

## Editöryal Yorum / Editorial

# Diyabeti olmayan akut koroner sendromlu hastalarda HbA1c düzeyi ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasındaki ilişki

## Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic acute coronary syndrome patients

Dr. Cem Barçın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel morbidite ve mortalitenin en önemli sebebinin oluşturduğudur. Laslett ve ark.nın<sup>[1]</sup> makalesinde 2012 yılı içinde kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle dünyada 17.3 milyon kişinin hayatını kaybettiği tahmini yapılmaktadır. Bu hastalıkların önlenmesi için “değiştirilebilir” risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlarla mücadele mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarının azaltılması açısından çok önemlidir. INTERHEART çalışmasında ilk akut miyokart enfarktüsü (AME) geçirme riskinin %90’ından 9 farklı risk faktörünün sorumlu olduğu belirlenmiştir.<sup>[2]</sup> Bu risk faktörlerinden biri olan diabetes mellitus (DM) tek başına yukarıda bahsedilen “ilk AME geçirme riskinin” %10’undan sorumlu bulunmuştur.<sup>[2]</sup>

Diabetes mellitus ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile incelenmiştir. Yaklaşık 700.000 hastayı inceleyen bir meta-analizde diyabetik olan bireylerde DM olmayanlara göre koroner arter hastalığı (KAH) 2 kat daha fazla görülmüştür.<sup>[3]</sup> Bu ve benzer çalışmalar sonucunda özellikle tip 2 DM tek başına KAH “eş değeri” gibi kabul edilmektedir. Bunun toplum sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından önemi şudur: Diyabetik hastalar kardiyovasküler risk açısından “en üst risk seviyesinde” kabul edilmekte, birçok farklı kılavuzda bu hastalar-

da başta LDL-kolesterol olmak üzere eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisine “agresif” şekilde yaklaşılmaması önerilmektedir.<sup>[4,5]</sup>

### Kısaltmalar:

AKŞ	Açlık kan şekeri
AME	Akut miyokart enfarktüsü
DM	Diabetes mellitus
GTB	Glukoz tolerans bozukluğu
KAH	Koroner arter hastalığı
ME	Miyokart enfarktüsü

Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi sürekli bir değışkendir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hemen her “sürekli” parametre (örneğin, AKŞ) için “anormallik” sınırını belirleyen bir “sihirli değer” belirlense de ilgili “klinik olay” (örneğin, akut koroner sendrom) açısından bu değerlerin hemen üzerinde olan ile hemen altında olan iki hasta arasında anlamlı fark beklemek rasyonel değildir. Diğer bir deyimle AKŞ 127 mg/dl olduğu için DM tanısı konan bir hastanın AKŞ 124 mg/dl olduğu için bu tanı konmayan bir başka hastaya göre “daha yüksek” kardiyovasküler risk altında olduğu kolayca söylenemez. Bu düşünceyle yapılan, DM olmayan ancak prediyabet veya glukoz tolerans bozukluğu (GTB) bulunan hastaları glukoz ile ilgili tüm parametreleri normal olan hastalar ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Burada esas soru şudur: Kardiyovasküler hastalıkların ön görülmesi, risk analizi ve modifikasyonu açısından DM sınırından daha iyi bir açlık ya da tokluk kan şekeri veya HbA1c düzeyi belirlenebilir mi?

Risk Factor Collaboration meta-analizinde yakla-



şık 700.000 hastanın verileri incelenmiş ve 100 mg/dl üzerindeki değerler için AKŞ arttıkça KAH sıklığının da arttığı bulunmuştur (AKŞ 100-110 mg/dl olanlar için HR 1.11 [%95 GA 1.04-1.18]; AKŞ 111-126 arasında olanlarda HR 1.17 [%95 GA 1.08-1.26]).<sup>[3]</sup> Ancak bu “doğrusal olmayan” ve nispeten zayıf bir ilişkidir. Açlık kan şekeri 100 mg/dl altında olan hastalarda ise kan şekeri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (HR 1.07 %95 GA 0.97-1.18). Bu çalışmaya genel olarak bakıldığında diyabetik olmayan ancak AKŞ düzeyleri 110 mg/dl üzerinde olan diyabetik olmayan hastaların sadece 1/3’ünde glukoz düzeyi ile KAH arasında bir ilişki olduğu söylenebilir.

Framingham verilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise açlık GTB’nin kardiyovasküler riski sadece kadınlarda anlamlı bir düzeyde öngörebildiği bulunmuştur [AKŞ 110-126 mg için kadınlarda OR 1.7 (%95 GA 1.0-3.0); erkeklerde OR 0.9 (%95 GA 0.6-1.3)].<sup>[6]</sup> Başka bir prospektif çalışmada ise 40-89 yaşları arasındaki 6766 birey 7-10 yıl süreyle takip edilmiş ve 75 gr glukoz yüklemesinden 120 dakika sonra elde edilen glukoz düzeylerinin KAH ve kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı bir şekilde öngördüğü, AKŞ değerinin ise bu konuda ek bir katkısının olmadığı belirtilmiştir.<sup>[7]</sup> Dolayısıyla DM’nin daha iyi öngördürücüsü olan glukoz tolerans testi veya HbA1c değerinin kardiyovasküler hastalık ve olayları da AKŞ’den daha iyi öngördüğü düşünülmektedir. Selvin ve ark.<sup>[8]</sup> DM olmayan ancak HbA1c %4.6 ve üzerinde olan bireylerde KAH riskinin arttığını (p<0.001), ayrıca bu grupta HbA1c’nin her %1’lik artışına karşılık KAH riskinin 2.36 (95% GA, 1.43-3.90) kat yükseldiğini belirtmişlerdir.

İlk defa ME geçiren ve bilinen diyabeti olmayan hastalarda kontrol grubuna göre DM (OO 5.49; %95 GA 3.34, 9.01), GTB (O 4.08; %95 GA 2.31, 7.20) veya bozulmuş açlık glukozu (OO 3.22; %95 GA 1.51, 6.85) saptanma olasılığı yüksek bulunmuştur.<sup>[9]</sup> Norhammer ve ark.’nın<sup>[10]</sup> çalışmasında AME sebebiyle hastaneye yatırılan ve daha önce DM tanısı bulunmayan hastalar incelenmiştir. Taburcu olmadan önceki AKŞ düzeyi kriter alınarak bu hastaların %10’unda DM saptanırken, glukoz tolerans testi yapıldığında DM tanısı konan hasta oranı %31’e çıkmıştır. Bu veriler ME geçiren hastalarda sadece AKŞ ile DM tanısının atlanabildiğinin, ayrıca ME geçirenlerde glukoz metabolizması bozukluklarının toplum ge-

neline göre daha sık olduğunun göstergesidir. Ancak bugün için ME geçiren hastalarda glukoz tolerans testi yapılması rutin bir uygulama olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte ME sebebiyle hastaneye yatan hastalarda HbA1c bakılmasını önerenler mevcuttur.

Bir başka konu DM olan hastalarda KAH’nın yaygınlığı veya ciddiyetidir. Ravipati ve ark.nın<sup>[11]</sup> çalışmasında koroner anjiyografi yapılan 315 diyabetli hasta incelenmiş ve HbA1c düzeyi ile etkilenen damar sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (0, 1, 2, veya >3 damar hastalarında sırasıyla HbA1c seviyesi %6.7, %8.0, %8.8 ve %10.4 olarak bulunmuştur; p<0.05). Ancak prediyabet veya glukoz tolerans bozukluğu ile damar hastalığının yaygınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren önemli çalışma bulunmamaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivinin bu sayısında yayınlanan makalelerinde Ertem ve ark.<sup>[12]</sup> AME geçiren ve diyabetik olmayan hastalarda HbA1c düzeyi, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri ile koroner damar hastalığı ciddiyeti arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Buna ek olarak Gensini skoru ile değerlendirilen KAH ciddiyeti ile lipit düzeyleri ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Gensini skoru ile ilişkili bulunan tek parametre obezite varlığıdır. Bu sonuçlar genel literatür verileri ışığında nasıl okunmalıdır? Her şeyden önce, yazarların da belirttiği gibi çalışmaya alınan hasta sayısı oldukça azdır. Yazarlar neden bu sayıda hasta dahil ettiklerini açıklamamışlardır; oysa çalışmaya başlamadan örneklem sayısının hesaplanması ve bu hesabın nasıl ve hangi kabullenmeler ile yapıldığı açıklanmalıydı. Diğer bir nokta çalışmada özellikle kadın hasta sayısının düşük olmasıdır. Veriler kan şekeri-KAH ilişkisinin kadınlarda daha belirgin olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla özellikle kadın hastaların azlığı kan şekerini yansıtan parametreler ile Gensini skoru arasında bir ilişki bulunmamasının sebebi olabilir. Bir diğer nokta kan şekeri parametrelerine bakılma zamanıdır. Araştırmacılar bu kontrolleri ilk 48 saat içinde yapmışlar, ayrıca AKŞ >126 mg/dl ve tokluk kan şekeri >200 mg/dl olan hastaları çalışma dışı bırakmışlardır. Akut ME’nin özellikle erken dönemlerinde strese bağlı kan şekerinin artmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla hastaların açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerine daha geç dönemde (örneğin birçok çalış-

mada olduğu gibi taburcu olma sırasında) bakılsaydı, aslında açlık veya tokluk tolerans bozukluğu olan ve KAH yaygınlığı ile glukoz parametreleri arasında ilişki bulunma olasılığı teorik olarak en fazla olan bazı bireyler çalışma dışı kalmamış olabilirlerdi. Çalışmanın metodolojisi ile ilgili bu kısıtlılıklar yanında, yukarıda bahsedilen çalışmalarda da görüldüğü gibi, prediyabet ve GTB ile KAH varlığı arasında ilişki güçlü değildir. Ayrıca gerek AKŞ gerek HbA1c düzeyleri belli bir sınırın altında olanlarda bu ilişki zaten gösterilememiştir. Dolayısıyla Ertem ve ark.nın<sup>[12]</sup> çalışmasında düşük glukoz değerleri ile ilgili bir sınır olmaması da çalışma grubunda glukoz parametreleri ile KAH ciddiyeti arasında bir ilişki bulunmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Kaldı ki DM olmayan hastalarda KAH yaygınlığı veya ciddiyeti ile glukoz parametreleri arasında sabit bir ilişki de bu güne kadar gösterilememiştir.

Sonuç olarak, eldeki en güçlü veri DM'nin sabit bir şekilde kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğudur. Prediyabet ve GTB olan hastalarda, kan glukoz seviyesini gösteren parametreler ancak belli bir sınırın üzerindeyse kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkilendirilebilir. Bu ilişki kadınlarda daha belirgin gibi görülmektedir. Bunlara ek olarak, özellikle akut koroner sendrom sebebiyle hastaneye yatan ve daha önce diyabet tanısı konmamış hastalarda açlık ve tokluk GTB oranının veya HbA1c düzeyinin genel popülasyona göre yüksek çıkması dikkat çekicidir. Akut koroner sendromların özellikle erken dönemde stres faktörlerinin kan şekeri düzeylerini artıracığı ön görülebilir. Bununla beraber bazı hastalarda DM-şu anki kriterlere göre- aşikar hale gelmeden önce vasküler etkilenmenin ve komplikasyonların daha erken başlamış olabileceği de araştırılması gereken bir konudur.

*Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2012;60(25 Suppl):S1-49. [CrossRef]
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):937-52.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22. [CrossRef]
4. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013;29:151-67. [CrossRef]
5. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818. [CrossRef]
6. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 2008;51:264-70. [CrossRef]
7. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, Nissinen A, Lindström J, Tilvis R, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. Eur Heart J 2002;23:1267-75. [CrossRef]
8. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 2005;165:1910-6.
9. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. J Am Coll Cardiol 1999;33:612-9. [CrossRef]
10. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002;359:2140-4. [CrossRef]
11. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006;97:968-9. [CrossRef]
12. Ertem AG, Bağbancı H, Kılıç H, Yeter E, Akdemir R. Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic acute coronary syndrome patients. Turk Kardiyol Dern Ars 2013;41:389-95.

**Anahtar sözcükler:** Akut koroner sendrom; hemoglobin A, glikosil; miyokart enfarktüsü.

**Key words:** Acute coronary syndrome; hemoglobin A, glycosylated; myocardial infarction.