

### 3. Προγνωστική αξία της Τροπονίνης I, της hs-CRP και του δείκτη αντίστασης της ινσουλίνης σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και διαταραχή της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Μελιδώνης Ανδρεας<sup>1</sup>, Κουτσοβασίλης Αναστάσιος<sup>1</sup>, Γιαννικόπουλος Γιώργος<sup>1</sup>, Κολοκυθάς Δημήτρης<sup>1</sup>, Πρωτοψάλτης Ιωάννης<sup>1</sup>, Καμαράτος Αλέξανδρος<sup>1</sup>, Σερέτη Αικατερίνη<sup>1</sup>, Ζαΐρης Μιχαήλ<sup>2</sup>, Ηρακλειανού Στέλλα<sup>1</sup>, Φούσας Στέφανος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π, <sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), η τροπονίνη I (TnI) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελούν προγνωστικούς δείκτες εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων, ενώ η ινσουλινοαντίσταση (IR) όπως αυτή εκφράζεται με το δείκτη HOMA σχετίζεται με κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σκοπός της μελέτης η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του συνδυασμού των βιοδεικτών αυτών.

Μέθοδος: Συνολικά εξετάστηκαν 520 ασθενείς με STEMI. Οι μη διαβητικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ένα μήνα μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο. Ως καταληκτικά σημεία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ορίστηκαν θάνατος από οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αίτιο, επανεμφάνιση ACS, επαναιμάτωση ή/και εισαγωγή για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με ιστορικό διαβήτη (ομάδα A) ήταν 133 (29,7%), οι νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί (ομάδα B) 43 (9,6%), IGTs (ομάδα C) ήταν 91 ασθενείς (20,3%), ενώ 181 (40,4%) ήταν ασθενείς με φυσιολογική ομοίωση γλυκόζης (ομάδα D). Μεταξύ hs-CRP και HOMA, η hs-CRP είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με την έκβαση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, καθώς το HR των ασθενών με TnI και hs-CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο ήταν σημαντικά υψηλότερος συγκριτικά με τον HR για TnI και HOMA στο ανώτερο τεταρτημόριο συγκρινόμενος με αυτά στα κατώτερο τεταρτημόριο για τις ομάδες A, B, C, D αντίστοιχα. Ασθενείς και με τους τρεις δείκτες στο ανώτερο τεταρτημόριο είχαν HR 3.56 (p<0.0001), 3.02 (p<0.0001), 2.48 (p<0.001), και 2.49 (p<0.001) συγκρινόμενοι με αυτούς και με τους τρεις δείκτες στο κατώτερο τεταρτημόριο για τις ομάδες A, B, C και D αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η ομαδοποίηση των ασθενών με βάση τους προαναφερθέντες δείκτες, επιτρέπει τη διερεύνηση του ρίσκου για ανάπτυξη επιπλοκών ένα χρόνο μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Λέξεις κλειδιά: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ινσουλινοαντίσταση, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τροπονίνη I, δείκτης HOMA, σακχαρώδης διαβήτης.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα [1]. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν τρεις έως πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (CAD), ακόμα και όταν άλλοι παράγοντες κινδύνου έχουν αντιμετωπιστεί [2]. Εκτός όμως από τη σαφή συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και κινδύνου για CAD, ένας αυξανόμενος αριθμός παρατηρήσεων συσχετίζει καταστάσεις με διαταραχή της ρύθμισης της γλυκόζης, όπως ο προδιαβήτης (διαταραχή γλυκόζης νηστείας, IFG και/ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, IGT) με δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο (ACS) [3].

Η διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ACS αποτελεί μεγάλη πρόκληση, ειδικά σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με διαβήτη και προδιαβήτη και αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μια σειρά δεικτών ως προγνωστικά εργαλεία κινδύνου σε ασθενείς με ACS. Η καρδιακή τροπονίνη, το “gold standard” για τη διάγνωση της μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με ή χωρίς θωρακικό άλγος, συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θανάτων και επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων στα πλαίσια ενός ACS<sup>4</sup>. Ομοίως η CRP, που αποτελεί τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη φλεγμονής, παρέχει σημαντική προγνωστική πληροφορία σε υγιείς ασθενείς, όπως επίσης σε ασθενείς με ACS [5]. Τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης

δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών σχετίζονται θετικά με ινσουλινοαντίσταση (IR), ενώ ο συνδυασμός IR και φλεγμονής οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά CAD. Επιπλέον, είναι ήδη γνωστό ότι η μειωμένη έκκριση και δράση της ινσουλίνης αποτελούν τους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για την διαταραγμένη ομοιοστασία της γλυκόζης, ενώ η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται άμεσα με κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας τόσο σε διαβητικούς ασθενείς, όσο και στο γενικό πληθυσμό.

Αν και οι ξεχωριστοί και συχνά προσθετικοί ρόλοι της ινσουλινοαντίστασης και της φλεγμονής στην παθογένεια της CAD έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί, η σχετική συμβολή τους στην πρόγνωση ασθενών με ACS δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την προγνωστική αξία της TnI, hs-CRP και του δείκτη HOMA σε σχέση με τα καταληκτικά σημεία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από νοσηλεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (STEMI) σε ασθενείς με φυσιολογική ή παθολογική γλυκαιμική ρύθμιση. Επιπροσθέτως, να εξετάσει την προσθετική προγνωστική δυνατότητα τους ως προς τα προαναφερθέντα τελικά σημεία.

#### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης μεταξύ Ιανουαρίου 2006 και Φεβρουαρίου 2008, μελετήθηκαν ασθενείς που εισήχθησαν στην Καρδιολογική κλινική του Νοσοκομείου μας με STEMI. Τα κριτήρια εισόδου ήταν: **1)** συνεχές θωρακικό άλγος κατά την εισαγωγή ανθεκτικό στη χορήγηση νιτροδών και με διάρκεια  $\geq 30$  λεπτά, **2)** ανάσπαση του ST-διαστήματος  $\geq 2$  mm σε  $\geq 2$  παρακείμενες προκάρδιες απαγωγές ή  $\geq 1$  mm σε  $\geq 2$  διαδοχικές απαγωγές των άκρων, **3)** εισαγωγή εντός των πρώτων 12 ωρών από την έναρξη του άλγους. Ασθενείς με ενεργό ή χρόνια λοίμωξη, σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, κακοήθεια ή μείζονα χειρουργική επέμβαση, αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αξιολογήθηκε με βάση τις καθημερινές τιμές σακχάρου νηστείας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και με την καθιερωμένη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT με 75g γλυκόζης) ένα μήνα μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Δείγματα αίματος ελήφθησαν στα 0 και 120 λεπτά τη φόρτιση με γλυκόζη και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων στηρίχθηκε στους ορισμούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) [6].

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την καθιερωμένη αγωγή που συστήνεται για ACS [7]. Ιστορικό θετικό αρτηριακής υπέρτασης καταγράφηκε για τους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή πριν την ένταξη τους στη μελέτη. Η μελέτη έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για την μελέτη. Δείγματα φλεβικού αίματος λαμβάνονταν κατά την εισαγωγή και στις πρώτες 24ώρες, συνήθως το επόμενο πρωινό στις 8:00 πριν ο ασθενής λάβει πρωινό. Τα δείγματα συλλέγονταν και φυλάσσονταν στους  $-80^{\circ}\text{C}$ . Η ινσουλινοαντίσταση ( δείκτης HOMA) υπολογίστηκε ως ακολούθως:  $\text{HOMA-IR} = \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/mL)} * \text{γλυκόζη νηστείας (mmol/L)} / 22.5$ .

#### ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, συνεστήθη σε όλους τους ασθενείς διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους, άσκηση και συχνή παρακολούθηση των λιπιδίων αίματος. Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου γίνονταν με τακτικές επισκέψεις στο Διαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο και η επανεκτίμησή τους ανά τρίμηνο στο εξωτερικό Καρδιολογικό ιατρείο. Ως καταληκτικά σημεία ορίστηκαν θάνατος από οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αίτιο, επανεμφάνιση ACS, επαναιμάτωση ή/και εισαγωγή για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Κάθε συμβάν καταγράφηκε μόνο κατά την πρώτη εμφάνιση. Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε δώδεκα συνολικά μήνες. Ως θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο θεωρήθηκε κάθε αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος, θάνατος οφειλόμενος σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος μετά την επανεισαγωγή του ασθενούς για καρδιακή ανεπάρκεια ή πιθανή οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία και θάνατος οφειλόμενος σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αγγειακή νόσο.

#### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με το τεστ των Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή ως διάμεσος και το ανάλογο εύρος τιμών. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών έγινε με τη χρήση ANOVA ή Kruskal-Wallis όπου κρίθηκε απαραίτητο. Οι διχοτομούμενες μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Η συσχέτιση μεταξύ των διχοτο-

μούμενων μεταβλητών ελέγχθηκε με το  $\chi^2$  ή το Fisher's exact test στις περιπτώσεις όπου αυτό κρίθηκε κατάλληλο. Ως διαχωριστικά σημεία για τους βιοδείκτες χρησιμοποιήθηκε το ανώτερο τεταρτημόριο. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλα Cox ανάλυσης για την διαπίστωση της προγνωστικής αξίας των επιμέρους βιοδεικτών καθώς και συνδυασμού αυτών ως προς τα τελικά σημεία της μέλετης κατά την δώδεκα μηνών παρακολούθηση των ασθενών μετά το οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Η αναλογία πιθανοτήτων κινδύνου (HR) καθώς και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) για τα προκαθορισμένα τελικά σημεία μελετήθηκαν μετά από προσαρμογή ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Ως στατιστικά σημαντική κρίθηκε η τιμή p-value <0.05 ενώ η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 520 ασθενείς (μέση ηλικία 66.03±11.51 χρονών) συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. 72% των συμμετεχόντων ήσαν άντρες και 29.8% είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 377 μέρες (διάστημα μεταξύ των τεταρτημορίων: 366-387 μέρες).

Μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT), διαπιστώθηκε ότι 60.4% των ασθενών είχαν διαβήτη ή κάποια διαταραχή της ρύθμισης της γλυκόζης και συγκεκριμένα 155 (29.8%) ασθενείς είχαν ιστορικό διαβήτη, 52 (10%) ήταν νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί και IGT παρατηρήθηκε σε 107 (20.6%) ασθενείς. Από το σύνολο των ασθενών, 206 (39.6%) είχαν φυσιολογική

γλυκαιμική ρύθμιση.

Οι ασθενείς με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης. Ιστορικό στεφανιαίας νόσου και υπέρτασης παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη συγκριτικά με τους ασθενείς των άλλων ομάδων. Το μικρότερο ποσοστό ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου σημειώθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης (32.5 vs. 46.7–55.8%). Υψηλότερες τιμές hs-CRP και ινσουλινοαντίστασης ανευρέθησαν σε ασθενείς με γνωστό ή νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη. Υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς αναφορικά με την κατάσταση μεταβολικής ρύθμισης και των επιπέδων τροπονίνης (p<0.001) Η πλειονότητα των ασθενών με την έξοδο από το νοσοκομείο έλαβε αγωγή με β-αποκλειστές, ACE-ανασταλτές, αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης καθώς και αντιθρομβωτική και υπολιπιδαιμική αγωγή (98% με στατίνες).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, καταληκτικά σημεία καταγράφησαν σε 102 ασθενείς. Η υψηλότερη incidence of the composite of θνητότητας, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε σε ασθενείς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη (21.9%), ακολουθούμενη από τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη (19.2%) και ακολούθως από τις άλλες δυο υποομάδες (Πίνακας 1).

#### Πίνακας 1.

Καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους σε σχέση με το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών.

	ΣΔ	ΣΔ νεοδ/σθης	IGT	Φυσ/κοί μάρτυρες	p-value for trend
Θάνατος (%)	13 (8.4)	4 (7.7)	4 (3.7)	5 (2.4)	<0.001
OEM (%)	12 (7.74)	4 (7.7)	3 (2.8)	7 (3.4)	<0.001
ΣΚΑ (%)	9 (5.8)	1 (1.9)	4 (3.7)	6 (2.9)	<0.001
Επανειμάτωση (%)*	14 (9)	5 (9.6)	6 (5.6)	9 (4.4)	<0.001
Σύνολο	48 (30)	14 (26.9)	17 (15.9)	27 (13)	<0.001

Ταξινομήσαμε τους ασθενείς κάθε ομάδας με βάση τα τεταρτημόρια των επιμέρους βιοδεικτών (hs-CRP, cTnI, HOMA-IR) κατά την εισαγωγή τους και στην συνέχεια με βάση των αριθμό των αυξημένων βιοδεικτών (τέταρτο τεταρτημόριο).

Ανευρέθη ότι οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και με τους τρεις δείκτες (hs-CRP, cTnI and HOMA-IR) στο ανώτερο τεταρτημόριο ήταν 14.9% ενώ οι νεοδιαγνωσθέντες 13.1%, με IGT 7% και με φυσιολογική ρύθμιση γλυκόζης 5%.

Η συσχέτιση της cTnI ( $p < 0.001$ ) με την έκβαση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν ήταν σαφής (**Πίνακας 3**). Παρόμοια, στατιστικώς σημαντική, συσχέτιση

φαίνεται στην hs-CRP και δείκτη HOMA-IR (σύγκριση τεταρτημορίων, τέταρτου vs πρώτου) σε κάθε ομάδα (**Πίνακας 2**).

**Πίνακας 2.** Συσχέτιση των επιπέδων των δεικτών με τα καταληκτικά σημεία (τέταρτο vs πρώτο τεταρτημόριο)

	cTnI			hs-CRP			HOMA-IR		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
ΣΔ	2.09	1.232-2.864	0.0001	1.96	1.193-2.564	0.001	1.72	1.256-3.985	0.016
ΣΔ νεοδ/σθής	1.87	1.317-2.993	0.01	1.80	1.206-2.494	0.012	1.74	1.219-4.101	0.021
IGT	1.79	1.262-2.896	0.01	1.66	1.198-2.503	0.029	1.55	1.132-4.210	0.04
Φυσ/κοί μάρτυρες	1.68	1.240-2.677	0.033	1.63	1.124-2.668	0.031	1.53	1.151-4.303	0.045

Η επίδραση της hs-CRP και του δείκτη HOMA-IR είναι σημαντική για την προγνωστική δυνατότητα της cTnI. Μεταξύ hs-CRP και HOMA-I, η hs-CRP είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με την έκβαση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους όταν συνδυάζονταν με την cTnI. Η αναλογία πιθανοτήτων κινδύνου (HR) των ασθενών και με τους δύο δείκτες, cTnI και hs-CRP στο τέταρτο τεταρτημόριο συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με TnI και hs-CRP στο πρώτο τεταρτημόριο, ήταν υψηλότερος συγκριτικά με το HR των ασθενών με cTnI και HOMA-IR στα άνω τεταρτημόρια (μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, περίμετρο μέσης, τριγλυκερίδια, HDL, ολική χοληστερόλη, κάπνισμα, ιστορικό CAD, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την εισαγωγή για κάθε ομάδα ασθενών (**Πίνακας 3**). Η παρουσία των αυξημένων δεικτών (τέταρτο τεταρτημόριο) έχει

διαφορετική επίδραση στην έκβαση των επιμέρους ομάδων ασθενών. Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και οι νεοδιαγνωσθέντες και με τους τρεις δείκτες στο ανώτερο τεταρτημόριο εμφάνιζαν τριπλάσια αύξηση του καρδιαγγειακού ρίσκου για εμφάνιση καταληκτικών σημείων (3.55, 95% CI: 1.33-6.12,  $p=0.001$  και 3.04, 95%CI: 1.46 – 5.91,  $p=0.001$  αντίστοιχα) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που είχαν και τους τρεις δείκτες στο κατώτερο τεταρτημόριο. Διαπιστώσαμε επίσης ότι οι ασθενείς με IGT και με φυσιολογική γλυκόζη αίματος, είχαν σχεδόν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο (2.49, 95% CI: 1.35 – 6.12,  $p=0.001$  και 2.48, 95%CI= 1.31 – 5.94,  $p=0.001$ , αντίστοιχα) όταν και οι τρεις δείκτες ήταν στο ανώτερο τεταρτημόριο συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλούς δείκτες (κατώτερο τεταρτημόριο) (**Πίνακας 3**).

**Πίνακας 3.**

Συσχέτιση υψηλών τιμών hs-CRP, HOMA-IR και cTnI με την έκβαση κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου, για κάθε ομάδα ασθενών (τέταρτο vs πρώτο τεταρτημόριο).

	cTnI + hs-CRP			cTnI + HOMA-IR			cTnI+hs-CRP+HOMA-IR		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
ΣΔ	2.82	1.26-5.44	0.001	2.36	1.29-6.34	0.001	3.55	1.33-6.12	0.001
ΣΔ νεοδ/σθής	2.59	1.32-4.82	0.001	2.11	1.26-5.87	0.009	3.04	1.46-5.91	0.001
IGT	2.18	1.25-4.06	0.001	1.81	1.25-5.67	0.012	2.49	1.35-6.12	0.001
Φυσ/κοί μάρτυρες	2.01	1.31-4.69	0.001	1.83	1.21-5.99	0.016	2.48	1.31-5.94	0.001

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη ασθενών με ACS (STEMI), λαμβάνοντας υπόψη την ισχυρή συσχέτιση της CAD με την IR και την φλεγμονώδη διαδικασία, εξετάσαμε την προγνωστική impact του δείκτη HOMA και της CRP σε ασθενείς με STEMI-ACS. Στην μελέτη αυτή, ο συνδυασμός της τροπονίνης I με την CRP ή τον δείκτη HOMA, είχε θετική

συσχέτιση με την έκβαση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη νοσηλεία, σε ασθενείς με φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκαιμική ρύθμιση. Επιπρόσθετα, η εισαγωγή της CRP δείχνει να τροποποιεί ισχυρά την προγνωστική δυνατότητα της TnI, συγκριτικά με την εισαγωγή του δείκτη HOMA, σε όλες τις ομάδες ασθενών, ενώ η ταυτόχρονη αξιολόγηση της TnI, CRP και HOMA,

παρέχει συμπληρωματική προγνωστική πληροφορία.

Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι η TnI, η CRP και ο δείκτης HOMA παρέχουν ανεξάρτητη και incremental προγνωστική πληροφορία σε ασθενείς με STEMI. Οι ακριβείς αιτιολογικοί μηχανισμοί του ευρήματος αυτού είναι δύσκολο να ερμηνευτούν. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί πρωτίστως σαν φλεγμονώδης δείκτης κατά το παρελθόν. Ωστόσο μελέτες υποστηρίζουν ότι η CRP όχι μόνο αντανάκλα το βαθμό της υποκείμενης φλεγμονής που οδηγεί σε αθηρωσκλήρυνση, αλλά ίσως έχει έναν άμεσο ρόλο στην έναρξη των ACS, με το να προάγει την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και την επακόλουθη θρόμβωση [8]. Ο Verma και συνεργάτες έδειξαν ότι η CRP ενεργά συμμετέχει τόσο στον σχηματισμό της αθηρωματικής βλάβης όσο και στην ρήξη της πλάκας [9]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με τον αριθμό των complex στενώσεων των στεφανιαίων σε αγγειογραφία. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι ενέχεται ευθέως στην αστάθεια της αθηρωματώδους πλάκας, ενώ πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η CRP παράγεται και ενδογενώς στην αθηρωματική πλάκα [10]. Οι προαναφερθέντες μελέτες δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP αντανάκλουν μια πιο σύνθετη διαδικασία κατά τη διάρκεια της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων με πλάκες μεγαλύτερου μεγέθους, αυξημένη αγγειακή φλεγμονή και υψηλότερο επιπολασμό μυοκαρδιακής βλάβης. Η αυξημένη φλεγμονώδης κατάσταση σε ασθενείς με STEMI μπορεί να σχετίζεται με πιο εκτεταμένη αθηρωματική βλάβη και χειρότερη κλινική κατάσταση κατά την διάρκεια της εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο. Επιπλέον μπορεί να δείχνει επιρρέπεια στην ανάπτυξη συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Σαν συνέπεια τα επίπεδα της CRP μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ισχυρός δείκτης κινδύνου για άμεσες και μακροχρόνιες επιπλοκές σε ασθενείς με ACS. Αν και δεν είναι ξεκάθαρο εάν υπάρχει μια άμεση αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών, η αυξημένη CRP φαίνεται να είναι μια σημαντική συνιστώσα στην παθογένεια των ACS και στην κλινική έκβαση αυτών.

Ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA έχει συσχετισθεί με κλινική, όσο και υποκλινική, καρδιαγγειακή νόσο κατά το παρελθόν μέσω διάφορων παθογενετικών μηχανισμών [16]. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη έχει αντιαθηρωγόνες

ιδιότητες, όπως η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, σύνθεσης ινωδογόνου και μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων, όπως επίσης και αύξηση της απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο [11]. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη διαθέτει δυνητικά προαθηρωγόνες δράσεις καθώς προάγει την ευαισθησία της LDL χοληστερόλης στην οξειδωση, προάγει την απελευθέρωση του PAI-1 και της ενδοθηλίνης-1 από διάφορα κύτταρα και ενεργοποιεί τη σύνθεση connective matrix και της χοληστερόλης, καθώς και την έκφραση του LDL-υποδοχέα στο αρτηριακό τοίχωμα. Μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε, ότι η αυξημένη αθηρωσκλήρυνση που παρατηρείται σε καταστάσεις με ινσουλινοαντίσταση μπορεί να προκύπτει από το συνδυασμό της απώλειας της αντιαθηρωγόνου δράσης της ινσουλίνης και της παρουσίας αθηρωγόνου δράσης της υπερινσουλιναιμίας. Η παρούσα μελέτη προτείνει ότι πέρα από αυτά τα αποτελέσματα, η ινσουλινοαντίσταση ίσως έχει έναν επιπρόσθετο και ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο σε ασθενείς με ACS. Αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να εξηγηθεί, τουλάχιστον μερικώς, από το γεγονός ότι τα μυοκαρδιακά κύτταρα των ασθενών με ινσουλινοαντίσταση είναι επίσης ανθεκτικά στην γλυκόζη η οποία διατίθεται μέσω της δράσης της ινσουλίνης. Στο πλαίσιο του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, τέτοιοι ασθενείς είναι πιο ευάλωτοι σε ισχαιμία καθώς τα επίπεδα γλυκογόνου στο μυοκαρδιακό κύτταρα είναι χαμηλά και υπόκεινται σε γρήγορη εξάντληση, ενώ η περαιτέρω μεταφορά γλυκόζης στο μυοκύτταρο είναι μειωμένη σαν συνέπεια της αντίστασης στην γλυκόζη η οποία διατίθεται μέσω της δράσης της ινσουλίνης [12].

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν μια κλινικώς και παθοφυσιολογικώς ετερογενή ομάδα κλινικών καταστάσεων, όπως STEMI και NSTEMI. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της TnI αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς έκβασης, κυρίως σε ασθενείς με NSTEMI και σε μερικούς ασθενείς με STEMI. Ομοίως, τα επίπεδα της CRP έχει δειχθεί ότι αποτελούν μια ισχυρή παράμετρο για διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς σε όλο το φάσμα των ACS. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει τη σημασία άλλων δεικτών, όπως η ομοκυστεΐνη και τα D-dimers<sup>13</sup>. Συνδυασμοί δεικτών, όπως η TnI, CRP και BNP, έχουν προσφάτως αξιολογηθεί, κυρίως σε ασθενείς με NSTEMI [7]. Με βάση αυτούς τους δείκτες, απλά συστήματα

βαθμονόμησης έχουν δημιουργηθεί και αποδεδειγμένα προσφέρουν επιπρόσθετη πληροφορία σε σχέση με παλαιότερους δείκτες [14]. Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να εξετάσουμε την επιπρόσθετη προγνωστική αξία του δείκτη HOMA σε σχέση με την TnI και την CRP, με σκοπό μια πιο ακριβή διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς διαβητικούς ή προδιαβητικούς που πάσχουν από STEMI-ACS.

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η προγνωστική δυνατότητα της CRP είναι μεγαλύτερη συγκρινόμενη με αυτήν του δείκτη HOMA, ενώ η ταυτόχρονη αξιολόγηση της TnI, CRP και HOMA, παρέχει συμπληρωματική προγνωστική πληροφορία. Δωθέντος ότι κάθε δείκτης αντανακλά και έναν διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό στην ανάπτυξη των ACS, δεν αποτελεί έκπληξη ότι η ταυτόχρονη αξιολόγηση και των τριών δεικτών παρέχει ανεξάρτητη και συμπληρωματική προγνωστική πληροφορία. Επιπλέον, αν και δεν είναι ξεκάθαρο εάν η φλεγμονή ή η ινσουλινοαντίσταση έχουν την κύριο λόγο στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου, είναι ήδη γνωστό ότι η μία κατάσταση ενισχύει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που προκύπτει από την άλλη.

Ένας πιθανός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι η απουσία συγκεκριμένων ορίων των τιμών των υπό μελέτη βιοδεικτών που να

προσδιορίζουν ασθενείς υψηλού κινδύνου για κάθε δείκτη και ειδικά για τον δείκτη HOMA. Στην παρούσα μελέτη δεν χρησιμοποιήσαμε η τεχνική του ευγλυκαιμικού clamp, η οποία είναι η «χρυσή σταθερά» για την διερεύνηση της ινσουλινοαντίστασης, καθώς αποτελεί μια δαπανηρή μέθοδο και δύσκολα εκτελέσιμη στην καθημέρα πράξη, ειδικά σε ασθενείς με ACS. Η χρησιμοποίηση του δείκτη HOMA, από την άλλη, αποτελεί μια εύκολη μέθοδο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης, μέσω υπολογισμού από τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας. Τα αποτελέσματα με βάση το HOMA IR μοντέλο έχουν καλή συσχέτιση με αυτά που παρατηρούνται με την τεχνική του ευγλυκαιμικού clamp [15]. Η προσέγγισή μας, να χρησιμοποιήσουμε τα ανώτερα τεταρτημόρια έναντι των κατωτέρων για τους συγκεκριμένους δείκτες, παρέχει στους κλινικούς γιατρούς ισχυρή και αξιόπιστη προγνωστική πληροφορία.

Εν κατακλείδι, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προτείνουν ότι η ταυτόχρονη αξιολόγηση της τροπονίνης, της CRP και του δείκτη HOMA σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο παρέχει σημαντική προγνωστική πληροφορία σε ασθενείς με φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκαιμική ρύθμιση. Η εκτίμηση του δείκτη HOMA, ενός δείκτη ινσουλινοαντίστασης, μπορεί να συμβάλλει σε μια πιο ακριβή διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ACS.

## SUMMARY

**Background:** To evaluate the prognostic ability of TnI combined with hs-CRP and insulin resistance HOMA index as to the end points during the first year after hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with abnormal glucose regulation.

**Methods:** A total of 520 consecutive patients who were admitted to a coronary care unit were studied. Non-diabetic patients went through an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) one month after discharge and IGTs were categorized. Late (12 months) cardiovascular events (death (of cardiovascular cause), myocardial infarction, cardiac failure (clinical and echocardiographic determination) and revascularization) were the predefined study endpoints.

**Results:** Diabetes was previously diagnosed (Group A) in 133 (29,7%) patients, newly diagnosed (Group B) in 43 (9,6%) patients, an IGT (Group C) was observed in 91 (20,3%) patients while 181 (40,4%) were patients with normal glucose regulation (Group D). The incidence of one-year complications was 22.6%, 16.3%, 12.1% and 11.6% in groups A, B, C and D respectively ( $p=0.022$ ). Between hs-CRP and HOMA, hs-CRP had the strongest association with the one-year outcome, since HR of patients with both TnI and hs-CRP in the top quartile was 2.85 (95%CI: 1.28-5.41), 2.62 (95%CI: 1.34-4.81), 2.18 (95%CI: 1.30-3.96) and 2.05 (95%CI: 1.41-4.66) compared with those with TnI and hs-CRP in the bottom quartile. Patients' HR with TnI and HOMA in the top quartile was 2.59 (95%CI: 1.33-6.31), 2.36 (95%CI: 1.29-5.99), 1.84 (95%CI: 1.31-6.44) and 1.92(95%CI: 1.23-6.13) compared with those in the bottom quartile for A, B, C, D Group respectively. Individuals with all these three biomarkers in the top quartile had a HR 3.56 (95%CI: 1.49-6.36), 3.02 (95%CI: 1.55-5.98,) 2.48 (95%CI: 1.38-6.44), and 2.49 (95%CI: 1.32-6.16) compared with those with all these biomarkers in the bottom quartile for A, B, C and D Group respectively.

**Conclusions:** Based on the present data the prognostic ability of hs-CRP, compared to HOMA, is greater while the simultaneous assessment of cTnI, hs-CRP and HOMA index, provides complementary prognostic information.

**Keywords:** STEMI, hs-CRP, HOMA index, diabetes mellitus, IGT, outcome.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S et al. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabetic patients. *Clin Cardiol*. 2000 ;23(3):160-4
3. Otten R, Kline-Rogers E, Meier D et al. Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005; 91: 1466-1468.
4. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1342-1349.
5. Sabatine M, Morrow D, de Lemos J et al. Multimarker approach to risk stratification in Non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763.
6. Report of the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation. Geneva, Department of Non-communicable Disease Surveillance; 1999.
7. Lip GY, Blann AD. Thrombogenesis, atherogenesis and angiogenesis in vascular disease: a new 'vascular triad'. *Ann Med* 2004;36: 119-25
8. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
9. Verma S, Li SH, Badiwala MV et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
10. Kosuge M, Ebina T, Hibi K et al. Value of serial C-reactive protein measurements in Non ST-segment elevation. *Clin Cardiol* 2008; 31,9: 437-442.
11. Trovati M, Anfossi G, Cavalot F et al. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents: studies in vitro and in vivo. *Diabetes* 1988; 37: 780-786.
12. Stubbs PJ, Alagband-Zadeh J, Laycock JF et al. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Heart* 1999; 82: 443-447.
13. Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS et al. The impact of circulating total homocysteine levels on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2008 ;124(3):312-8
14. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007; 262 (6):651-658.
15. Bonora E, Targger G, Alberiche M et al. Homeostasis model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.