölüm, tekrarlayan infarkt, tekrarlayan damar revascularizasyonu) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup infarktten sorumlu arter ve hasta damar sayısı açısından benzer bulundu. İnfarktten sorumlu arterde başlangıç TIMI akım derecesi MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (p=0.009). İşlem sonu TIMI akım derecesi iki grupta farklılık göstermedi (p=0.5). Ancak, işlem sonrası 90. dakikada saptanan ST-segment yüksekliğinde %50 veya daha fazla gerileme sıklığı MS grubunda daha düşük bulundu (p=0.002). Bir aylık takip sonunda kontrol grubunda hiçbir olguda MKO gelişmezken, MS grubunda dokuz hastada (%13) MKO görüldü (p=0.001).

Sonuç: Metabolik sendromlu hastalarda primer PKG sonrası erken dönemde MKO gelişme riski daha fazladır. Bu nedenle, primer PKG uygulamalarında MS varlığı göz önüne alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Anjiyoplasti, transluminal, perkütan koroner; metabolik sendrom X/komplikasyon; miyokard infarktüsü/komplikasyon; prognoz; risk faktörü.

Objectives: This study sought to determine the effect of metabolic syndrome (MS) on the development of major adverse cardiac events (MACE) in the early period of primary coronary intervention (PCI).

Study design: The study included 152 patients (132 males, 20 females; mean age 56.5±11 years) who underwent primary PCI within ≤12 hours of acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Patients with diabetes mellitus were excluded. The patients were divided into two groups according to whether they met the NCEP ATP III criteria for MS; hence, 69 patients (45.4%) with MS, and 83 patients (54.6%) without MS (controls). The two groups were compared with respect to clinical and angiographic features, ECG findings, and the development of MACE (death, reinfarction, and repeat vessel revascularization) at one month.

Results: The two groups were similar with respect to culprit arteries and the number of diseased vessels. Initial TIMI flow grade was lower in the MS group compared to controls (p=0.009), but the final TIMI flow grades were similar in both groups (p=0.5). However, patients with MS had a lower rate of ST-segment resolution ≥50% at 90 minutes (p=0.002). At one month follow-up, none of the patients in the control group had MACE, whereas nine patients (13%) in the MS group developed MACE (p=0.001).

Conclusion: Patients with MS have a higher risk for developing MACE after primary PCI. Therefore, the presence of MS should be taken into consideration in patients undergoing PCI.

Key words: Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; metabolic syndrome X/complications; myocardial infarction/complications; prognosis; risk factors.

Geliş tarihi: 13.11.2006 Kabul tarihi: 11.01.2007

Yazışma adresi: Dr. Tuba Bilsel, Acıbadem Cad. No: 128/9, 34718 Kadıköy, İstanbul.
Tel: 0216 - 339 67 91 Faks: 0216 - 225 76 29 e-posta: tbilsel@gmail.com

Metabolik sendrom (MS) ilk olarak 1988 yılında birtakım risk faktörleri grubu olarak tanımlanmıştır.^[1] İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan MS'nin kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.^[2-4] Metabolik sendromun standart tanımı dünya genelinde değişkenlik göstermekle birlikte, bunlar içinde en geniş kabul göreni NCEP ATP III (National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel) tanımlamasıdır.^[5] Buna göre, MS bileşenleri abdominal obezite (bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'den fazla olması), aterojenik dislipidemi (trigliserid ≥ 150 mg/dl, HDL kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl), hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) ve insülin direncidir (açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl). Bu beş risk faktöründen en az üçünün aynı kişide bulunması MS tanısı için yeterlidir. Metabolik sendrom sıklığı, araştırıldığı toplumun özelliklerine göre değişmekle birlikte, kardiyovasküler hastalığı olanlarda yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir.

Bugüne kadar sınırlı sayıda çalışmada, MS'nin akut miyokard infarktüsü (Mİ) ardından kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6-8] Ancak, MS varlığının primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalardaki etkisi henüz yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada, MS'nin primer PKG sonrası erken dönemde majör kardiyak olay (MKO) gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli Mİ geçiren ve ≤ 12 saat içinde hastaneye başvurup primer PKG uygulanan 152 hasta (132 erkek, 20 kadın; ort. yaş 56.5 ± 11) alındı. Diyabet tanısı olanlarla açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl olanlar çalışma dışı bırakıldı. NCEP ATP III tanımlamasına göre MS ölçütlerini taşıyan hastalar MS grubunu oluştururken, diğerleri kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların lipid düzeylerine, hastaneye başvurduktan sonraki ilk 24 saat içinde sabah açlık kanlarından bakıldı. Açlık kan şekeri değeri olarak, yatışın 4. ve 5. günlerinde ölçülen açlık kan şekeri değerlerinin ortalamaları alındı.^[6] Hastaneye başvurmadan önce antihipertansif ilaç kullananlar ve/veya hastane içi takiplerde kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg olanlar hipertansif olarak tanımlandı.

Klinik, demografik özellikler, anjiyografi bulguları (PKG öncesi ve sonrası TIMI akım derecesi,^[9] infarktten sorumlu arter, anjiyografik olarak saptanan darlık derecesi $\geq 50\%$ 'den fazla olan majör epikardiyal damar sayısı) iki grup arasında karşılaştırıldı.

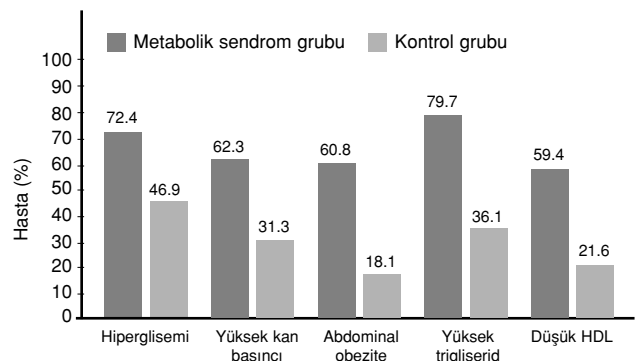
Tüm hastalarda PKG öncesi ve işlemden 90 dakika sonra 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alındı. İkinci EKG sonrasında, Schroder ve ark.nın^[10] tanımlamasına göre, ST-segment yüksekliğinde $\geq 50\%$ veya daha fazla gerileme olup olmasına bakıldı. Tüm hastalarda göğüs ağrısının başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre ile hastane içi kapı-balon zamanı kaydedildi.

Primer PKG öncesi ve devamında tirofiban kullanımını işlemi uygulayan hekimin seçimine bırakıldı. İşlem sonrasında her hastaya günlük 100 mg aspirin ve 75 mg klopidogrel verildi. Kontrendikasyon olmadıkça, beta-bloker, ACE inhibitörü ve statinler tüm hastalara idame tedavisinde verildi. Hastaların ilk bir aylık takipleriyle ilgili bilgiler hastane kayıtlarından ve/veya telefonla iletişim yoluyla sağlandı. Tekrarlayan göğüs ağrısı ile beraber CPK-MB değerinde normalin iki katı yükselme olması infarkt tekrarı olarak değerlendirildi. İşlem sonrası ilk bir aylık dönemde, iskemi semptomlarının varlığı ya da objektif iskemi bulguları görülen hastalarda damar revaskülarizasyonu (PKG ya da baypas ile) tekrarlandı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows (versiyon 10.0) programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında devamlı değişkenler için Student t-testi, kategorik değişkenler için Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 152 hastanın 69'u MS grubunu ($\%45.4$), 83'ü kontrol grubunu ($\%54.6$) oluşturdu. Her iki grup içinde MS ölçütlerinin sıklığı Şekil 1'de gösterildi. Metabolik sendrom grubunda kadın cinsiyet daha fazlaydı ($\%21.7$ ve $\%6.0$, $p=0.004$). Hastaların klinik özellikleri, MS grubunda daha yüksek bulunan bel çevresi, beden kütle indeksi ve hipertansiyon sıklığı (hepsi için, $p=0.0001$) dışında benzerdi (Tablo 1). Metabolik sendrom grubunda total kolesterol düzeyi ($p=0.006$), trigliserid düzeyi ($p=0.0001$), hastaneye



Şekil 1. Metabolik sendrom ölçütlerinin gruplara göre dağılımı.

Tablo 1. Gruplara göre hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Metabolik sendrom (n=69)			Kontrol grubu (n=83)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			55.4±12.0			57.4±10.1	0.2
Cinsiyet (kadın)	15	21.7		5	6.0		0.004
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			29.2±3.5			25.4±3.2	0.0001
Bel çevresi (cm)			100.8±12.7			91.4±9.9	0.0001
Sigara kullanımı	44	63.8		56	67.5		0.6
Aile öyküsü	21	30.4		26	31.3		0.9
Hipertansiyon	43	62.3		26	31.3		0.0001
Sistolik kan basıncı (mmHg)			124.6±21.8			116.1±19.4	0.01
Diastolik kan basıncı (mmHg)			76.4±13.7			73.7±12.4	0.2
Kan lipid değerleri							
Total kolesterol			211.4±55.5			163±48.1	0.006
LDL			110.9± 374			98.6±38.6	0.1
HDL			36.8±7.5			41.7±10.8	0.004
Trigliserid			230.2±69.9			122.2±58.6	0.0001
Başvuru kan şekeri (mg/dl)			136.5±27.2			123.9±34.8	0.01
Açlık kan şekeri (mg/dl)			107.9±14.3			101.2±11.9	0.002

başvuru kan şekeri (p=0.01) ve açlık kan şekeri (p=0.002) kontrol grubuna göre daha yüksek; HDL düzeyi ise daha düşüktü (p=0.004) (Tablo 1). Sempptomların başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre ile hastane içi kapı-balon zamanı iki grupta benzer bulundu (Tablo 2). Gruplar arasında infarktten sorumlu arter ve hasta damar sayısı açısından fark yoktu (p=0.5). İşlem öncesi uygulanan medikal tedavi, tirofiban kullanımı dahil, iki grupta ben-

zerdi. İnfarktten sorumlu arterde başlangıç TIMI akım derecesi MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (p=0.009). İki grup arasında balonla predilatasyon sıklığı, stent uygulanma sıklığı, stent sayısı ve tipi arasında fark yoktu (Tablo 2). İşlem sonu TIMI akım derecesinde iki grup arasında fark olmamakla birlikte, işlem sonrası 90. dakikada saptanan ST-segment yüksekliğinde %50'den fazla gerileme oranı MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük

Tablo 2. Gruplara göre anjiyografik bulgular ve işlem bilgileri

	Metabolik sendrom (n=69)			Kontrol grubu (n=83)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
İnfarktten sorumlu arter							0.2
Sol ön inen arter	35	50.7		48	57.8		
Sirkumfleks arter	9	13		10	12		
Sağ koroner arter	25	36.2		25	30.1		
>%50 darlık olan damar sayısı			1.7±0.8			1.6±0.7	0.5
Balonla predilatasyon	47	68.1		64	79.5		0.6
Stent sayısı							0.3
0	12			12			
1	47			74			
>1	4			3			
Stent tipi							0.2
Çıplak stent	44	63.7		64	77.1		
İlaç salınlı stent	8	12.6		12	13.4		
Ortalama stent çapı (cm)			3.2±0.3			3.1±0.3	0.5
Ortalama stent uzunluğu (mm)			18±6			18±5	0.5
Maksimal uygulanan basınç (atm)			12±2			12±2	0.2
Başlangıç TIMI akım derecesi			0.6±0.9			1.2±1.2	0.009
İşlem sonu TIMI akım derecesi			2.7±0.7			2.6±0.5	0.5
ST-segment gerilemesi ≥%50		46.1			73.0		0.002
Göğüs ağrısı süresi (dk)			167.8±116			163.3±145	0.8
Kapı-balon zamanı (dk)			52±19			52±22	0.2
Tirofiban kullanımı (%)	36	52.1		48	57.8		0.4

Tablo 3. Bir aylık takip sonrasında majör kardiyak olay gelişimi

	Metabolik sendrom		Kontrol grubu		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Majör kardiyak olay	9	13.0	–	–	0.001
Ölüm	1	1.5	–	–	0.2
Yeniden infarkt	5	7.3	–	–	0.01
Tekrar damar revaskülarizasyonu	3	4.4	–	–	0.05

idi (p=0.002) (Tablo 2). Bir aylık takip sonunda kontrol grubunda hiçbir olguda MKO gelişmezken, MS grubunda dokuz hastada MKO gelişti (p=0.001) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamız Türk toplumunda NCEP ATP III'e göre tanımlanan MS'nin akut Mİ'li hastalardaki sıklığının yüksek olduğunu (%45.4) ve MS'li hastalarda primer PKG sonrası erken dönemde MKO gelişme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, akut Mİ geçirenlerde MS varlığının tüm nedenlere bağlı ölümlerde, kardiyovasküler ölümlerde, ölümle sonuçlanmayan inme ve tekrarlayan infarkt riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.^[6-8] Ayrıca, MS varlığının akut Mİ ardından kalp yetersizliği ve renal yetersizlik riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır.^[8]

Çalışmamızda MS grubunda hem hastaneye başvuru kan şekeri hem de açlık kan şekeri düzeyleri kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Akut Mİ'li hastalarda başvuru kan şekeri yüksekliğinin uzun dönem prognozu kötü etkilediği diyabetik olmayan hastalarda da gösterilmiş,^[11,12] dahası bu hastalarda akut dönemde uygulanan yoğun hiperglisemi tedavisinin prognozu olumlu etkilediği bildirilmiştir.^[13] Akut hipergliseminin trombüs oluşumunu artırdığı,^[14] miyokarda kollateral akımı azalttığı^[15] ve reperfüzyon hasarını artırdığı^[16] gösterilmiştir. Tüm bunlar, başvuru sırasında saptanan artmış kan şekerinin diyabeti olmayanlarda dahi kötü prognoz belirteci olmasının olası nedenleridir.

Çalışmamızda infarkttan sorumlu arterde işlem öncesi TIMI akım derecesi MS grubunda, MS olmayanlara göre daha düşük bulundu. Bu da metabolik durumun koroner kan akımını etkilediğini göstermektedir. Başlangıç TIMI akım derecesinin III olmasının akut Mİ ardından sağkalımı belirleyen bağımsız bir belirteç olduğu bilinmektedir.^[17]

Primer PKG sonrası 12 derivasyonlu EKG'de ST-segment yüksekliğinde gerileme olması, doku düzeyinde miyokard reperfüzyon yanıtını değerlendirmek

için pratikte kullanılan basit bir yöntemdir. Primer PKG ardından benzer anjiyografik sonuçlara rağmen, işlemden sonraki 90. dakikadaki ST-segment gerilemesi oranının MS grubunda daha az olması, bu hastalarda miyokard düzeyinde doku perfüzyonunun daha kötü olduğunu göstermektedir. Semptomların başlaması ile reperfüzyon arasındaki sürenin uzaması, ileri yaş, geniş anterior Mİ ve düşük kan basıncı, kontrast ekokardiyografide miyokarda perfüzyon kusuru saptanması ile ilişkili bulunmuştur.^[18] Çalışmamızda iki hasta grubu arasında miyokard perfüzyonunu belirleyen bu faktörler arasında fark olmaması, MS'nin tek başına miyokard perfüzyonunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Metabolik sendrom varlığında, primer PKG sonrası MKO gelişiminde gözlenen anlamlı artışın bir başka açıklaması, MS bileşenlerinin -hipertansiyon, dislipidemi, obezite, insülin direnci- her birinin endotel fonksiyonlarını bozan risk faktörleri olması ve bu hasta grubunda aterosklerozun daha belirgin olması olabilir. Çalışmamızda iki grup arasında hasta damar sayısı açısından fark olmamakla birlikte, anjiyografik olarak saptanan epikardiyal darlığın aterosklerozun gerçek boyutunu yansıtmadığı da bilinmektedir.

Kontrol grubunda hiçbir olguda MKO gelişmesi, olgu sayısının nispeten küçük olmasına bağlı olabilir. Bunu da çalışmamızın bir sınırlaması olarak kabul etmekteyiz. Yine de, primer PKG ardından MS'li grupta anlamlı derecede fazla MKO görülmesi, bu sendromun akut Mİ'li hastalarda erken dönemde artmış risk belirteci olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, akut Mİ ile başvuran hastalarda MS varlığı erken dönemde fark edilmeli, alınacak ek önlemlerle prognozda iyileşme sağlanmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

3. Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005;16:37-40.
4. Baltali M, Gokcel A, Kiziltan HT, Korkmaz ME, Topcu S, Yalcin F, et al. Association between the metabolic syndrome and newly diagnosed coronary artery disease. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:169-75.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
6. Zeller M, Steg PG, Ravis J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-8.
7. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:277-83.
8. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Satler LF, et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7:7-11.
9. TIMI Study Group. The Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-36.
10. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91.
11. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-54.
12. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989;64:885-8.
13. van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:784-91.
14. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:300-7.
15. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2097-104.
16. McDonagh PF, Hokama JY, Copeland JG, Reynolds JM. The blood contribution to early myocardial reperfusion injury is amplified in diabetes. *Diabetes* 1997;46:1859-67.
17. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
18. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:890-7.