



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON LONG-TERM MORTALITY IN PATIENTS WITH STEMI AFTER PRIMARY PCI

UTICAJ DIJABETESA MELITUSA NA DUGOROČNI MORTALITET KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA SA ELEVACIJOM ST SEGMENTA, LEČENIH PRIMARNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

Marija Radomirović¹, Goran Stanković^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: marija3793@gmail.com

Abstract

Introduction: Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is a gold standard in treating patients with acute myocardial infarction (AMI) with ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI).

Aim: The aim of this study is to evaluate the impact of diabetic status three year survival in patients with STEMI treated with PPCI on admission.

Material and methods: We analyzed 499 STEMI patients treated with primary PCI, from a prospective, electronic database of the Clinical Center of Serbia Catheterization Laboratory - that contains patient records from 2009 to 2016. Patients were divided into 2 groups: patients with diabetes mellitus (DM) and those without DM.

Results: Our results showed that 416 (83,4%) patients did not have DM and 83 (16,6%) had DM. There was a statistically significant difference in mortality rate among two groups after 30 days and 3 years after intervention (DM 13,3% vs without DM 4,1%, $p=0,003$ after 30 days; DM 21,7% vs without DM 10,6%, $p=0,010$ after 3 years). However, when adjusted for other baseline risk factors, DM was not an independent predictor of 3-year mortality (HR=1,275, 95% CI 0,652-2,494, $p=0,478$).

Conclusion: Patients with DM had higher mortality rates in both short-term and long-term follow-ups after PPCI.

Keywords:

DM,
STEMI,
PPCI



Sažetak

Uvod: Primarna perkutana koronarna intervencija (PPCI) je zlatni standard u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM) sa ST elevacijom (STEMI).

Cilj: Cilj ove studije je da se ispita uticaj dijabetesa melitusa (DM) na dugoročan mortalitet kod STEMI bolesnika lečenih PPCI tokom tri godine praćenja.

Materijal i metode: Analizirani su podaci 499 bolesnika sa STEMI, preuzeti iz elektronske baze podataka Sale za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS), koja obuhvata period od 2009. do 2016. godine. Bolesnici su podeljeni u 2 grupe: sa i bez dijabetesa melitusa.

Rezultati: Naši rezultati pokazali su da je 416 (83,4%) bolesnika bilo bez DM, a 83 (16,6%) je imalo DM. Postoji statistički značajna razlika u stopi mortaliteta između dve grupe nakon 30 dana i 3 godine od intervencije (DM 13,3% vs bez DM 4,1%, $p=0,003$ nakon 30 dana; DM 21,7% vs bez DM 10,6%, $p=0,010$ nakon tri godine). U regresionoj analizi prilagođenoj za druge kliničke faktore rizika, DM nije bio nezavisno povezan sa trogodišnjim mortalitetom (HR=1,275, 95% CI 0,652-2,494, $p=0,478$).

Zaključak: Kod bolesnika sa DM postoji povišen rizik od smrtnosti u kratkoročnom i dugoročnom praćenju nakon PPCI.

Ključne reči:

DM,
STEMI,
PPCI

Uvod

Akutni infarkt miokarda (AIM) je, kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, jedan od najčešćih uzroka urgentnog prijema u bolnicu i vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta, kako u razvijenim delovima sveta, tako i u zemljama u razvoju. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, vodeći uzrok umiranja u Srbiji su bolesti sistema krvotoka sa 52,4%, a udeo ishemijske bolesti srca u strukturi obolevanja od kardiovaskularnih bolesti je 17,6% (1).

Pravovremeno postavljanje dijagnoze i lečenje savremenim metodama značajno su poboljšali prognozu. Ranije studije su pokazale da primarna perkutana koronarna intervencija (PPCI) pruža bolji klinički ishod u odnosu na trombolitičku terapiju (2, 3). Primarna PCI danas predstavlja zlatni standard u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (engl. *ST elevation myocardial infarction*, STEMI).

Dijabetes melitus (DM) se dijagnostikuje kod 20-30% pacijenata sa AIM (4). Osnovne karakteristike ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa DM su da se javlja u nešto ranijem uzrastu nego u ostaloj populaciji i da može da se ubrzano pogoršava i dovede do difuznih promena na krvnim sudovima. U kliničkoj slici često izostaju klasični anginozni bolovi zbog autonomne vegetativne neuropatije kardiovaskularnog sistema, što povećava rizik za nastanak komplikacija. Ekvivalente anginoznih bolova kod dijabetičara predstavljaju gušenje, malaksalost i preznojanje (5).

Iako je PPCI značajno smanjila mortalitet i morbiditet nakon STEMI u poređenju sa trombolitičkom terapijom, pacijenti sa STEMI koji imaju DM imaju lošiju prognozu u odnosu na pacijente bez DM. Dosadašnja istraživanja su pokazala da kod bolesnika sa STEMI i DM postoji veći mortalitet, kao i povećan rizik od drugih neželjenih događaja (4, 6).

Naš cilj je bio da se ispita uticaj DM na trogodišnji mortalitet nakon PPCI u neselektovanoj populaciji bolesnika sa STEMI, lečenih u Kliničkom centru Srbije (KCS).

Materijal i metode

U studiju je uključeno 499 pacijenata sa STEMI, za koje su bili dostupni podaci o trogodišnjem mortalitetu. Pacijenti su analizirani u elektronskoj bazi podataka Sale za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju KCS. Akutni STEMI je dijagnostikovao kada su pacijenti imali simptome AIM, koji su praćeni znacima elevacije > 1 mm (0,1 mV) u ≥ 2 susedna elektrokardiografska odvođa u trajanju dužem od 20 minuta, uz porast biomarkera nekroze miokarda. Nakon hitnog transporta pacijenata do sale za kateterizaciju srca rađena im je urgentna koronarna angiografija, a PCI je izvođena standardnim tehnikama i uz poštovanje lokalnih protokola i međunarodnih preporuka. Sve proceduralne odluke, uključujući izbor broja, vrste i načina ugradnje stentova i primenu pomoćne farmakoterapije, kao što su inhibitori glikoproteina IIB/IIIa, aspirin i antagonisti PY12 receptora, donosili su operatori u skladu sa vodičima dobre kliničke prakse (7).

Po prijemu u Koronarnu jedinicu Urgentnog centra KCS određena im je glikemija. Na osnovu anamnestičkih, laboratorijskih podataka i uvida u medicinsku dokumentaciju pacijenti su podeljeni u 2 grupe: bez i sa DM. Svi pacijenti podvrgnuti PPCI prospektivno su praćeni.

Diskretni numerički podaci sumirani su kao procenti. U osnovne karakteristike su ubrajani: pol, starost, prethodni infarkt miokarda (IM), prethodni cerebrovaskularni insult (CVI), prethodna PCI, prethodna ugradnja koronarnog bajpas grafta (CABG), hiperlipoproteinemija (HLP), hipertenzija (HTA), Kilipova klasifikacija, intrakoronarni protok prema TIMI klasifikaciji (klasifikaciji na osnovu trombolize u infarktu miokarda), broj zahvaćenih koronarnih krvnih sudova, postojanje hronične totalne okluzije na neinfarktnoj arteriji (CTO „*non-culprit*“ lezija), bubrežna insuficijencija (RF), nefropatija indukovana kontrastom (CIN), anemija, ejekciona frakcija (EF) i vreme trajanja ishemijske. Razlika u osnovnim karakteristikama između grupa je testirana uz pomoć X^2 testa. Statistička značajnost je definisana kao p -vrednost $< 0,05$. Krive kumulativnog mortaliteta su konstruisane pomoću Ka-

plan-Majerove (*Kaplan-Meier*) metode, a poredene pomoću log-rank testa. Koksova regresiona analiza (engl. *Cox regression hazard ratio*) korišćena je za multivarijabilnu analizu preživljavanja između grupa prilagođenu na osnovu osnovnih karakteristika. Sve analize su izvršene korišćenjem statističkog softvera SPSS, verzija 20 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

Rezultati

Studijska kohorta se sastojala od 499 bolesnika sa STEMI. Dijabetes melitus su imala 83 pacijenta (16,6%), a 416 (83,4%) ne. Insulinom je lečeno 21,8% (n=17) bolesnika sa STEMI. **Tabela 1** pokazuje osnovne karakteristike za obe grupe pacijenata. Pacijenti sa dijabetesom su bili stariji, češće su imali hipertenziju, prethodni cerebrovaskularni insult i bubrežnu insuficijenciju. Kod njih je ejeckiona frakcija češće bila ispod 40%.

Tabela 1. Osnovne karakteristike u dve grupe pacijenata (sa i bez DM)

Osnovne karakteristike	Pacijenti sa DM n=83 (16,6%)	Pacijenti bez DM n=416 (83,4%)	p-vrednost
Ženski pol (%)	37,3	26,4	0,061
Starost (god.,medijana)	65	58	0,000
EF (% , medijana)	45	50	0,002
Prethodni IM (%)	12	12,8	1,00
Prethodni CVI (%)	12	4,6	0,017
Prethodna PCI (%)	6	5,8	1,00
Prethodni CABG (%)	1,2	0,7	0,520
HTA (%)	79,5	66,3	0,020
HLP (%)	56,6	60,6	0,540
Kilip > 1 (%)	20,5	12,5	0,080
TIMI < 3 (%)	11	5,8	0,385
Jednosudovna bolest (%)	37,8	46,1	0,182
CTO "non-culprit" lezija (%)	9,9	11,9	0,706
RF (%)	40,7	24,1	0,004
CIN (%)	16,7	16,7	1,00
Anemija (%)	16,0	13,9	0,604
EF < 40% (%)	24,1	13,4	0,024
Vreme ishemije (min., medijana)	288,5	255	0,557

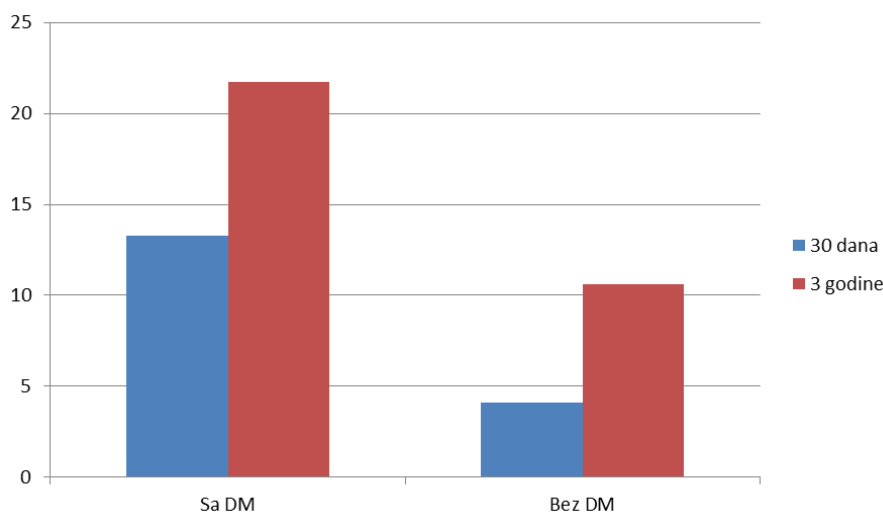
EF - ejeckiona frakcija; IM - infarkt miokarda; CVI - cerebrovaskularni insult; PCI - perkutana koronarna intervencija; CABG - koronarni arterijski bajpas graft; HTA - hipertenzija; HLP - hiperlipoproteinemija; TIMI < 3 - protok krvi po TIMI klasifikaciji 0, 1 ili 2; CTO "non-culprit" lezija - postojanje hronične totalne okluzije na neinfarktnoj arteriji; RF - bubrežna insuficijencija; CIN - nefropatija indukovana kontrastom; EF < 40% - ejeckiona frakcija ispod 40%; vreme ishemije - vreme proteklo od pojave bola do reperfuzije

Tabela 2 pokazuje mortalitet nakon 30 dana i nakon tri godine od PPCI. Postoji statistički značajna razlika u mortalitetu između dve grupe: nakon 30 dana (DM

13,3% vs bez DM 4,1%, p = 0,003), i nakon tri godine od PPCI (DM 21,7% vs bez DM 10,6%, p = 0,010) (**grafikon 1**).

Tabela 2. Mortalitet prema grupama nakon 30 dana i 3 godine

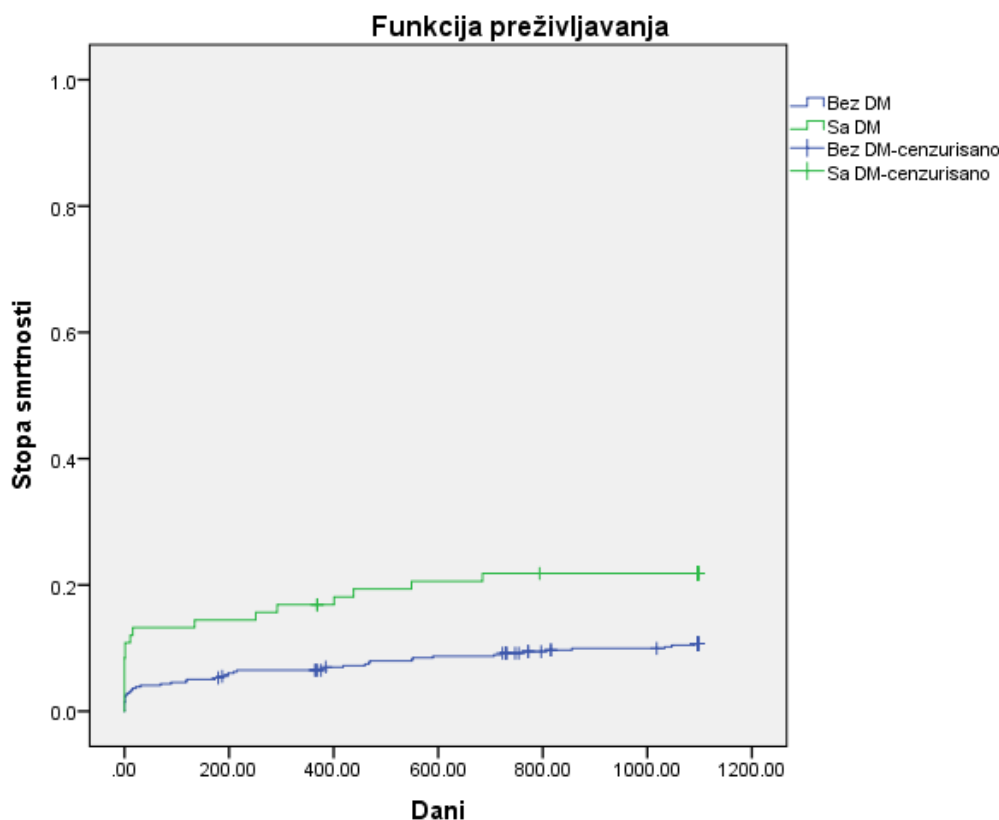
Vreme smrti	Pacijenti sa DM	Pacijenti bez DM	p-vrednost
30 dana posle PPCI	13,3%	4,1%	0,003
3 godine posle PPCI	21,7%	10,6%	0,01



Grafikon 1. Prikaz mortaliteta dve grupe pacijenata

Kaplan-Majerova kriva preživljavanja tokom trogodišnjeg praćenja nakon PPCI prikazana je na **grafikonu 2**. Tokom trogodišnjeg praćenja zabeležena je statistički značajna razlika između grupa (log-rank test, $X^2 = 8,788$, $p = 0,003$).

Prilagođen u odnosu na druge osnovne kliničke karakteristike, DM nije bio nezavisni prediktor trogodišnjeg mortaliteta (HR = 1,275, 95% CI 0,652-2,494, $p = 0,478$). U našem uzorku su se starije životno doba, prethodni CVI, prethodna PCI i ejekciona frakcija pokazali kao nezavisni prediktori trogodišnjeg mortaliteta.



Grafikon 2. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja za obe grupe (sa i bez DM)

Diskusija

Naši rezultati su potvrdili da bolesnici sa DM, lečeni primarnom PCI zbog STEMI, imaju višu stopu mortaliteta u odnosu na bolesnike bez DM nakon 30 dana i nakon 3 godine od intervencije. Šesnaestogodišnja prospektivna framingenska studija pokazala je skoro tri puta veći mortalitet od kardiovaskularnih bolesti prisutan kod obolelih od dijabetesa (8). Kada govorimo o pacijentima sa STEMI, lečenim PPCI, u dosadašnjim istraživanjima je pokazan nepovoljni uticaj DM (9, 10). Harjai i saradnici su pokazali da je DM nezavisan prediktor mortaliteta nakon 6 meseci praćenja i da je kod dijabetičara 1,53 puta veći rizik od smrtnog ishoda (10). Studija rađena iz švedskog registra za koronarnu angiografiju i angioplastiku pokazala je da nakon četvorogodišnjeg praćenja postoji povećana smrtnost kod dijabetičara sa STEMI koji su lečeni PCI (23,2%), u poređenju sa osobama bez dijabetesa (14,4%) (11). Za razliku od naše studije, istraživanje Timera (Timmer) i saradnika pokazalo je da je DM nezavisan prediktor dugoročnog mortaliteta nakon osmogodišnjeg praćenja (12). Međutim, za razliku od našeg istraživanja, koje je obuhvatilo period praćenja od 3 godine nakon PPCI, ispitivanje Timmer-a i saradnika obuhvatilo je značajno duži vremenski period, što je možda uticalo na to da dijabetes, kao hronična bolest, nezavisno od drugih faktora rizika, bude povezan sa višom stopom mortaliteta. Faktori rizika koji su u našoj studiji bili češće zastupljeni kod dijabetičara uključuju starije životno doba, nižu ejakcionu frakciju, prethodni cerebrovaskularni insult, hipertenziju i bubrežnu insuficijenciju. U saglasnosti sa našom studijom su rezultati Vilsona (Wilson) i saradnika, koji navode da je kod ispitanika sa dijabetesom starijeg uzrasta češće prisutni povišeni krvni pritisak, bubrežna insuficijencija i cerebrovaskularni insult (13). Naše istraživanje je, u skladu sa navedenim studijama, pokazalo da bolesnici sa DM češće imaju pridružene faktore rizika, kao i višu stopu komorbiditeta čime je, jednim delom, moguće objasniti povišenu stopu mortaliteta tokom trogodišnjeg praćenja kod ove grupe bolesnika.

Literatura

1. Baza podataka instituta za javno zdravlje Srbije „dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. 2015 <http://www.batut.org.rs/index/php?context=186>.
2. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO et al.; Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (CPORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(15):1943-51.
3. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P et al. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(8):733-42.
4. Hoebbers LP, Claessen BE, Woudstra P, DeVries JH, Wykrzykowska JJ, Vis MM et al. Long-term mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in patients with insulin-treated versus non-insulin-treated diabetes mellitus. *Eurointervention* 2014;10(1):90-6.
5. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitus-a. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2012.
6. De Luca G, Gibson MC, Bellandi F, Noc M, Dudeke D, Zeymer U et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*.2009;207(1):181-5.
7. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM al. 2009 focused updates: ACC/AHA

Druga ispitivanja navode veliki uticaj ženskog pola (14), povećanu incidenciju višesudovne bolesti (15), zatim povišen nivo lipoproteina veoma male gustine (engl. Very low density lipoprotein, VLDL) i triglicerida, a niži nivo lipoproteina velike gustine (engl. High density lipoprotein, HDL) u grupi dijabetičara. Pokazano je da se ukupni holesterol i nivo lipoproteina male gustine (engl. Low density lipoprotein, LDL) nisu razlikovali između dijabetičara i nedijabetičara (16). U našoj studiji nije bilo razlike u učestalosti hiperlipidemije kod dijabetičara i bolesnika bez DM.

Važno je napomenuti da su dosadašnja istraživanja identifikovala neke od faktora koji na nivou mikrosredine miokarda upućuju na povezanost dijabetesa i povišenog mortaliteta kod bolesnika sa STEMI, uključujući endotelne i metaboličke alteracije uslovljene dijabetesom koje vode povećanom riziku za nastanak rupture ateroskleroznog plaka i aterotrombozne distalne embolizacije (17), slabije razvijenu kolateralnu cirkulaciju (18), abnormalnosti mikrocirkulacije, smanjenu vitalnost ćelija (19) uslovljenu biohemijskim poremećajima kao što su dislipidemija, hronična inflamacija niskog stepena i danas široko ispitivan oksidativni stres (20).

Potrebna su, međutim, dalja, prospektivna klinička ispitivanja radi jasnijeg definisanja uloge dijabetesa u dugoročnoj prognozi bolesnika sa STEMI i mogućih terapijskih pristupa.

Zaključak

Bolesnici sa STEMI i DM imaju povišenu stopu mortaliteta tokom trogodišnjeg praćenja u odnosu na bolesnike bez DM. Kada se uzmu u obzir ostali faktori rizika, dijabetes melitus nije bio nezavisni prediktor trogodišnjeg mortaliteta, što upućuje na udruženi efekat DM i drugih faktora rizika na trogodišnju stopu mortaliteta bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI.

- guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-41.
8. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up. *Diabetes*. 1974;23:105-111.
 9. Van der Schaaf RJ, Henriques JP, Wiersma JJ, Koch KT, Baan J Jr, Mulder KJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention for patients with acute ST elevation myocardial infarction with and without diabetes mellitus. *Heart* 2006;92:117-8.
 10. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Mattos L, Chandra H, Cox D, et al. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91:1041-5.
 11. Norhammar A, Lagerqvist B, Saleh N. Long-term mortality after PCI in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *EuroIntervention* 2010;5(8):891-7.
 12. Timmer JR, van der Horst IC, Henriques JP, Thomas K, Bilo HJG, Hoorntje JCA, et al. Long-term clinical outcome of ST-segment elevation myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus in the Zwolle trial. *Neth Heart J*. 2003;11(10):387-393.
 13. David RB, Almeida ED, Cruz LV, Sebben JC, Feijó IP, Schwarzer Schmidt KE et al. Diabetes Mellitus and Glucose as Predictors of Mortality in Primary Coronary Percutaneous Intervention. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(4): 323-329.
 14. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al.; CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1073-9.
 15. Cooper S, Caldwell JH: Coronary artery disease in people with diabetes: Diagnostic and risk factor evaluation. *Clin Diabetes* 1999;17:58-70.
 16. Brand F, Abbott R, Kannel W. Diabetes, Intermittent Claudication, and Risk of Cardiovascular Events: The Framingham Study. *Diabetes* 1989; 38(4): 504-509
 17. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King III SB et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;90:1062-7.
 18. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
 19. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635-40.
 20. L. Monnier, M. Hanefeld, O. Schnell, C. Colette, D. Owens Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes Metab*. 2013;39(2):111-7.