

lek. med. Anna Marcinkiewicz

**Markery martwicy miokardium u pacjentów
z cukrzycą typu 2 poddanych chirurgicznej
rewaskularyzacji z uwzględnieniem wpływu
śródoperacyjnej glikemii**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med., prof. nadzw. Stanisław Ostrowski

Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2016

STRESZCZENIE

Wstęp

Istnieje wiele dowodów, potwierdzających, że mięsień sercowy pacjenta z cukrzycą jest bardziej podatny na uszkodzenie związane ze zjawiskiem niedokrwienia-reperfuzji. Po leczeniu reperfuzyjnym w zawale serca strefa zawału jest większa u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów bez cukrzycy. Rozległość okołoproceduralnego uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z przezkórną angioplastyką i poziom uwolnionych markerów martwicy miokardium są także wyższe wśród pacjentów z cukrzycą. Okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego obejmuje m.in.: manipulacje sercem, zakładanie szwów, rozwarstwienie naczyń wieńcowych, niedokrwienie związane z nieprawidłową protekcją miokardium, zmiany w mikrokrażeniu wieńcowym, mikrozatorowość, uraz niedokrwienie- reperfuzja, uszkodzenie mięśnia sercowego związane z uogólnioną odpowiedzią zapalną, niepełną lub nieefektywną rewaskularyzacją. Do tej pory nie potwierdzono jednak czy w przypadku chirurgicznej rewaskularyzacji, mięsień sercowy pacjenta z cukrzycą typu 2, analogicznie, będzie miał większą skłonność do urazu okołooperacyjnego i wyższych pooperacyjnych poziomów markerów martwicy miokardium.

Cele i założenia

Analizując złożoną charakterystykę pacjenta z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwioną serca należy spodziewać się, że mięsień sercowy takiego pacjenta będzie bardziej podatny na uszkodzenie związane ze stresem operacyjnym i uwolnienie markerów martwicy miokardium. Przyjmując takie założenie postanowiłam ocenić:

1. Kształtowanie się markerów martwicy mięśnia sercowego po zabiegu-troponiny sercowej T oraz izoenzymu MB kinazy kreatynowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji serca.
2. Zależność między śródoperacyjną glikemią a pooperacyjnymi wartościami markerów martwicy w grupie chorych z cukrzycą.
3. Rodzaj i częstość powikłań pooperacyjnych u pacjentów z cukrzycą typu 2.
4. Zależność między pooperacyjnymi wartościami markerów martwicy miokardium a wybranymi zmiennymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.

Materiały i metody

Badanie miało charakter retrospektywny. Materiał badawczy obejmuje lata 2013-2015. Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 255, obojga płci. Grupę badaną stanowiło 154 pacjentów, operowanych kolejno w Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kryteriami włączenia pacjentów do grupy badanej były: rozpoznana cukrzyca typu 2, choroba wieńcowa wielonaczyniowa lub zajęcie pnia lewej tętnicy wieńcowej, przebyta chirurgiczna rewaskularyzacja mięśnia sercowego. Z badania wyłączono pacjentów operowanych we wstrząsie kardiogennym, ze zdiagnozowanymi chorobami tkanki łącznej, przewlekłe przyjmujących doustnie sterydoterapię, w znacznie zaawansowanym wieku (>85lat), pacjentów, którzy zginęli w dobie operacyjnej oraz pacjentów, którzy wymagali jednocześnie innej procedury kardiochirurgicznej. Grupa kontrolna liczyła 101 pacjentów. Do grupy kontrolnej włączono pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej, bez rozpoznanej cukrzycy, poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji serca. Za kryteria wyłączenia pacjenta z grupy kontrolnej przyjęto: pacjentów operowanych we wstrząsie kardiogennym, w zawale mięśnia sercowego, ze śródoperacyjną hiperglikemią, ze zdiagnozowanymi chorobami tkanki łącznej, przewlekłe

przyjmujących doustnie sterydoterapię, pacjentów, którzy zginęli w dobie operacyjnej, pacjentów w znacznie zaawansowanym wieku >85lat oraz pacjentów, którzy jednocześnie wymagali innej procedury kardiochirurgicznej.

Zabieg chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego przeprowadzany był w sposób standardowy, w krążeniu pozaustrojowym lub bez asysty krążenia pozaustrojowego. W dobie operacyjnej, łącznie z premedykacją włączano wlew insuliny-glukozy-potasu (potas zależnie od jonogramu pacjenta) lub glukozę z insuliną lub ANA z insuliną. W trakcie zabiegu oceniano glikemię od 2 do 5 razy, zależnie od czasu trwania zabiegu oraz zastosowania lub nie krążenia pozaustrojowego. Przy glikemii przekraczającej 10mmol/L (180mg/dL) włączano insulinoterapię. Zebrano dane co do przedoperacyjnych wartości markerów martwicy mięśnia sercowego u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu rewaskularyzacji. Wykonywano pojedynczy pomiar CK-MB w dobie operacyjnej (między 4-12h po zabiegu) lub w 1 dobie pooperacyjnej. Wartości referencyjne dla aktywności izoenzymu kinazy keratynowej CK-MB wynosiły 0-25 U/L. Natomiast wysokoczułe troponiny sercowe T (hsTnT) oznaczano między 6 a 12h po zabiegu i w pierwszej dobie pooperacyjnej. Wartości referencyjne dla wysokoczułych testów troponiny sercowej T wynosiły 0-14 ng/L. Zebrano dane obrazujące wyjściową charakterystykę grupy badanej, dane śródoperacyjne oraz dane odnośnie rodzaju i częstości powikłań pooperacyjnych. Wśród powikłań oceniono przede wszystkim częstość i kryteria rozpoznania zawału okołoperacyjnego. Przeanalizowano śródoperacyjne poziomy glikemii oraz zastosowanie insulinoterapii w trakcie operacji u pacjentów z cukrzycą typu 2. Przeanalizowano wpływ glikemii na poziom uwolnionych po zabiegu hsTnT i CK-MB. Badanie uwzględniło także szereg zmiennych laboratoryjnych. Analiza statystyczna została wykonana w programie *STATICA Statsoft 12.0*. Wykonując analizy statystyczne dla markerów martwicy mięśnia sercowego, wykluczono pacjentów z rozpoznaniem zawałem okołoperacyjnym. Wartość $P < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Średni wiek w grupie badanej wynosił $65,8 \pm 7$ lat. Spośród 154 pacjentów z cukrzycą typu 2, włączonych do badania, 87 (56%) leczonych było insuliną. Średni poziom hemoglobiny glikowanej wyniósł $6,89 \pm 1,55\%$. Średni BMI ($29,6 \pm 3,9$) był istotnie wyższy dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Frakcja wyrzutowa (Me 50%, rozstęp: 43-56%) była znacząco niższa w grupie badanej ($p=0,031$). Pacjenci z cukrzycą typu 2 istotnie częściej przebyli w ciągu 30 dni przed operacją ostry zespół wieńcowy (OZW) ($p=0,002$), mieli rozpoznane nadciśnienie tętnicze ($p=0,004$) i operowani byli w trybie pilnym ($p=0,03$). Nie stwierdzono różnic w zastosowaniu ECC (NS, $p=0,08$) i kompletności rewaskularyzacji (NS, $p=0,4$).

Przedoperacyjny poziom troponin w grupie pacjentów z cukrzycą wynosił Me 18,5mg/L (11,5-47). W grupie pacjentów z cukrzycą TnT w dobie zerowej (Me 276 ng/L; 123-586 ng/L) były istotnie wyższe ($p=0,03$). Aktywność CK-MB (Me 22 U/L; 16-35U/L) w dobie zerowej była istotnie niższa dla grupy badanej ($p=0,01$). Analiza korelacji za pomocą współczynnika Spearmana wykazała znaczącą zależność między pierwszym i drugim pomiarem glikemii w trakcie operacji oraz wartościami troponiny T w dobie operacyjnej (odpowiednio $r=0,2$; $p=0,03$ i $r=0,36$; $p=0,000014$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zawału okołoperacyjnego w porównaniu z grupą kontrolną (7,75% vs 3%; NS, $p=0,1$). Wśród pacjentów z grupy badanej znacząco częściej obserwowano zespół małego rzutu ($p=0,001$), zespół majaczeniowy ($p=0,03$), powikłania oddechowe ($p=0,003$) oraz przedłużoną hospitalizację ($p=0,00014$). TnT i CK-MB w okresie pooperacyjnym wśród pacjentów z cukrzycą były znacząco wyższe w grupie pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym. Płeć nie miała wpływu na kształtowanie się markerów miokardium po operacji pomostowania. Analiza wybranych zmiennych laboratoryjnych z okresu okołoperacyjnego w grupie badanej wykazała istotną dodatnią zależność między aktywnością CK-MB a pooperacyjnym poziomem kreatyniny (odpowiednio $r=0,22$; $p=0,01$ i

$r=0,2$; $p=0,03$). Liczba czerwonych krwinek i stężenie hemoglobiny wykazały istotną ujemną zależność z aktywnością CK-MB ($r= -0,2$; $p=0,03$ i $r= -0,2$; $p=0,04$). Stężenie fibrynogenu przed zabiegiem istotnie ujemnie korelowało z aktywnością CK-MB w pierwszej dobie pooperacyjnej ($r= -0,23$; $p= 0,01$). Podobnych zależności nie stwierdzono dla troponin

Wnioski

1. Mięsień sercowy pacjentów z cukrzycą typu 2 poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji ulega większemu okołooperacyjnemu uszkodzeniu, mierzonemu poziomem troponiny T w dobie operacyjnej. Aktywność CK-MB w dobie operacyjnej jest istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów z cukrzycą.
2. W grupie chorych z cukrzycą typu 2 glikemia na początku zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego ma wpływ na kształtowanie się troponiny T w okresie pooperacyjnym.
3. W grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji serca istotnie częściej stwierdzono po operacji występowanie zespołu małego rzutu, zespołu majaczeniowego, niewydolności oddechowej oraz dłuższy czas hospitalizacji.
4. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego przyczynia się do bardziej rozległego okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Stwierdzono istotne zależności pooperacyjnych poziomów aktywności CK-MB z parametrami laboratoryjnymi.

SUMMARY

Introduction

There is much evidence that the myocardium of a diabetic patient is more prone to ischemia-reperfusion injury. Despite reperfusion the infarction size is larger in diabetic patients than non-diabetics. The periprocedural myocardial injury associated with percutaneous interventions is also increased by diabetes. Perioperative myocardial injury includes: manipulation of the heart, suture insertion, coronary arteries dissection, inadequate cardiac protection, microcirculatory alterations, microembolism, ischemia-reperfusion injury, incomplete or ineffective revascularization. So far, the higher vulnerability to perioperative myocardial injury of diabetics' myocardium was not determined.

Aims and assumptions

Taking into consideration the complex characteristics of diabetic patients with coronary artery disease, a higher vulnerability of the myocardium to operative stress, measured by higher myocardial necrosis markers release, can be suspected. Assuming this, I tried to assess:

1. Alterations of the myocardial necrosis markers in diabetics (troponin T and MB creatine kinase) after surgical revascularization.
2. Relationship between intraoperative glycemia and postoperative myocardial necrosis markers.
3. Type and incidence of postoperative complications in diabetic patients referred to cardiac surgery.

4. Relationship between postoperative myocardial markers and chosen variables in patients with diabetes.

Materials and methods

The study was retrospective and involved 255 patients. Data was collected from 2013-2015. The study population included 154 patients, consecutively referred to surgical revascularization in Cardiac Surgery Department of the Medical University in Lodz. The inclusion criteria were: diabetes mellitus type 2, multivessel coronary artery disease or left main stem disease, conducted surgical revascularization. Patients operated during a cardiogenic shock, with connective tissue diseases, on chronic steroids therapy, advanced aged (>85years), who died within the operative day and those who required another cardiac surgery procedure were excluded from the study. The control group included 101 patients without diagnosed diabetes, who were referred to surgical revascularization due to multivessel coronary artery disease or left main stem disease. The exclusion criteria were: cardiogenic shock, recent myocardial infarction, intraoperative hyperglycemia, connective tissue diseases, chronic steroids therapy, decease within the operative day, advanced aged (>85years) and simultaneous another cardiac surgery procedure. Surgical revascularization was performed in a standard manner, with or without extracorporeal circulation (ECC) assist. On the operative day, with premedication, glucose-insulin-potassium, glucose with insulin or ANA with insulin infusion was administered intravenously. During operation glycaemia was assessed from 2 to 5 times, depending on the operation time and ECC use. When glycemia reached 180mg/dL (10mmol/L) insulin infusion was started. Data concerning preoperative values of the myocardial necrosis markers were collected. A

single CK-MB measurement was performed on the operative day (between 4-12 h postoperatively) and on the first postoperative day. The reference limit for CK-MB was 0-25 U/L. The high sensitive troponin T (hsTnT) was measured after 6-12h postoperatively and on the first postoperative day. The reference limit in this case was 0-14 ng/L. Preoperative patients' characteristics, surgical data and incidence of postoperative complications were presented. Among complications perioperative myocardial infarction diagnosis was evaluated. Data concerning intraoperative glycemia and insulin infusion was recorded. The influence of intraoperative glycemic status on postoperative myocardial markers was analyzed. Chosen results of laboratory tests were also analyzed. Statistical analysis was performed with STATICA *Statsoft* 12.0. Before analysis of the myocardial markers, measures of patients with diagnosed perioperative myocardial injury were excluded. P value <0,05 was considered as significant.

Results

The average age of patients with diabetes was $65,8 \pm 7$. Among 154 diabetics included in the study, 87 (56%) were treated with insulin. The average HbA1c was $6,89 \pm 1,55\%$. The average BMI ($29,6 \pm 3,9$) was higher for diabetics. Ejection fraction (Me 50%; 43-56%) was significantly lower in diabetic patients ($p=0,031$). Patients with diabetes significantly more often had history of an acute coronary syndrome within the last month ($p=0,002$), diagnosed arterial hypertension ($p=0,004$) and were operated urgently ($p=0,03$). There were no differences in ECC usage and completeness of revascularization (NS, $p=0,08$, $p=0,4$). In diabetics the preoperative TnT were Me 18,5mg/L (11,5-47). On the operative day TnT (Me 276 ng/L; 123-586 ng/L) was significantly higher in diabetics ($p=0,03$) and CK-MB (Me 22 U/L; 16-35U/L) was lower ($p=0,01$). Spearman coefficient showed significant correlation between the first

and the second glycemia measurements and TnT on the operative day (respectively $r=0,2; p=0,03$ i $r=0,36; p=0,000014$). There was no difference in perioperative myocardial infarction between groups (7,75% vs 3%; NS, $p=0,1$). In diabetics low output syndrome, delirium, respiratory failure and prolonged hospitalization were significantly more often observed ($p=0,001$, $p=0,03$, $p=0,003$ and $p=0,00014$). After revascularization myocardial markers were significantly higher in diabetics operated with ECC assist. Sex did not influence the postoperative CK-MB and TnT. Postoperative creatinine correlated significantly with CK-MB values (respectively $r=0,22; p=0,01$ and $r=0,2; p=0,03$). Red blood cells count, hemoglobin and preoperative fibrinogen correlated negatively with postoperative CK-MB measurements ($r=-0,2; p=0,03$; $r=-0,2; p=0,04$; $r=-0,23; p=0,01$). Troponin T was not related to laboratory variables.

Conclusions

1. The heart muscle of a diabetic individual is more prone to perioperative damage, measured by a greater TnT release. CK-MB was significantly lower in diabetics.
2. In diabetics glycemia at the beginning of a surgery had crucial influence on the TnT alterations after surgical revascularization
3. The incidence of low output syndrome, delirium, respiratory failure and prolonged hospitalization is higher in diabetic patients undergoing surgical revascularization.
4. ECC use contributed to larger perioperative myocardial injury. Sex was not a risk factor for perioperative myocardial injury. Only CK-MB levels correlated with chosen variables.