

ARTIGO ORIGINAL CONCISO

Glicemia na Admissão: Factor Preditivo de Morte após Síndrome Coronária Aguda em Doentes não Diabéticos? [83]

SÉRGIA ROCHA, SÉRGIO NABAIS, SÓNIA MAGALHÃES, ALBERTO SALGADO, PEDRO AZEVEDO, JORGE MARQUES, MÁRCIA TORRES, MIGUEL ÁLVARES PEREIRA, ADELINO CORREIA

Serviço de Cardiologia, Hospital de São Marcos, Braga, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (12): 1367-1377

RESUMO

Introdução: Estudos prévios demonstraram que a hiperglicemia na fase aguda se associa a aumento da mortalidade intra-hospitalar em doentes diabéticos admitidos por síndrome coronária aguda (SCA), contudo o mesmo não foi claramente demonstrado em doentes não diabéticos. O presente estudo foi planeado para avaliar se a glicemia na admissão (GA) se correlaciona com a mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses após SCA em doentes não diabéticos.

População e métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo 426 doentes não diabéticos admitidos consecutivamente por SCA. Os doentes foram estratificados em quartis segundo a GA, sendo esta última igualmente analisada sob a forma de variável contínua. O status vital foi determinado aos seis meses em 96,8% dos doentes sobreviventes ao internamento. Foi elaborada uma análise por regressão logística para identificar factores preditivos independentes de morte intra-hospitalar e aos seis meses.

Resultados: Dos 426 doentes incluídos no estudo (62,6 anos \pm 13,1, 77% homens), 22 (5,4%) doentes faleceram durante o internamento e 20 (5,2% dos sobreviventes ao internamento) aos seis meses após SCA. A GA média foi de 134,89 mg/dl \pm 51,95. Quanto maior a GA, maior a probabilidade de se apresentarem com SCA com supradesnívelamento ST (EAMcSST), EAMcSST anterior, frequência cardíaca mais elevada, classe de Killip maior do que um (KK>1), creatinina sérica mais elevada e maior risco de morte intra-hospitalar e aos seis meses. Por análise multivariada, apenas a idade (OR= 1,10; IC95%

ABSTRACT

Admission glycemia: a predictor of death after acute coronary syndrome in non-diabetic patients?

Background: Previous studies have demonstrated that acute phase hyperglycemia is associated with increased in-hospital mortality in diabetic patients admitted with acute coronary syndrome (ACS), but this has not been clearly demonstrated in non-diabetic patients. The present study was designed to determine whether admission hyperglycemia (AG) is an independent predictor of in-hospital and six-month mortality after ACS in non-diabetic patients.

Methods: This was a retrospective cohort study of 426 non-diabetic patients consecutively admitted with ACS. The patients were stratified into quartile groups according to AG, which was also analyzed as a continuous variable. Vital status was obtained at six-month follow-up in 96.8% of the patients surviving hospitalization. Logistic regression analysis was used to identify independent predictors of in-hospital and six-month death.

Results: Of the 426 patients included in the study (age 62.6 years \pm 13.1, 77% male), 22 (5.4%) patients died during hospitalization and 20 (5.2% of the patients surviving hospitalization) within six months of ACS. Mean AG was 134.89 mg/dl \pm 51.95. The higher the AG, the more probable was presentation with ST-segment elevation ACS (STEMI), anterior STEMI, higher heart rate, Killip class higher than one (KK >1), higher serum creatinine and greater risk of in-hospital and six-month death. In multivariate analysis, only

1,04 – 1,17), EAMcSST (OR= 3,02; IC95% 1,07 – 8,50), GA (OR= 1,073; IC95% 1,004 – 1,146), creatinina sérica (OR= 1,10; IC95% 1,009 – 1,204) e KK>1 na admissão (OR= 4,65; IC95% 1,59 – 13,52) se associaram de forma independente a morte intra-hospitalar. A idade (OR= 1,07; IC95% 1,03-1,12), a creatinina sérica (OR= 1,09; IC95% 1,01 – 1,18) e o desenvolvimento intra-hospitalar de insuficiência cardíaca (OR= 2,34; IC95% 1,07-5,10) associaram-se de forma independente a maior risco de morte aos seis meses pós-SCA.

Conclusão: A GA é factor preditivo independente de morte intra-hospitalar nos doentes não diabéticos admitidos por SCA. Apesar de a GA não se associar de forma independente a morte aos seis meses, ela parece contudo contribuir para a mesma, uma vez que o risco de morte é tanto maior quanto mais elevada a GA. O seu valor preditivo poderá não ter sido revelado por um poder inadequado da amostra e/ou pela diferença temporal entre a aquisição da GA e o *endpoint* avaliado.

Palavras-Chave

Glucose; Síndrome coronária aguda; Prognóstico; Mortalidade

age (OR=1.10; 95% CI 1.04-1.17), STEMI (OR=3.02; 95% CI 1.07-8.50), AG (OR=1.073; 95% CI 1.004-1.146), serum creatinine (OR=1.10; 95% CI 1.009-1.204) and KK >1 on admission (OR=4.65; 95% CI 1.59-13.52) were independently associated with in-hospital death. Age (OR=1.07; 95% CI 1.03-1.12), serum creatinine (OR=1.09; 95% CI 1.01-1.18) and in-hospital development of heart failure (OR=2.34; 95% CI 1.07-5.10) were independently associated with higher risk of death within six months of ACS.

Conclusions: AG is an independent predictive factor of in-hospital death after ACS in non-diabetic patients. Although it did not show an independent association with higher risk of six-month death, AG appears to contribute to it, since the risk is greater the higher the AG. Its predictive value may have been blunted by the insufficient power of the sample and/or by the time interval between acquisition of AG and the evaluated endpoint.

Key words

Glucose; Acute coronary syndrome; Prognosis; Mortality

INTRODUÇÃO

A relação entre a presença de diabetes mellitus e o risco acrescido de morbilidade e mortalidade após síndrome coronária aguda (SCA) está bem estabelecida⁽¹⁾.

Recentemente tem-se assistido a um crescente interesse num novo parâmetro, a hiperglicemia na fase aguda, contribuindo para isso a comprovada associação da mesma com a mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo em doentes diabéticos admitidos por SCA^(2,3). Contudo, o mecanismo pelo qual a hiperglicemia se associa a maior mortalidade não foi ainda esclarecido, mas parece resultar de uma resposta ao stress condicionando glicogenólise induzida por catecolaminas. Assim sendo, a hiperglicemia na fase aguda é frequentemente considerada como um epifenómeno estando associada a mau prognóstico apenas porque o grau de stress adrenérgico está intimamente correlacionado com a extensão da lesão miocárdica.

INTRODUCTION

The relationship between diabetes and increased risk of morbidity and mortality following acute coronary syndrome is well established⁽¹⁾.

There has recently been growing interest in a new parameter, acute phase hyperglycemia, which has been shown to be associated with in-hospital and long-term mortality in diabetic patients admitted with acute coronary syndrome (ACS)^(2,3). The mechanism by which hyperglycemia is associated with higher mortality has not been established, but it appears to be a stress response causing glycogenolysis induced by catecholamines. Acute phase hyperglycemia is thus often considered an epiphenomenon that is associated with poor prognosis only because the degree of adrenergic stress correlates closely with the extent of myocardial damage.

Recent studies on non-diabetic patients admitted with ACS also suggest an association between high admission glycemia (AG) and increased in-

Estudos recentes realizados em doentes não diabéticos internados por SCA sugerem igualmente uma associação entre níveis elevados de glicemia na admissão (GA) e o aumento de mortalidade e complicações intra-hospitalares^(4,5).

O presente estudo de coorte retrospectivo foi desenvolvido com o intuito de verificar se a GA é factor preditivo de morte intra-hospitalar e aos seis meses após SCA em doentes não diabéticos.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Dos 601 doentes admitidos consecutivamente por SCA, entre Julho de 2003 e Dezembro de 2004, na Unidade Coronária do Hospital de São Marcos em Braga, foram incluídos no estudo 426 doentes não diabéticos nos quais a GA se encontrava determinada.

Com o intuito de incluir apenas doentes não diabéticos foram excluídos os doentes com diabetes prévia (diagnóstico prévio ao internamento ou medicados com antidiabéticos orais e/ou insulina) e doentes em que foi possível realizar o diagnóstico de diabetes durante o internamento (pelo menos um doseamento da glicemia em jejum superior ou igual a 126mg/dl, determinado mais de 24 horas após a admissão). Consideramos existir elevação da glicemia em jejum sempre que os doentes apresentassem pelo menos um doseamento, realizado pelo menos 24 horas após a admissão, igual ou superior a 100 e inferior a 126 mg/dl.

Foram colhidos dados demográficos, clínicos e laboratoriais (glicemia, creatinina sérica e hemoglobina) recorrendo à consulta dos processos clínicos. O valor dos parâmetros laboratoriais considerado para análise foi o primeiro valor determinado nas primeiras 12 horas de admissão. Não foi possível estabelecer o estado prandial dos doentes aquando da determinação da GA.

Os doentes foram estratificados em quartis (Q) segundo a GA (Q1<102 mg/dl, Q2 102-119 mg/dl, Q3 120-149 mg/dl, Q4 >149 mg/dl). A GA foi igualmente analisada sob a forma de variável contínua para incrementos de 10 mg/dl.

O seguimento aos seis meses foi conseguido em 96,8% dos doentes sobreviventes recorrendo à consulta dos processos clínicos ou contacto telefónico.

O teste *t* de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas (expressas por média \pm

hospital mortality and complications^(4,5).

The present retrospective cohort study was designed to determine whether AG is an independent predictor of in-hospital and six-month mortality after ACS in non-diabetic patients.

METHODS

Of the 601 patients admitted consecutively with ACS between July 2003 and December 2004 to the coronary care unit of Hospital de São Marcos, Braga, 426 non-diabetic patients whose AG was recorded were included in the study.

In order to include only non-diabetic patients, those with previous diabetes (diagnosed prior to admission or taking oral antidiabetics and/or insulin) were excluded, as were those in whom diabetes was diagnosed during hospitalization (with at least one fasting glucose measurement of 126 mg/dl or more, obtained at least 24 hours after admission). Elevated fasting glucose was defined as at least one measurement, taken at least 24 hours after admission, of over 100 but less than 126 mg/dl.

Demographic, clinical and laboratory (glycemia, serum creatinine and hemoglobin) data were collected from clinical records. The laboratory test results used in the analysis were the first values measured within 12 hours of admission. It was not possible to establish patients' prandial status at the time of AG measurement.

The patients were stratified into quartile groups (Q) according to AG levels (Q1<102 mg/dl, Q2 102-119 mg/dl, Q3 120-149 mg/dl, and Q4 >149 mg/dl). AG was also analyzed as a continuous variable in increments of 10 mg/dl.

Six-month follow-up was achieved in 96.8% of patients surviving hospitalization, by means of clinical records or telephone contact.

The Student's *t* test was used to compare continuous variables (expressed as means \pm standard deviation) in the case of normal distribution or the Mann-Whitney test in other cases. The chi-square test or Fisher's exact test were used to compare categorical variables (expressed as frequencies or percentages).

In order to identify independent predictors of in-hospital and six-month death (cumulative mortality), univariate logistic regression analysis

desvio padrão), quando apresentavam distribuição normal, ou o teste de Mann-Whitney, quando assim não acontecia. O teste de χ^2 ou exacto de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas (expressas por frequência ou percentagem).

Para identificar factores preditivos independentes de morte intra-hospitalar e aos seis meses (mortalidade cumulativa) recorreremos inicialmente à regressão logística univariada, incluindo seguidamente na análise por regressão logística multivariada apenas as variáveis com significância estatística identificadas pela primeira. O modelo entrou em consideração, para morte intra-hospitalar, com dados demográficos (idade, sexo), história médica [obesidade (IMC>30), hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, história de angina, história de enfarte agudo do miocárdio (EAM), história de revascularização miocárdica (CABG ou intervenção coronária percutânea)], características presentes na admissão [GA (analisada como variável contínua para incrementos de 10 mg/dl), creatinina sérica, classe Killip maior do que um (KK>1), pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC), tipo de SCA (com ou sem supradesnivelamento do segmento ST), localização do enfarte (anterior versus inferior/lateral)], fracção de ejeção inferior a 50% e desenvolvimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) durante o internamento. Para determinarmos quais os preditivos de morte aos seis meses entramos em consideração com as mesmas variáveis com excepção de algumas características presentes na admissão (KK>1, PAS, FC). Consideramos significância estatística quando $p<0,05$.

RESULTADOS

Dos 426 doentes incluídos no estudo (62,6 anos \pm 13,1), a grande maioria era do sexo masculino (77%), 52,3% eram hipertensos, 45,8% dislipidémicos, 21,4% obesos, 29,6% fumadores e 26,4% apresentavam elevação da glicemia em jejum. Na admissão, 51,4% apresentavam SCA com supradesnivelamento de ST (EAMcSST), 46,6% dos quais com localização anterior, sendo que cerca de 18,8% apresentavam KK>1. A GA média foi de 134,89 mg/dl \pm 51,95. Cerca de 52,1% tinham disfunção sistólica ventricular

was used initially, followed by multivariate logistic regression for variables identified as statistically significant by univariate analysis. For in-hospital mortality, the model analyzed demographic data (age and gender), medical history (obesity [BMI >30], hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, angina, myocardial infarction [MI], myocardial revascularization [CABG or PCI]), admission characteristics (AG [analyzed as a continuous variable in increments of 10 mg/dl], serum creatinine, Killip class higher than one [KK >1], systolic blood pressure [SBP], heart rate [HR], type of ACS [with or without ST-segment elevation], infarction location (anterior or inferolateral)), ejection fraction <50%, and development of signs and symptoms of heart failure [HF] during hospital stay. The same variables were analyzed to identify predictors of six-month mortality, with the exception of certain admission characteristics [KK >1, SBP, and HR]. The level of statistical significance adopted was $p<0.05$.

RESULTS

Of the 426 patients included in the study (age 62.6 years \pm 13.1), most (77%) were male; 52.3% were hypertensive, 45.8% dyslipidemic, 21.4% obese, 29.6% smokers and 26.4% had elevated fasting glycemia. At admission, 51.4% had ST-segment elevation ACS (STEMI), of which 46.6% were anterior, and 18.8% were in KK >1. Mean AG was 134.89 mg/dl \pm 51.95. Left ventricular systolic dysfunction (LVSD), with ejection fraction <50%, was found in 52.1%, and 23.5% developed HF during hospitalization.

Twenty-two patients (5.4%) died during hospital stay and 20 (5.2% of those surviving hospitalization) died within six months of ACS.

As shown in *Table I*, no statistically significant differences were found between the subgroups stratified by AG in terms of age, gender, history of hypertension, smoking, angina, MI, surgical revascularization or previous medication. However, patients with higher AG were less likely to be dyslipidemic or to have undergone PCI before hospitalization, and more likely to present with STEMI, anterior STEMI, higher HR and serum creatinine, and KK >1. The frequency of complications was similar in all four quartiles.

The higher the AG, the greater the likelihood

esquerda (DSVE – fracção de ejeção inferior a 50%) e 23,5% desenvolveram IC durante o internamento.

Vinte e dois (5,4%) doentes faleceram durante o internamento e 20 (5,2% dos sobreviventes ao internamento) aos seis meses após SCA.

of in-hospital or six-month death (*Figure 1*). Comparing the quartile with the lowest AG (Q1) with the other quartiles, we found that only the quartile with the highest AG (Q4) had a significantly higher relative risk of in-hospital death (Q4:Q1 – RR=12.99; 95% CI 1.74-97.05,

Quadro 1
Características da população

	Q1 < 102 mg/dl n=103	Q2 102-119 mg/dl n=105	Q3 120-149 mg/dl n=107	Q4 >149 mg/dl n=111	P tendência
Idade, anos (dp)	60,5 (12,9)	61,9 (12,9)	62,3 (12,5)	65,3 (13,7)	0,052
Sexo masculino, %	74,8	84,8	72,9	75,7	NS
FRCV, %					
Hipertensão	47,6	58,1	49,5	54,1	NS
Dislipidemia	57,3	43,8	43,9	38,7	0,04
Obesidade (IMC>30)	19,1	23,9	17,0	25,8	NS
Tabagismo	32	33,3	32,7	20,7	NS
História prévia, %					
Angina	17,5	10,5	10,3	17,1	NS
EAM	18,4	14,3	15,9	17,1	NS
CABG	2,9	2,9	1,9	2,7	NS
ICP	9,7	4,6	0	2,7	0,004
Medicação prévia, %					
AAS	26,2	17,1	20,6	16,2	NS
Bloqueador β	14,6	17,1	14,0	13,5	NS
IECA	21,4	19	17,8	20,7	NS
Estatina	27,2	18,1	20,6	14,4	NS
Na admissão:					
EAMcSST, %	31,1	46,7	62,6	64,0	<0,0001
EAMcSST Anterior, %	13,6	19,0	31,8	30,6	0,003
PAS, mmHg (dp)	131 (22)	138 (27)	141 (23)	135 (24)	0,03
FC, bpm (dp)	70 (13)	75 (21)	75 (21)	77 (18)	0,02
KK>1, %	10,7	18,1	19,6	26,1	0,03
Creatinina, mg/dl (dp)	0,93 (0,37)	0,99 (0,39)	0,96 (0,29)	1,08 (0,43)	0,02
Hemoglobina, g/dl (dp)	14,1 (1,7)	14,1 (1,8)	14,2 (1,9)	14,4 (1,6)	NS
Complicações, %					
Angina	5,6	5,7	9,3	4,5	NS
Re-EAM	1,0	1,0	0,9	1,8	NS
Mecânicas	1,9	1,9	2,8	1,8	NS
DSVE	41,7	56,2	51,4	58,6	NS
IC	14,7	24,3	25,2	29,5	NS

AAS – Ácido acetilsalicílico, CABG – Revascularização cirúrgica do miocárdio, DSVE – Disfunção sistólica ventricular esquerda, EAM – Enfarte agudo do miocárdio, FC- Frequência cardíaca, FRCV- Factores de risco cardiovascular, IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, IC – Insuficiência cardíaca, ICP – Intervenção coronária percutânea, IMC- Índice de massa corporal, NS – Não significativo, KK>1 – Classe de Killip maior do que um na admissão, EAMcSST – Enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, PAS - Pressão arterial sistólica.

Tal como é exposto no *Quadro 1*, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as subpopulações estratificadas quanto à GA no que diz respeito à idade, sexo, história de hipertensão arterial, tabagismo, angina, EAM, revascularização cirúrgica ou medicação prévia. No entanto, os doentes com GA mais elevadas

p<0.001). Both Q3 (Q3:Q1 – RR=4.81; 95% CI 1.44-16.14, p=0.004) and Q4 (Q4:Q1 – RR=4.95; 95% CI 1.49-16.49, p=0.003) showed a significantly higher relative risk of six-month death.

By univariate analysis (*Table II*), the variables associated with in-hospital death were age, female gender, smoking, AG, serum creatinine,

Table I
Population characteristics

	Q1 <102 mg/dl n=103	Q2 102-119 mg/dl n=105	Q3 120-149 mg/dl n=107	Q4 >149 mg/dl n=111	p
Age in years (SD)	60.5 (12.9)	61.9 (12.9)	62.3 (12.5)	65.3 (13.7)	0.052
Male, %	74.8	84.8	72.9	75.7	NS
CV risk factors, %					
Hypertension	47.6	58.1	49.5	54.1	NS
Dyslipidemia	57.3	43.8	43.9	38.7	0.04
Obesity (BMI >30)	19.1	23.9	17.0	25.8	NS
Smoking	32	33.3	32.7	20.7	NS
Previous history, %					
Angina	17.5	10.5	10.3	17.1	NS
MI	18.4	14.3	15.9	17.1	NS
CABG	2.9	2.9	1.9	2.7	NS
PCI	9.7	4.6	0	2.7	0.004
Previous medication, %					
Aspirin	26.2	17.1	20.6	16.2	NS
Beta-blockers	14.6	17.1	14.0	13.5	NS
ACE inhibitors	21.4	19	17.8	20.7	NS
Statins	27.2	18.1	20.6	14.4	NS
At admission:					
STEMI, %	31.1	46.7	62.6	64.0	<0.0001
Anterior STEMI, %	13.6	19.0	31.8	30.6	0.003
SBP, mmHg (SD)	131 (22)	138 (27)	141 (23)	135 (24)	0.03
HR, bpm (SD)	70 (13)	75 (21)	75 (21)	77 (18)	0.02
KK >1, %	10.7	18.1	19.6	26.1	0.03
Creatinine, mg/dl (SD)	0.93 (0.37)	0.99 (0.39)	0.96 (0.29)	1.08 (0.43)	0.02
Hemoglobin, g/dl (SD)	14.1 (1.7)	14.1 (1.8)	14.2 (1.9)	14.4 (1.6)	NS
Complications, %					
Angina	5.6	5.7	9.3	4.5	NS
Reinfarction	1.0	1.0	0.9	1.8	NS
Mechanical	1.9	1.9	2.8	1.8	NS
LVSD	41.7	56.2	51.4	58.6	NS
HF	14.7	24.3	25.2	29.5	NS

SD: standard deviation; CV: cardiovascular; BMI: body mass index; MI: myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention; ACE: angiotensin-converting enzyme; STEMI: ST-segment elevation MI; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; KK >1: Killip class more than one; LVSD: left ventricular systolic dysfunction; HF: heart failure

tinham menor probabilidade de serem dislipidémicos ou terem realizado intervenção coronária percutânea (ICP) previamente ao internamento e apresentavam-se mais frequentemente com EAMcSST, EAMcSST anterior, FC mais elevada, creatinina sérica mais elevada e KK>1. A ocorrência de complicações foi semelhante nos quatro quartis.

Quanto mais elevada a GA, maior a probabilidade de morte intra-hospitalar e aos seis meses (Figura 1). Tomando por referência o quartil com GA mais baixa (Q1), e comparando-o com os restantes quartis, verificamos que apenas o quartil com GA mais elevada (Q4) apresentava um risco relativo aumentado, estatisticamente signi-

STEMI, KK >1, SBP, HR and in-hospital development of HF. Of these, on multivariate analysis, only age (OR=1.10; 95% CI 1.04-1.17, $p=0.0009$), STEMI (OR=3.02; 95% CI 1.07-8.50, $p=0.03$), AG (OR=1.073; 95% CI 1.004-1.146, $p=0.03$), serum creatinine (OR=1.10; 95% CI 1.009-1.204, $p=0.02$) and KK >1 at admission (OR=4.65; 95% CI 1.59-13.52, $p=0.004$) were independently associated with in-hospital death.

Although univariate analysis identified age, female gender, smoking, AG, serum creatinine and HF as probable factors in six-month mortality after ACS, only age (OR=1.07; 95% CI 1.03-1.12, $p=0.0003$), serum creatinine (OR=1.09; 95% CI 1.01-1.18, $p=0.03$) and in-hospital

ficativo, de morte intra-hospitalar (Q4:Q1 – RR= 12,99; IC95% 1,74-97,05, p<0,001). Tanto Q3 (Q3:Q1 – RR= 4,81; IC95% 1,44-16,14, p=0,004) como Q4 (Q4:Q1 – RR= 4,95; IC95% 1,49-16,49, p=0,003) conferiam risco relativo aumentado, com significado estatístico, de morte aos seis meses

Por análise univariada (*Quadro II*), verificamos que as variáveis que se associaram a morte intra-hospitalar foram a idade, sexo feminino, tabagismo, GA, creatinina sérica, EAMcSST, KK>1, PAS, FC e desenvolvimento de IC intra-hospitalar. Destas, por análise multivariada, apenas a idade (OR= 1,10; IC95% 1,04 – 1,17, p= 0,0009), EAMcSST (OR= 3,02; IC95% 1,07 – 8,50, p= 0,03), GA (OR= 1,073; IC95% 1,004 – 1,146, p= 0,03), creatinina sérica (OR= 1,10; IC95% 1,009 – 1,204, p= 0,02) e KK>1 na admissão (OR= 4,65; IC95% 1,59 – 13,52, p= 0,004) se associaram de forma independente a morte intra-hospitalar.

Quadro II

Variáveis associadas a morte intra-hospitalar

	OR Análise univariada	P	OR Análise multivariada	P
Idade	1,14 (1,08 – 1,21)	<0,0001	1,10 (1,04 – 1,17)	0,0009
Sexo feminino	2,45 (1,01 – 5,91)	0,04	NS	
Tabagismo	0,12 (0,02 – 0,54)	0,001	NS	
Glicemia admissão	1,22 (1,13 – 1,33)	<0,0001	1,073 (1,004 – 1,146)	0,03
Creatinina sérica	1,23 (1,10 – 1,37)	0,0002	1,10 (1,009 – 1,204)	0,02
EAMcSST	2,81 (1,08 – 7,29)	0,03	3,02 (1,07 – 8,50)	0,03
KK >1	9,75 (3,97 – 23,93)	<0,0001	4,65 (1,59 – 13,52)	0,004
Pressão arterial sistólica	0,96 (0,94 – 0,98)	0,0001	NS	

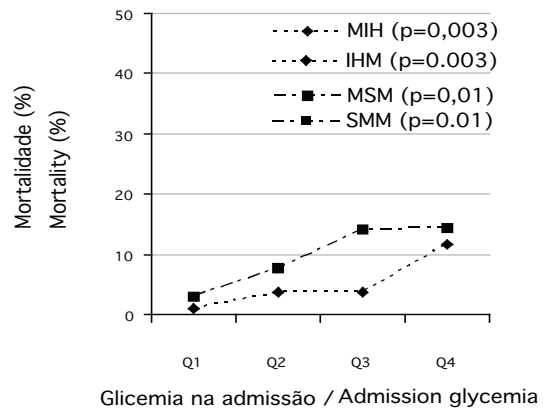
KK>1 – Classe de Killip maior do que um na admissão, NS – Não significativo, EAMcSST – Enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

Table II

Variables associated with in-hospital death

	OR Univariate analysis	P	OR Multivariate analysis	P
Age	1.14 (1.08-1.21)	<0.0001	1.10 (1.04-1.17)	0.0009
Female gender	2.45 (1.01-5.91)	0.04	NS	
Smoking	0.12 (0.02-0.54)	0.001	NS	
Admission glycemia	1.22 (1.13-1.33)	<0.0001	1.073 (1.004-1.146)	0.03
Serum creatinine	1.23 (1.10-1.37)	0.0002	1.10 (1.009-1.204)	0.02
STEMI	2.81 (1.08-7.29)	0.03	3.02 (1.07-8.50)	0.03
KK >1	9.75 (3.97-23.93)	<0.0001	4.65 (1.59-13.52)	0.004
SBP	0.96 (0.94-0.98)	0.0001	NS	
HR	1.02 (1.001-1.04)	0.03	NS	
HF	3.46 (1.26-9.48)	0.02	NS	

STEMI: ST-segment elevation MI; KK >1: Killip class more than one at admission; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; HF: heart failure



IHM: in-hospital mortality; SMM: six-month mortality; Q1 <102 mg/dl, Q2 102-119 mg/dl, Q3 120-149 mg/dl, Q4 >149 mg/dl.

Figura 1

Relação entre glicemia na admissão e mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses.

Figure 1

Relation between admission glycemia and in-hospital and six-month mortality

Apesar de na análise univariada para a mortalidade aos seis meses pós-SCA terem sido identificados como prováveis contribuidores a idade, sexo feminino, tabagismo, GA, creatinina sérica e IC, apenas a idade (OR= 1,07; IC95% 1,03-1,12, $p= 0,0003$), a creatinina sérica (OR= 1,09; IC95% 1,01 – 1,18, $p= 0,03$) e o desenvolvimento intra-hospitalar de insuficiência cardíaca (OR= 2,34; IC95% 1,07-5,10, $p=0,03$) mantiveram correlação independente com a mesma em análise multivariada (*Quadro III*).

development of HF (OR=2.34; 95% CI 1.07-5.10, $p=0.03$) maintained an independent correlation on multivariate analysis (*Table III*).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In our population, we found that AG is an independent predictor of in-hospital death and appears to contribute towards increased six-month mortality after ACS in non-diabetic

Quadro III

Variáveis associadas a morte aos seis meses

	OR Análise univariada	<i>p</i>	OR Análise multivariada	<i>p</i>
Idade	1,08 (1,04 – 1,12)	<0,0001	1,07 (1,03 – 1,12)	0,0003
Sexo feminino	2,26 (1,16 – 4,42)	0,01	NS	
Tabagismo	0,29 (0,11-0,76)	0,01	NS	
Glicemia admissão	1,08 (1,03 – 1,13)	0,0007	NS	
Creatinina sérica	1,11 (1,04 – 1,18)	0,0008	1,09 (1,01 – 1,18)	0,03
Insuficiência cardíaca	3,70 (1,77 – 7,72)	0,0005	2,34 (1,07 – 5,10)	0,03

NS – Não significativo

Table III

Variables associated with six-month death

	OR Univariate analysis	<i>P</i>	OR Multivariate analysis	<i>P</i>
Age	1.08 (1.04-1.12)	<0.0001	1.07 (1.03-1.12)	0.0003
Female gender	2.26 (1.16-4.42)	0.01	NS	
Smoking	0.29 (0.11-0.76)	0.01	NS	
Admission glycemia	1.08 (1.03-1.13)	0.0007	NS	
Serum creatinine	1.11 (1.04-1.18)	0.0008	1.09 (1.01-1.18)	0.03
HF	3.70 (1.77-7.72)	0.0005	2.34 (1.07-5.10)	0.03

HF: heart failure

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Na nossa população verificamos que a GA é factor preditivo independente de morte intra-hospitalar e parece contribuir para aumento de mortalidade aos seis meses após SCA em doentes não diabéticos. Verificamos igualmente que o risco de morte intra-hospitalar e aos seis meses é tanto maior quanto mais elevada for a GA, particularmente quando GA é maior do que 120 mg/dl.

Estes resultados alertam para a necessidade de avaliarmos a GA em todos os doentes admitidos por SCA, incluindo os não diabéticos, com o intuito de identificarmos os indivíduos com maior risco de morte e assim tentarmos melhorar o seu prognóstico. Apesar de existirem recomen-

patients. We also found that in-hospital and six-month mortality is greater the higher the AG, particularly for AG of over 120 mg/dl.

These results highlight the need to measure AG in all patients admitted with ACS, including non-diabetic individuals, in order to identify those at greater risk of death and thus attempt to improve their prognosis. Although there are guidelines⁽⁶⁾ for rigorous control of blood glucose in all hospitalized patients, glycemia levels are not included in MI risk scores^(7,8), and current guidelines for ACS do not offer diagnostic or therapeutic strategies in this regard. It is possible that measures to normalize blood glucose levels could improve outcomes in non-diabetic patients with elevated AG admitted with ACS, as has

dações⁽⁶⁾ para um controle glicémico rigoroso em todos os doentes hospitalizados, os níveis de glicemia não estão incluídos nos scores de risco de EAM^(7,8) e as guidelines de SCA actualmente em vigor não sugerem estratégias diagnósticas ou terapêuticas para esse intuito. É possível que o uso de medidas para normalização dos valores de glicemia melhore o prognóstico de doentes não diabéticos com GA elevadas admitidos por SCA, como previamente demonstrado para doentes críticos⁽⁹⁾ e doentes diabéticos com SCA⁽³⁾. São necessários mais estudos aleatorizados para definitivamente estabelecer a utilidade da terapia intensiva dirigida ao controlo da glicemia no sub-grupo de doentes não diabéticos.

Continua por esclarecer se a GA elevada é um contribuidor directo ou apenas um marcador de mau prognóstico pós-SCA. A GA elevada nas SCA poder-se-á limitar a representar a severidade da doença, correlacionando-se com a extensão da lesão miocárdica. Na nossa população a GA mais elevadas corresponderam estados de gravidade potencialmente superiores: mais vezes EAMcSST, mais EAMcSST anterior, FC mais elevada, creatinina sérica mais elevada e mais frequente $KK > 1$. No entanto, verificamos que a GA é um factor preditivo de morte intra-hospitalar independente destas variáveis. Embora a GA tenha sido identificada em análise univariada como possível contribuidora para a mortalidade aos seis meses, não demonstrou ser um factor preditivo independente na análise multivariada, o que se poderá dever ao poder inadequado da amostra ou à diluição temporal do valor preditivo da glicemia avaliada na admissão.

A associação entre GA elevada e mau prognóstico poderá ser explicada pelo facto de alguns destes doentes serem na realidade diabéticos não diagnosticados ou doentes com alteração do metabolismo glucídico e representarem, portanto, um subgrupo de alto risco. No estudo GAMI⁽¹⁰⁾ verificou-se que as alterações do metabolismo glucídico, detectadas recorrendo a uma prova de tolerância oral à glicose na primeira semana pós-evento, são comuns em doentes com enfarte agudo do miocárdio e possuem uma forte correlação com o prognóstico pós-evento. Atendendo à alta prevalência das alterações do metabolismo glucídico em doentes com doença cardiovascular estabelecida, as recentes recomendações para o tratamento da diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares⁽⁶⁾ acon-

already been shown for critically ill patients⁽⁹⁾ and diabetic patients with ACS⁽³⁾. More randomized studies are required to establish beyond doubt the usefulness of intensive glycaemic control in non-diabetic patients.

It remains to be seen whether higher AG contributes directly to poor prognosis after ACS or is merely an indicator. Elevated AG may simply reflect disease severity by correlating with the extent of myocardial damage. In our population, higher AG corresponded to potentially more severe conditions: more STEMI, more anterior STEMI, higher HR and serum creatinine, and $KK > 1$. Nevertheless, we found AG to be a predictor of in-hospital death independently of these variables. Although AG was identified by univariate analysis as possibly contributing to six-month mortality, it was not an independent factor on multivariate analysis, which may have been due to the insufficient power of the sample and/or by the blunting of its predictive value by the time elapsed since glycemia measurement on admission.

The association between higher AG and poor prognosis could be explained by the fact that some patients may actually be diabetic or have impaired glucose metabolism, and are therefore a high-risk subgroup. The GAMI study⁽¹⁰⁾ found that impaired glucose metabolism, detected by an oral glucose tolerance test in the first week after the event, is common in post-MI patients and correlates strongly with post-event outcome. Given the high prevalence of impaired glucose metabolism in patients with established cardiovascular disease, recent guidelines for the treatment of diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease⁽⁶⁾ recommend oral glucose tolerance testing in such patients.

Our study has some limitations. Firstly, its retrospective nature means that it is impossible to eliminate residual confounding. However, the association between AG and in-hospital mortality persists even after adjustment for various baseline characteristics and comorbidities. Secondly, the small sample size, together with the small number of events, made it impossible to perform multivariate analysis of different types of ACS, and hence to determine the strength of the association between AG and in-hospital and six-month mortality in these subgroups. A further limitation arises from the fact that the patients were divided into quartiles based only on the first

selham a realização de uma prova de tolerância oral à glicose em todos estes doentes.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira dos quais diz respeito à natureza retrospectiva do estudo e à impossibilidade inerente de eliminar a existência de confundimento residual. No entanto, a associação entre a GA e a mortalidade intra-hospitalar persiste após ajustar para diversas características basais e comorbilidades. Por outro lado, o reduzido tamanho amostral aliado ao pequeno número de eventos inviabilizaram a análise multivariável nos distintos subtipos de SCA, impossibilitando a determinação da força de associação entre a GA e a mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses nos mesmos. Outra limitação reside no facto de termos subdividido a população em quartis considerando apenas o primeiro doseamento de glicemia, sem conhecermos a estado prandial dos doentes aquando da colheita. Assumimos, no entanto, que os doentes cuja colheita foi realizada sem jejum terão sido equitativamente distribuídos pelos quartis. A provável presença nos quartis superiores (Q3 e Q4) de doentes com metabolismo glucídico normal, cuja colheita foi realizada sem jejum, poderá ter enfraquecido a associação encontrada entre a GA e a mortalidade.

Em conclusão, a GA elevada está associada a maior risco de morte intra-hospitalar e aos seis meses nos doentes não diabéticos admitidos por SCA. O controlo glicémico agressivo durante a hospitalização, um seguimento cuidadoso e a pesquisa de diabetes mellitus ou de estados pré-diabéticos, aliados à modificação de factores de risco poderão representar formas de melhorar o prognóstico neste grupo de doentes.

glycemia measurement, without knowing their prandial status at the time of sampling. We can, however, assume that patients who were tested under non-fasting conditions would have been distributed equally between the quartiles. The fact that the higher quartiles (Q3 and Q4) probably contained patients with normal glucose metabolism but who were tested under non-fasting conditions may have weakened the association between AG and mortality.

In conclusion, higher AG is associated with greater risk of in-hospital and six-month death in non-diabetic patients admitted with ACS. Aggressive glycemetic control during hospitalization, close monitoring during follow-up and assessment of diabetes or pre-diabetes, together with modification of other cardiovascular risk factors, may help to improve prognosis in these patients.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

Sérgia Andreia Alves Rodrigues da Rocha Costa
Serviço de Cardiologia
Hospital de São Marcos
Rua Nuno Amorim, nº6, 3º Esq Frente
4710-503 S. Vicente – Braga
e-mail: jocosarr@yahoo.com
Telemóvel: 918 340 718

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:171-9.
2. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Care* 1996; 13:80-83.
3. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57-65.
4. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:999-1002.
5. Norhammar MA, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1827-31.
6. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1):88-136.
7. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102:2031-7.
8. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22:2085-103.
9. van der Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345:1359-67.
10. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140-4.