

Душан Миљковић

Дом здравља Варварин, Србија

Удаљени морталитет болесника са дијабетес мелитусом тип 2 после преболелог акутног инфаркта миокарда

Кључне речи:

дијабетес мелитус,
инфаркт миокарда,
морталитет.

Сажетак

Увод. Инфаркт миокарда је најчешћи узрок смрти код болесника са дијабетесом и већина студија је показала да дијабетичари имају двоструко већи ризик умирања од инфаркта у поређењу са недијабетичарима.

Циљ рада. Испитати удаљени морталитет болесника са преболелим акутним инфарктом миокарда у популацији болесника са дијабетес мелитусом и упоредити са морталитетом болесника са преболелим инфарктом без дијабетеса.

Метод. Испитивањем је обухваћено 135 болесника са преболелим инфарктом миокарда, просечне старости $55,4 \pm 9,6$ година - 51 (37,8%) болесник са дијабетес мелитусом тип 2 и 84 (62,2%) болесника без дијабетеса, као контролна група. Код свих болесника је урађено комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање, катетеризација срца са селективном коронарографијом, а код већине болесника и реваскуларизација миокарда аортокоронарним бајпасом или перкутаном коронарном интервенцијом. Почетак праћења болесника је био датум акутног инфаркта миокарда. Испитивањем су обухваћени само болесници после најмање месец дана од акутног инфаркта. Сви испитаници, са дијабетесом и без дијабетеса, праћени су просечно 84 месеца, односно 7 година.

Резултати. Просечна старост болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда је $57,1 \pm 8,7$ година, а болесника са инфарктом без дијабетеса $54,5 \pm 9,6$ година ($t=1,62$; $p>0,05$). Међу болесницима са дијабетесом било је 14 (27,5%) жена и 37 (72,5%) мушкараца, а код недијабетичара 15 (17,9%) жена и 69 (82,1%) мушкараца ($\chi^2=1,66$; $p>0,05$). У периоду праћења умрло је 15 (29,4%) болесника са дијабетесом и 7 (8,3%) без дијабетеса. Морталитет болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда био је значајно већи од морталитета болесника са инфарктом без дијабетеса ($\chi^2=11,2$; $p<0,01$). Просечни годишњи морталитет болесника са дијабетесом био је 4,2%, а болесника без дијабетеса 1,2% годишње или 3,5 пута мањи. Морталитет жена са дијабетесом био је 2 (14,3%), а мушкараца са дијабетесом 13 (35,1%) ($\chi^2=3,15$; $p>0,05$). Од 27 болесника лечених инсулином умрло је 5 (18,5%), а од 24 болесника на оралној терапији - 10 (41,7%). Није било значајне разлике у морталитету болесника са дијабетесом лечених инсулином или оралним антидијабетицима ($\chi^2=3,61$; $p>0,05$).

Закључак. Болесници са дијабетесом имају значајно већи морталитет после инфаркта миокарда од болесника са инфарктом без дијабетеса, што указује да је дијабетес мелитус значајан и независан предиктор, односно предсказивач повећаног морталитета ових болесника. Лечење инсулином повољно утиче на дугорочно преживљавање болесника са дијабетесом после инфаркта миокарда.

Увод

Инфаркт миокарда је најчешћи узрок смрти код болесника са дијабетесом и већина студија је показала да дијабетичари имају двоструко већи ризик умирања од инфаркта у поређењу са недијабетичарима. Механизам *дијабетесног фактора* повећаног морталитета од инфаркта дијабетичара је нејасан и независан од најчешћих клиничких коморбидитета, укључујући обим миокардног оштећења, дисфункцију леве коморе или проходност коронарних артерија након реперфузије¹.

Клиничке студије показују да дијабетес мелитус повећава осетљивост миокарда на исхемична/реперфузиона оштећења, а епидемиолошке студије потврђују да је ниво глукозе јак и независан предиктор дугорочног морталитета ових болесника^{2,3}.

Показано је да болесници са дијабетесом имају повећану стопу смртности од инфаркта миокарда у односу на недијабетичаре⁴, као последицу дифузне и обимније коронарне атеросклерозе, дисфункције леве коморе и могуће дијабетесне кардиомиопатије, поремећене равнотеже аутономног нервног система и аутономне неуропатије, повећане склоности тромбозама и оштећења фибринолитичке функције².

Фрамингамска студија је током 20 година праћења показала да болесници са дијабетесом имају не само већу смртност, него и већу учесталост реинфаркта миокарда и срчане инсуфицијенције у акутном и постинфарктном периоду⁵.

Студија *MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)* је показала да мушкарци са дијабетесом имају три пута већи ризик апсолутне кардиоваскуларне смртности од мушкараца без дијабетеса⁶.

И друге студије су показале да постоји повећан кардиоваскуларни ризик и морталитет у дијабетичара^{7,8}. Пре појаве тромболитичке терапије петогодишњи морталитет болесника са инфарктом миокарда и дијабетесом је био 55%, а болесника са инфарктом, недијабетичара 30%⁸. Новија испитивања су показала да је десетогодишњи морталитет болесника са преболелим инфарктом и дијабетесом 44%, а недијабетичара 35%⁹.

Циљ рада

Циљ рада је био да се испита удаљени морталитет болесника са преболелим акутним инфарктом миокарда у популацији болесника са дијабетес мелитусом и упореди са морталитетом болесника са преболелим инфарктом без дијабетеса.

Метод

Испитивањем је обухваћено 135 болесника са преболелим инфарктом миокарда, просечне старости 55,4±9,6 година, од којих 51 (37,8%) болесник са дијабетес мелитусом тип 2 и 84 (62,2%) болесника без дијабетеса, као контролна група, који су се у периоду од 1. јануара 2002. до 1. децембра 2012. године лечили на Интерном одељењу Здравственог центра Крушевац, и који су, у овом периоду, редовно контролисани и праћени од стране кардиолога у интернистичко-кардиолошкој амбуланти Дома здравља Варварин. Код свих болесника примењено је проспективно испитивање, клинички преглед, стална електрокардиографска контрола, лабораторијска, рендгенска и ехокардиографска дијагностика и селективна коронарографија.

Свим болесницима са дијабетесом и без дијабетеса је узета детаљна анамнеза, обављен клинички и лабораторијски преглед, анализирана комплетна медицинска документација и њихове клиничке и електрокардиографске карактеристике.

Комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање, катетеризација срца са селективном коронарографијом и реваскуларизација миокарда аортокоронарним бајпасом (*CABG*) или перкутаном коронарном интервенцијом (*PCI*), обављени су у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије и Институту Дедиње у Београду, у највећем броју случајева, а само у мањем броју у Клиничким центрима Ниш и Крагујевац.

Праћене су њихове клиничке, ангиографске и ехокардиографске карактеристике, као и учесталост фактора ризика за настанак коронарне болести (артеријска хипертензија, ниво серумских липида, пушење дувана, гојазност, хередитет) и укупни и једногодишњи морталитет.

Почетак праћења болесника је био датум акутног инфаркта миокарда. Испитивањем су обухваћени само болесници после најмање месец дана од акутног инфаркта.

Сви испитаници са дијабетесом и без дијабетеса праћени су просечно 84 месеца, односно 7 година.

У статистичкој анализи података коришћени су дескриптивни и аналитички методи. Од дескриптивних метода коришћени су средња вредност (СВ) и стандардна девијација (СД), а од аналитичких статистичких метода - Студентов *t*-тест и χ^2 -тест. Добијени резултати приказани су табеларно.

Резултати

Просечна старост болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда је 57,1±8,7 година, а болесника са инфарктом без дијабетеса 54,5±9,6 година ($t=1,62$; $p>0,05$). Међу болесницима са дијабетесом било је 14 (27,5%) жена и 37 (72,5%) мушкараца, а код недијабетичара 15 (17,9%) жена и 69 (82,1%) мушкараца ($\chi^2=1,66$; $p>0,05$).

У периоду праћења умрло је 15 (29,4%) болесника са дијабетесом и 7 (8,3%) болесника без дијабетеса. Морталитет болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда био је значајно већи од морталитета болесника са инфарктом без дијабетеса ($\chi^2=11,2$; $p<0,01$), (Табела 1).

Табела 1. Морталитет болесника са инфарктом миокарда са и без дијабетес мелитуса у седмогодишњем периоду праћења

	Дијабетичари са инфарктом (N=51)		Недијабетичари са инфарктом (N=84)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Умрли	15	29,4	7	8,3	11,2	<0.01
Живи	36	30,6	77			
Укупно	51	100,0	84	100,0		

Просечни годишњи морталитет болесника са дијабетесом био је 4,2%, а болесника без дијабетеса 1,2% годишње или 3,5 пута мањи.

Морталитет жена са дијабетесом био је 2 (14,3%), а мушкараца са дијабетесом 13 (35,1%) или 2,5 пута мањи, али то статистички није значајно ($\chi^2=3,15$; $p>0,05$), (Табела 2).

Табела 2. Морталитет болесника са инфарктом миокарда и дијабетес мелитусом жена и мушкараца у седмогодишњем периоду праћења

	Дијабетичари са инфарктом-мушкараци (N=37)		Дијабетичари са инфарктом-жене (N=14)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Умрли	13	35,1	2	14,3	3,16	>0,05
Живи	24	64,9	12	85,7		
Укупно	37	100,0	14	100,0		

Од укупно 51 болесника са дијабетесом, инсулином је лечено 27 (52,9%) а оралном терапијом 24 (47,1%).

Од 27 болесника лечених инсулином, умрло је 5 (18,5%), а од 24 болесника на оралној терапији 10 (41,7%). Није било значајне разлике у морталитету болесника са дијабетесом, лечених инсулином или оралним антидијабетицима, мада је морталитет болесника лечених инсулином био 2,3 пута мањи ($\chi^2=3,61$; $p>0,05$).

Просечна вредност ејекционе фракције (ЕФ) леве коморе болесника са дијабетесом је 47,3±10,3%, а недијабетичара 51,7±8,8% ($t=2,44$; $p<0,05$). Просечна вредност ЕФ болесника са дијабетесом, живих, је 51,8±9,6%, а умрлих 36,3±4,9%. Болесници са дијабетесом који су умрли, имали су статистички значајно мању ЕФ ($t=5,85$; $p<0,05$).

Укупна учесталост реинфаркта миокарда је 19 (37,3%) код болесника са дијабетесом и 16 (19,0%) код болесника без дијабетеса. Дијабетичари су имали значајно већи број реинфаркта од недијабетичара ($\chi^2=5,38$; $p<0,05$), (Табела 3).

Табела 3. Неке клиничке карактеристике и начини лечења болесника са инфарктом миокарда са дијабетесом и без дијабетеса

Клиничке карактеристике и начини лечења	Са инфарктом и дијабетесом (N=51)		Са инфарктом без дијабетеса (N=84)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Мушкараци	37	26,4	69	82,1	1,7	<0,05
Жене	14	27,4	15	17,9		
Реинфаркт миокарда	19	37,3	16	19,0	5,4	>0,05
Поремећаји ритма и спровођења	14	27,5	18	9,5	7,7	>0,01
САВГ	30	58,8	20	23,8	16,1	>0,01
PCI - стент	11	21,6	50	59,5	27,8	>0,01
Медикаментно	10	19,6	14	16,7	0,2	>0,05

Са поремећајима ритма и спровођења било је 14 (27,5%) болесника са дијабетесом и 8 (9,5%) болесника без дијабетеса. Поремећаји ритма и спровођења су били значајно чешћи у дијабетичара ($\chi^2=7,68$; $p<0,01$).

Предњи инфаркт миокарда је имало 25 (49,0%) болесника са дијабетесом и 37 (44,0%) без дијабетеса ($p>0,05$), предње-доњи 7 (13,7%) са дијабетесом и 9 (10,7%) без дијабетеса ($p>0,05$) и доњи-задњи инфаркт миокарда 19 (37,3%) болесника са дијабетесом и 38 (45,3%) без дијабетеса ($p>0,05$), (Табела 4).

Табела 4. Учесталост појединих локализација инфаркта миокарда код болесника са дијабетесом тип 2 и недијабетичара

Локализација инфаркта миокарда	Дијабетичари (Н=51)		Недијабетичари (Н=84)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Предњи	25	49,0	37	44,0	0,31	> 0,05
Предњи-доњи	7	13,7	9	10,7	0,26	> 0,05
Доњи	19	37,3	38	45,3	0,84	> 0,05
Укупно	51	100,0	84	100,0	-	-

Болесници са дијабетесом и инфарктом су имали значајно чешће тросудовну коронарну болест - 32 (62,8%), у односу на болеснике са инфарктом без дијабетеса - 26 (30,9%) ($\chi^2=14,24$; $p<0,01$), а болесници без дијабетеса значајно чешће једносудовну болест - 31 (36,9%), у односу на болеснике са дијабетесом - 5 (9,8%) ($\chi^2=20,16$; $p<0,01$). Није било значајне разлике између болесника са и без дијабетеса у учесталости двосудовне болести ($\chi^2=0,25$; $p>0,05$) и са нормалним налазом на коронарним артеријама ($\chi^2=0,06$; $p>0,05$), (Табела 5).

Табела 5. Учесталост једносудовне, двосудовне и тросудовне коронарне болести у болесника са инфарктом миокарда са и без дијабетес мелитуса

Коронарна болест	Дијабетичари (Н=51)		Недијабетичари (Н=84)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Једносудовна	5	9,8	31	36,9	20,1	> 0,01
Двосудовна	12	23,5	23	27,4	0,2	< 0,05
Тросудовна	32	62,8	26	30,9	14,2	>0,01
Без значајне стенозе коронарних артерија	2	3,9	4	4,8	0,1	< 0,05
Укупно	51	100,0	84	100,0	-	-

Од појединачних коронарних артерија, болесници са дијабетесом су имали значајно чешће стенозу предње десцендентне гране леве коронарне артерије (LAD) код 42 (82,3%) болесника, у односу на болеснике без дијабетеса код 54 (64,3%) ($\chi^2=6,15$; $p<0,05$) и стенозу десне коронарне артерије (RCA) код 42 (82,3%) болесника, у односу на 51 (60,7%) болесника без дијабетеса ($\chi^2=8,72$; $p<0,01$). Није било значајне разлике у учесталости стенозе циркумфлексне артерије (RCx) ($\chi^2=2,15$; $p>0,05$) и главног

стабла леве коронарне артерије (LMCA) ($\chi^2=0,79$; $p>0,05$) између болесника са и без дијабетеса (Табела 6).

Табела 6. Ангиографске карактеристике и значајне стенозе коронарних артерија болесника са инфарктом миокарда са дијабетесом и без дијабетеса

Коронарни судови	Са инфарктом и дијабетесом (Н=51)		Са инфарктом без дијабетеса (Н=84)		χ^2	p
	Број	%	Број	%		
Предња десцендентна артерија (LAD)	42	82,3	54	64,3	6,1	<0,05
Циркумфлексна артерија (RCx)	32	62,7	42	50,0	2,1	>0,05
Десна коронарна артерија (RCA)	42	82,3	51	60,7	8,7	<0,01
Главно стабло леве коронарне артерије (LM)	6	11,7	6	7,1	0,8	>0,05
Без стенозе	2	3,9	4	4,7	0,1	>0,05
Проксимална стеноза предње десцендентне артерије (LAD)	23	45,1	22	26,2	5,1	<0,05

Болесници са дијабетесом су значајно чешће лечени са CABG, 30 (58,8%) болесника, у односу на 20 (23,8%) болесника без дијабетеса ($\chi^2=16,1$; $p<0,01$); болесници без дијабетеса су значајно чешће лечени са PCI, 50 (59,5%) болесника, у односу на 11 (21,6%) болесника са дијабетесом ($\chi^2=23,7$; $p<0,01$). Медикаментно је лечено 10 (19,6%) болесника са дијабетесом и 14 (16,7%) недијабетичара. Није било значајне разлике у лечењу болесника медикаментном терапијом, дијабетичара и недијабетичара ($\chi^2=0,18$; $p>0,05$), (Табела 3).

Од фактора ризика, код болесника са дијабетесом нађена је артеријска хипертензија код 44 (86,3%), хиперлипидемија код 45 (88,2%), пушење у 25 (49,0%), хередитет у 21 (41,2%) и гојазност код 25 (49,0%). Код болесника без дијабетеса нађена је хипертензија код 57 (67,8%), хиперлипидемија код 65 (77,4%), пушење код 61 (72,6%), хередитет код 32 (38,1%) и гојазност код 14 (17,9%), (Табела 7).

Табела 7. Учесталост фактора ризика за настанак коронарне болести код болесника са инфарктом миокарда са дијабетесом и без дијабетеса

Коронарни судови	Са инфарктом и дијабетесом (Н=51)		Са инфарктом без дијабетеса (Н=84)		χ^2	P
	Број	%	Број	%		
Артеријска хипертензија	44	86,3	57	67,8	7,5	<0,01
Хиперлипидемија	45	88,2	65	77,4	3,0	>0,05
Пушење	25	49,0	61	72,6	7,7	<0,01
Гојазност	25	49,0	15	17,9	15,6	<0,01
Херeditет	21	41,2	32	38,1	0,1	>0,05

Дијабетичари су имали значајно чешће хипертензију ($\chi^2=7,52$; $p<0,01$) и били су гојазнији ($\chi^2=15,60$; $p<0,01$), а недијабетичари значајно већу учесталост пушења ($\chi^2=7,75$; $p<0,01$). Није било значајне разлике у учесталости хиперлипидемија ($\chi^2=3,05$; $p>0,05$) и херeditета ($\chi^2=0,13$; $p>0,05$).

Дискусија

Бројне студије су показале да болесници са дијабетесом и преболелим инфарктом миокарда имају повећану стопу смртности у поређењу са недијабетичарима^{2,4,10,11}, што је потврдило и наше испитивање. Показано је⁷ да дијабетес повећава ризик смртности, после инфаркта, са 1,17 до 30 дана праћења на 1,74 после 4 до 6 година и на 2,41 после 7 до 9 година праћења.

Морталитет наших болесника са дијабетесом и инфарктом био је значајно већи од морталитета болесника без дијабетеса, али је седмогодишњи морталитет и дијабетичара и недијабетичара био нижи од морталитета нађених у другим студијама¹³. Такође је и просечан једногодишњи морталитет болесника са дијабетесом био само нешто изнад општег морталитета популације истог старосног доба овог подручја (3,3%), а морталитет болесника без дијабетеса знатно нижи од морталитета исте популације.

Gustafson и сарадници¹³ налазе да је седмогодишња смртност болесника са дијабетесом 62%-79%, а недијабетичара 46%. *Brener* и сарадници¹⁴, после трогодишњег праћења, налазе већи морталитет код болесника са дијабетесом (11,0%), у односу на недијабетичаре (5,4%), са једногодишњим морталитетом дијабетичара 3,7% и недијабетичара 1,8%, што је у сагласности са нашим налазима.

Већи морталитет од морталитета наших болесника налазе *Stranders* и сарадници¹⁵, који у току праћења болесника са инфарктом и дијабетесом, просечно 4,1 годину, налазе морталитет од 43,1%, а без дијабетеса 28,2%; *Mukamal* и сарадници¹⁶, у току 3,7 година праћења, код 29% болесника са дијабетесом и код 13% недијабетичара; *Jonas* у сарадници¹⁷ после једне године праћења у 22,9%-27,3% болесника са дијабетесом и код 11,9% недијабетичара и *Koek* и сарадници¹⁸, у петогодишњем периоду, у 53,3%-58,3% дијабетичара и код 30,5%-41,9% недијабетичара.

Мултиваријантна анализа је показала да је релативни ризик кардиоваскуларног морталитета мушкараца са дијабетесом, у односу на мушкараце без дијабетеса или претходног инфаркта миокарда, 3,8 за болеснике само са дијабетесом, 7,9 за болеснике само са инфарктом миокарда и 13,4 за болеснике са дијабетесом и инфарктом⁸.

Морталитет болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда је после две године 19%, после четири године 25%, после шест година 32%, после осам година 60%. Морталитет недијабетичара са инфарктом је после две године 12%, после четири године 17%, после шест година 21% и после осам година 29%¹⁰.

Дијабетес повећава оксидативни стрес и удвостручује ризик смртности после инфаркта, али су механизми који повећавају смртност недовољно познати^{1,14}. Нежељени утицаји дијабетеса на прогнозу инфаркта не могу се искључиво објаснити само повећаном миокардном вулнерабилношћу услед оштећења исхемијом и хроничном хипергликемијом. Нађено је да активација једне митохондријалне калцијум калмодулин протеин киназе доприноси повећању изненадне смрти код дијабетичара после инфаркта миокарда, а неке студије су показале да дијабетичари имају генетску предиспозицију за повећани кардиоваскуларни морталитет^{1,4}.

Већи морталитет болесника са дијабетесом може бити последица, бар једним делом, брже прогресије коронарне болести и срчане инсуфицијенције због утицаја дијабетеса на процесе тромбогенезе и атеросклерозе⁹. Инфаркт миокарда код дијабетичара обично захвата већу површину миокарда, која је за 30%-70% већа него у недијабетичара, чешће је праћен срчаном инсуфицијенцијом, кардиогеним шоком, аритмијама и рекурентним епизодама поновног инфаркта, у односу на недијабетичаре³. Хипергликемија доводи до оштећења ендотела стварајући услове за вазоконстрикцију, експресију вазоактивних молекула и олакшану активацију коагулације¹⁹. Миопатске промене, недовољна колатерална циркулација и абнормална микроциркулација су, такође, могућа објашњења лоше прогнозе после инфаркта миокарда у болесника са дијабетесом³.

Наши резултати су показали да су узроци повећаног морталитета болесника са инфарктом миокарда и дијабетесом, у односу на недијабетичаре, последица значајно веће учесталости вишесудовне коронарне болести, стенозе *LAD*, веће учесталости поремећаја ритма и спровођења, предње локализације инфаркта и ниже ејекционе фракције леве коморе. Међутим, неке студије су показале да је дијабетес био независни фактор ризика десетогодишње смртности, после инфаркта миокарда, само у болесника са једносудовном али не и у болесника са вишесудовном болешћу, као и да ефекат дијабетеса није био значајно модификован старешћу болесника, начином лечења или трајањем дијабетеса^{10,16}.

Испитивање је показало да наши болесници, са и без дијабетеса, који су преболели инфаркт миокарда имају значајно нижи морталитет од налаза других студија, што сматрамо, бар једним делом, последицом лечења ових болесника у високом проценту са *CABG* или *PCI*.

Студија *CASS (Coronary Artery Surgery Study)* је показала да лечење са *CABG* код старијих особа са дијабетесом доводи до редукције морталитета за 44%²⁰. Студија деветогодишњег морталитета, болесника са дијабетесом и *CABG*, показала је морталитет у 35,9% а недијабетесних у 17,9%, што је у сагласности са нашим налазима²¹. Студија *BARF² (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)* је такође показала да је морталитет болесника са дијабетесом и вишесудовном болешћу, после шест година праћења, лечених са *CABG* 19,1%, сличан морталитету наших болесника.

Да лечење са *CABG* и *PCI* побољшава прогнозу ових болесника индиректно показују налази *Murcia* и сарадника⁹, према којима је укупни морталитет код болесника са дијабетесом 31,4%, а код болесника без дијабетеса 17,2%, у току 3,5 године праћења, што је значајно већи морталитет од морталитета наших болесника.

Сматрамо да је већи морталитет првенствено последица лечења мањег броја болесника са *CABG* и *PCI* у односу на број наших болесника. *Malmberg* и сарадници² такође запажају значајно већи морталитет од нашег, али и значајно мање лечења болесника са *CABG* (9,5%-12,1%) и *PCI* (6,9%-8,9%).

Timmer и сарадници налазе да је 27% морталитет болесника са дијабетесом и ејекционом фракцијом леве коморе мањом од 40%, а код недијабетичара 13%, у току 7,5 година праћења, што је у сагласности са морталитетом наших болесника. Овакав нижи морталитет последица је лечења у високом проценту стрептокиназом и примарном *PCI*, које је примењено у 54% болесника са дијабетесом и код 48% болесника без дијабетеса²³.

Показано је и у другим студијама да је успешнији начин лечења и употреба нових лекова, временом, условио пад морталитета болесника са инфарктом, тако

да је морталитет дијабетичара у Холандији од 53% у 1989. смањен на 39% у 2008. години²⁴. То потврђују и резултати добијени лечењем клопидогрелом, који смањује морталитет болесника са инфарктом и дијабетесом²⁵.

Један од могућих разлога нижег морталитета наших болесника у односу на друге студије јесте релативно мали број праћених болесника, што је истовремено и ограничавајући фактор валидне евалуације нашег испитивања, будући да је у неким студијама, са малим узорком болесника, показано да дијабетес није био независан фактор ризика повећане смртности после инфаркта миокарда^{9,26}. Такође, један од разлога постојања значајних разлика у морталитету наших болесника и морталитета других студија је у начину праћења болесника, што треба имати у виду при правилној евалуацији морталитета ових болесника. Поједине студије приказују морталитет и праћење болесника од првог дана после инфаркта миокарда, а друге после преживљавања једног месеца од инфаркта, као што је случај у нашем испитивању, што има за последицу драстичне разлике у морталитету. *Miettinen* и сарадници²⁷ налазе да је једногодишњи морталитет болесника праћених од првог дана акутног инфаркта био 36,9% код жена и 44,2% код мушкараца. Међутим, једногодишњи морталитет болесника који су преживели 28 дана од почетка акутног инфаркта и од тада праћени је 10,7% код жена и 9,6% код мушкараца.

Наши болесници са дијабетесом нису имали значајне разлике у појединачним локализацијама инфаркта у односу на болеснике без дијабетеса, али су зато имали значајно чешће тросудовну коронарну болест и већу учесталост укупног броја реинфаркта миокарда. Ово је у сагласности са студијом *GUSTO IIb*²⁸, која је показала да је учесталост вишесудовне коронарне болести код болесника са дијабетесом већа него код недијабетичара, са мањом ЕФ леве коморе, већом учесталешћу поновног инфаркта миокарда и већом смртношћу. И друга студија је показала да је учесталост реинфаркта миокарда висока, 29% у деветогодишњем периоду код болесника са дијабетесом и 18,5% код болесника без дијабетеса, што је у корелацији са нашим налазима²¹.

Резултати нашег испитивања су показали да мушкарци са дијабетесом имају приближно 2,5 пута већи морталитет од жена са дијабетесом, мада су неке раније студије показале да је морталитет жена већи од морталитета мушкараца¹⁷. Нађено је да је десетогодишњи морталитет жена са дијабетесом после инфаркта миокарда 60%, а мушкараца 50%²⁹. Студија *FINMONIKA* је, међутим, показала да мушкарци са дијабетесом имају већи укупни морталитет од жена са дијабетесом, што је у сагласности са нашим налазима²⁷.

Наше испитивање је показало да болесници са дијабетесом имају бољу прогнозу ако су лечени

инсулином у односу на лечење оралним антидијабетичима и ако већина студија налази да је морталитет болесника лечених инсулином већи. *Murcia* и сарадници су показали да дијабетичари са преболелим инфарктом миокарда и дисфункцијом леве коморе, лечених инсулином, имају већи ризик смртности, као и да је инсулинска терапија значајан предиктор укупног морталитета, а употреба инсулина маркер повећаног ризика, који се креће у распону од 35% до 78%⁹. Испитивања су показала да је кумулативни ризик укупног морталитета, у петогодишњем периоду, био за болеснике са инфарктом миокарда лечених инсулином 55%, без инсулина 35% и болеснике са инфарктом миокарда, недијабетичаре 25%⁹. *Murcia* и сарадници⁹ налазе да је морталитет болесника лечених инсулином 41,1% а оралним хипогликемичима 26,2%, а *Gustafson* и сарадници¹³ да је седмогодишња смртност болесника лечених инсулином 79%, оралним хипогликемичима 73% и дијетом 62%.

Терапија инсулином је повољно утицала на дугорочни морталитет наших болесника са инфарктом миокарда мада је лечење инсулином означено као маркер дужег трајања и тежег дијабетеса. Дуже трајање дијабетеса је у неким студијама показивало лошију прогнозу и већи морталитет болесника, посебно мушкараца, у односу на болеснике са краћим трајањем дијабетеса^{8,30,31}, али неке студије нису нашле везу између дужине трајања дијабетеса и већег морталитета¹⁶.

Повољан ефекат инсулинске терапије на преживљавање показан је и у студији *Malmberga* и сарадника²⁹, који током праћења просечно 3,4 године налазе смртност у 33% болесника на интензивној инсулинској терапији и 44% лечених конвенционалном антидијабетском терапијом, а *Kapura* и сарадници¹¹ налазе смањење смртности код болесника на инсулинској терапији за 11% у току једне године. Актуаријална крива морталитета показује да је петогодишњи морталитет болесника са преболелим инфарктом миокарда и дијабетесом на интензивној инсулинској терапији 42%, а болесника са инфарктом без инсулина 58%³².

Студија *DIGAMI 2* не подржава налазе да акутно уведени инсулин и дуготрајно лечење инсулином побољшава преживљавање болесника са дијабетесом тип 2, после инфаркта миокарда, у поређењу са конвенционалном контролом гликемије². Неке студије налазе да болесници лечени инсулином или оралним хипогликемичима имају исти морталитет, а неке да лечење инсулином није повезано са повећаном смртношћу, док је лечење метформином у вези са нижом стопом морталитета^{13,33}. Недавно је у клиничким испитивањима интензивна гликемијска контрола успела да смањи учесталост кардиоваскуларних догађаја као и стопе смртности у болесника са дијабетесом³.

Наши болесници са дијабетесом имали су значајно већу учесталост хипертензије и били гојазнији од недијабетичара, а недијабетичари су значајно чешће пушили. Слично нашим резултатима, *Timmer* и сарадници²³ такође налазе да болесници са дијабетесом имају чешће хипертензију, мање пуше и чешће имају вишесудовну болест (73%) од недијабетичара (54%). Већу учесталост вишесудовне болести (53%) у болесника са дијабетесом, у односу на недијабетичаре (34%), налазе и *Ishihara*¹⁰ и *Gasior*³⁴ (76,4%), а *Murcia*⁹ и *Gasior*³⁴ да дијабетичари имају већу учесталост хипертензије, гојазнији су и имају мању ЕФ, што је у сагласности са нашим налазима.

Cubbon и сарадници³ налазе да није било значајне разлике у учесталости фактора ризика између дијабетичара и недијабетичара, али да је учесталост хипертензије 57,1% vs 39,9%, хиперлипидемије 50,8% vs 29,1% и пушења 36,2% vs 33,1% била већа у дијабетичара.

Наши резултати су показали високу учесталост хиперлипидемије у болесника са дијабетесом, која је била значајно већа у односу на налазе у другим студијама³. Хипергликемија индиректно повећава кардиоваскуларни ризик повећавајући вредности триглицерида, укупног холестерола и *LDL* холестерола, убрзавајући оксидацију и гликацију липопротеина, што их чини штетнијим по организам - атерогенијим¹⁹.

Дијабетес мелитус није утицао на значајну разлику у локализацији инфаркта миокарда мада је учесталост предњег инфаркта био већи код дијабетичара, што налазе и *Timmer* и сарадници²³, који предњи инфаркт региструју код 43% дијабетичара и 37% код недијабетичара, као и студија *Jonas*-а и сарадника¹⁷, која налази предњи инфаркт у 45,7%-46,5% болесника са дијабетесом и 44,2% болесника са инфарктом без дијабетеса.

Закључак

Морталитет болесника са дијабетес мелитусом и инфарктом миокарда, у седмогодишњем периоду праћења је 29,4%, а болесника са инфарктом, без дијабетеса 8,3%.

Просечан годишњи морталитет болесника са дијабетесом и инфарктом је 4,2%, а болесника са инфарктом без дијабетеса 1,2%.

Болесници са дијабетесом имају значајно већи морталитет, после инфаркта миокарда, од болесника са инфарктом, без дијабетеса, што указује да је дијабетес мелитус значајан и независни предиктор повећаног морталитета ових болесника.

Не постоји значајна разлика у морталитету болесника са инфарктом миокарда и дијабетесом лечених инсулином или оралним антидијабетичима.

Годишњи морталитет болесника са дијабетесом и инфарктом који је у нивоу морталитета средњег до високог

ризика и не разликује се значајно од морталитета опште популације исте старосне доби овог подручја, и висока учесталост лечења ових болесника реваскуларизацијом миокарда, показује да хируршка реваскуларизација и перкутана коронарна интервенција повољно утичу на дугорочно преживљавање и морталитет ових болесника.

Не постоји значајна разлика у морталитету између мушкараца и жена са дијабетесом и инфарктом.

Болесници са дијабетесом имају значајно већу учесталост тросудовне коронарне болести, стенозу предње *LAD*, проксималну стенозу *LAD* и стенозу *RCA*, значајно већу учесталост поремећаја ритма и спровођења, већу учесталост поновног инфаркта миокарда и значајно мању ЕФ леве коморе од болесника без дијабетеса, што указује на неке од могућих узрока повећаног морталитета ових болесника у односу на болеснике без дијабетеса.

Dušan Miljković

Health Center Varvarin, Serbia

Long-term mortality in patients with diabetes mellitus type 2 after acute myocardial infarction

Key words:
 diabetes mellitus,
 myocardial infarction,
 mortality.

Abstract

Introduction. Myocardial infarction is the most common cause of death in patients with diabetes, and several studies have shown that people with diabetes have twice the risk of dying from a heart attack compared to non diabetics.

Objective. The aim of this study was to determine the mortality of patients that have survived acute myocardial infarction, in population of patients with diabetes mellitus and without diabetes.

Method. The study included 135 patients recovered from myocardial infarction, of whom 51 (37.8%) had type 2 diabetes mellitus, and 84 (62.2%) were without diabetes, mean age 55,4±9,6 years. All patients underwent a complete cardiac and hemodynamic testing, cardiac catheterization with selective coronary angiography, and in most patients the aortocoronary bypass revascularization or percutaneous coronary intervention. Start of follow-up was the date of acute myocardial infarction. The study included only patients who survived at least one month after acute myocardial infarction. All patients with diabetes and without diabetes were monitored for an average of 84 months, i.e. 7 years.

Results. The average age of patients with diabetes and myocardial infarction was 57.1±8.7 years, and of patients with myocardial infarction without diabetes 54.5 ± 9.6 years (t=1.62; p>0.05). Among patients with diabetes 14 (27.5%) were women and 37 (72.5%) were men, and in non-diabetics 15 (17.9%) were women and 69 (82.1%) were men ($\chi^2=1.66$; p>0.05). In the follow-up period died 15 (29.4%) patients with diabetes, and 7 (8.3%) patients without diabetes. Mortality in patients with diabetes and myocardial infarction was significantly higher than the mortality of patients with myocardial infarction without diabetes ($\chi^2=11.2$; p<0.01). The average annual mortality of patients with diabetes was 4.2%, and of patients without diabetes 1.2%, or 3.5 times less. Mortality in diabetic women was 2 (14.3%) and in diabetic men 13 (35,1%) ($\chi^2=3.15$; p>0.05). In the group of 27 patients who were treated with insulin, died five (18.5%) and in the group of 24 patients on oral therapy died 10 (41.7%). There was no significant difference in mortality in patients with diabetes treated with insulin or oral antidiabetics ($\chi^2=3.61$; p>0.05).

Conclusion. Patients with diabetes have a significantly higher mortality after myocardial infarction than patients with myocardial infarction without diabetes, suggesting that diabetes mellitus is a significant and independent predictor of increased mortality in these patients. Insulin treatment have beneficial effects on long-term survival of patients with diabetes after myocardial infarction.

Literatura References

1. Luo M, Guan X, Luczak E, Lang D, Kutschake W, Gao Z, et al. *Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMK II.* J Clin Invest. 2013 March; 123(3):1262-1274.
2. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsima A, Dickstein K, et al. *Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity.* Eur Heart J. 2005 Apr; 26(7):650-661.
3. Cubbon RM, Rajwani A, Abbas A, Gale CP, Hall As, Kearney MT. *Mortality of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction.* Cardiology Review, 2007 Oct; 24 (10):22-26.
4. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. *Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning.* Cardiovascular Diabetology. 2012 Jun;11:67,1-13.
5. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study.* JAMA. 1979 May; 241(19): 2035-2038.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Diabetes Care. 1993 Feb;16(2):434-4.
7. Melchior T, Kober I, Madsen CR, Seibæk M, Jensen GV, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C. *Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction.* TRACE Study Group. Trandalapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J. 1999m Jul; 20(13): 973-8.
8. Eunyong C, Eric BR, Meir JS, Walter CW, Frank BH. *The impact od diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men FREE.* J Am COLL Cardiol. 2002 Sep; 40(5): 954-60.
9. Murcia A, Hennekens C, Lamas G, Jimenez-Navarro M, Rouleau J, Flaker, et al. *Impact of Diabetes on Mortality in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction.* Arch Intern Med. 2004 Nov; 164(20):2273-79.
10. Ishihara M, Sato H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. *Impact of diabetes mellitus on long term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease.* Heart. 2001 Aug; 86(2):133-8.
11. Kapur A, Palma De R. *Mortality after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus.* Heart. 2007 Dec; 93(12):1504-6.
12. Vujošević S, Zamaklar M, Belada H, Stamatović S. *Mortality After Acute Myocardial Infarction: Significance of Cardiovascular Diabetic Autonomic Neuropathy (CDAN).* Med Arh. 2012; 66(5):296-9.
13. Gustafson J et. al. *Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen.* The TRACE Study Group. Eur Heart J. 2000 Dec; 21(23):1937-43.
14. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. *Diabetes mellitus, myocardial reperfusion and out-come in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from Horizons AMI).* Am J Cardiol. 2012 Apr; 109(8):1111-16.
15. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, Spruijt H; Twisk J, Heine R, Visser F. *Admission Blood Glucose Level as Risk indicator of Death After Myocardial Infarction in Patients with and without Diabetes Mellitus.* Arch Intern Med. 2004 May; 164(9):982-8.
16. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure MA, Sherwood JB, Mittleman MA. *Impact of Diabetes on Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction.* Diabetes Care. 2001 Aug; 24(8):1422-7.
17. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Behar S, Grossman E. *Hospital and 1-year outcome after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus and hypertension.* J Hum Hypertens. 2003 Oct;17:665-70.
18. Koek HL, et all. *Short and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus.* Eur J Epidemiol. 2007 Dec; 22(12):883-8.
19. Kostić N, Čaparević Z. *Dijabetes i ishemijska bolest srca.* U: *Kardiovaskularne komplikacije u dijabetesu.* Pfizer H.C.R. Corporation, Medicinski fakultet Beograd, 2008, 117-36.
20. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. *Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years; report from Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry.* Am J Cardiol. 1994 Aug;74:334-9.
21. Ryden L, Standl E, Bartnic M, et al. *Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EADS).* Eur Heart J. 2007 Jan;28(1):88-136.
22. *Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.* N Engl J Med. 1996 Jul; 335(4):217-25.
23. Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. *Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes.* Eur Heart J. 2004 Jun;25(11):926-31.
24. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. *Short and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008.* Diabetes Care 2012;Oct;35(10):2043-7.
25. Anderson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, Nielsen M, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C. *Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes.* JAMA. 2012 Sep;308(9):882-9.
26. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S et al. *Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial infarction (TAMI) Study Group.* J Am Cardiol. 1993 March;21(4):920-925.

27. Miettinen H, Lehto, Salomaa V, Mahönen M, Nimela M, Haffner SM, et al. *Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction*. The FINMONICA Myocardial infarction Registrar Study Group. *Diabetes Care*. 1998 Jan; 21(1):69-75.
28. Hasdai D, Christopher B, Granger BC, Srivatsa S, Douglas A, Criger, Stephen GE, et al. *Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lesson from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy*. Global Use of strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Cardiol*. 2000 May; 36(2):1502-12.
29. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic State at al. Admission: Important Risk Marker of Mortality in Conventionally Treated Patients with Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999 May; 99:2626-32.
30. Jarrett RJ, Shipley MJ. *Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease-putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study*. *Diabetologia* 1988 Oct; 31(10):737-40.
31. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. *A prospective Study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) II. Associated risk factors*. *Diabetologia* 1990 Sep;33:542-8.
32. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. *Ten-year survival after acute myocardial infarction: Comparison of patients with and without diabetes*. *American Heart Journal*. 1997 March; 133:290-6.
33. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L, DIGAMI 2 investigators. *Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study*. *Diabetologia* 2011 Jun; 54(5): 1308-17.
34. Gasior M, Pres D, Gierlotka M, Hawranek M, Slonka G, Lekston A, et al. *The influence of diabetes on in-hospital and long-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the PL-ACS registry*. *Kardiol Pol*. 2012;70(12):1215-24.

Примљен • Received: 21/04/2013
Прихваћен • Accepted: 15/11/2013