

15. KORONARNA BOLEZEN

Bojan Vrtovec

(nespremenjeno poglavje iz Smernic 2011)

Koronarna bolezen je napogostejši vzrok zbolewnosti in umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Ker gre za zelo ogroženo populacijo, so priporočila za obravnavo in zdravljenje pri teh bolnikih še posebej stroga.

PRIPOROČILA

Diagnoza

1. Natančno zabeležimo dejavnike tveganja za koronarno žilno bolezen (lipidi, krvni tlak, kajenje, pozitivna družinska anamneza, mikro- in makroalbuminurija); vsakoletno ocenimo dejavnike tveganja (1-4). (A)
2. Bolnikom s simptomi angine pektoris (5, A) ali nepojasnjeno dispnejo ob telesnem naporu (E) opravimo preiskave za oceno obremenitvene ishemije srčne mišice: obremenitveno testiranje, scintigrafija miokarda (1, 5-7). (B)

Pri interpretaciji rezultatov je potrebna še posebna previdnost, saj pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in avtonomno disfunkcijo pogosto ne izzovemo obremenitvene angine pektoris, zaradi komorbidnosti so bolniki slabše telesno zmogljivi, pogosto imajo patološki EKG že v mirovanju in jemljejo številna zdravila, ki lahko spremenijo senzitivnost in specifičnost omenjenih preiskav.

EKG v mirovanju nima dovolj velikega diagnostičnega pomena za odkrivanje in oceno koronarne bolezni.

3. Pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z anamnestičnim podatkom o koronarni bolezni napravimo temeljito anamnezo in status s posebnim poudarkom na drugih žilnih boleznih (periferna žilna bolezen, možganska žilna bolezen) (1, 8, 9). (A)
4. Ocenimo koronarni bolezni pridružene klinične dejavnike tveganja (srčno popuščanje, hipotenzija, motnje ritma, avtonomna disfunkcija) (1, 5, 10). (A)
5. Pri bolniku s pozitivnim obremenitvenim testom in pri tistih z akutnim koronarnim sindromom je indicirana invazivna diagnostika in terapija (11). (B)

Ukrepi

6. Zdravljenje z ACE zaviralcem ali antagonistom receptorja za angiotenzin uvedemo pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in dokazano koronarno boleznijo (12) (A) in pri bolnikih starejših od 55 let z vsaj enim izmed naštetih dejavnikov tveganja (koronarna bolezen v anamnezi, dislipidemija, mikroalbuminurija, kajenje). Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom je potrebno zdravljenje z ACE zaviralcem ali antagonistom receptorja za angiotenzin uvesti znotraj 36 ur po dogodku (13,14). (A)
7. Zdravljenje z blokatorji beta uvedemo pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po prebolelem miokardnem infarktu (15, 16). (A) Pri bolnikih s periferno žilno boleznijo in pri tistih z izrazito insulinsko rezistenco, so bolj priporočljivi tisti blokatorji beta, ki hkrati zavirajo tudi adrenergične receptorje alfa (17). (B)
8. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z dokazano koronarno boleznijo uvedemo zdravljenje z acetilsalicilno kislino v enakem odmerku (100 mg/dan) kot pri drugih koronarnih bolnikih (18, 19). (A) Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom je potrebno zdravljenju z acetilsalicilno kislino dodati tudi klopidogrel (20, 21). (A) Zdravljenje s klopidogrelom je bolj učinkovito od acetilsalicilne kisline predvsem pri koronarnih bolnikih s pridruženo periferno arterijsko boleznijo (22, 23).
9. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z akutnim koronarnim sindromom, angiografsko dokazano koronarno boleznijo in pri bolnikih po revaskularizaciji miokarda je potrebno intenzivno zdravljenje s statini v visokih odmerkih (atorvastatin 80 mg/dan) (24, 25). (A) Pri bolnikih, ki statinov ne prenašajo, je indicirana terapija s fibrati (26). (B)
10. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z akutnim koronarnim sindromom je potreben natančen nadzor krvnega sladkorja, kar lahko dosežemo z insulinom (27, 28). (A)
11. Presnovnega zdravljenja z infuzijo glukoze, insulina in kalija (GIK) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z akutnim koronarnim sindromom ne uporabljamo (29, 30). (E*)
12. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z angiografsko dokazano trižilno koronarno boleznijo so rezultati kirurškega premostitvenega zdravljenja boljši kot rezultati perkutane angioplastike (31). (B) Pri perkutani angioplastiki se priporoča uporaba žilnih opornic, prevlečenih s citostatikom (DES) (32). (B)

13. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in koronarno boleznijo strogo upoštevamo priporočila za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti. (E)

UTEMELJITEV

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom je prevalenca sladkorne bolezni zelo visoka (okrog 45%) (1, 2). Kljub izboljšanju preživetja splošne populacije bolnikov po miokardnem infarktu v zadnjih letih, ostaja smrtnost koronarnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 nespremenjena (3). Bolniki s sladkorno boleznijo imajo namreč bistveno višjo pojavnost zapletov po miokardnem infarktu, predvsem je več ponavljajoče ishemijske miokarda, simptomatskega srčnega popuščanja, prekatnih motenj ritma, reinfarktov in možgansko-žilnih dogodkov (4). Povišana zbolewnost in smrtnost je predvsem posledica motenj v presnovi glukoze, kar privede do povečanega oksidativnega stresa, zmanjšane vazodilatatorne rezerve, zmanjšane fibrinolitične aktivnosti, zvečane agregabilnosti trombocitov, avtonomne disfunkcije in diabetične kardiomiopatije (5, 6). Poleg ustreznega zdravljenja koronarne bolezni z zdravili je pomemben tudi strog nadzora krvnega sladkorja, saj je visoka raven krvnega sladkorja povezana z bistveno večjim tveganjem za koronarne dogodke in nastankom srčnega popuščanja (7). Sladkorna bolezen tipa 2 je pogosto povezana z generalizirano aterosklerozo: klinično pomembna bolezen perifernih žil je tri- do štiri-krat pogostejša, možgansko-žilna bolezen pa dvakrat pogostejša kot pri ostalem prebivalstvu (1, 8, 9, 10), zato je pri vseh koronarnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 potrebno oceniti prizadetost perifernih in možganskih žil. Difuzni aterosklerotični proces hkrati otežuje tudi revaskularizacijske posege na koronarnih žilah, zato je pri teh bolnikih zelo pomembno intenzivno zdravljenje z zdravili (11).

Zaradi avtonomne nevropatije so tipični simptomi ishemične bolezni srca (angina pectoris) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 redkejši: tiha ishemija je prisotna pri 10 do 20% bolnikov s sladkorno boleznijo, kar je bistveno pogostejše, kot pri ostalem prebivalstvu (od 1 do 4%) (7). Zato je pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2 s kliničnim sumom na koronarno bolezen potrebno opraviti obremenitveno testiranje ali scintigrafijo miokarda tudi, če bolnik ne navaja tipične retrosternalne bolečine.

Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema bistveno izboljšajo preživetje in zmanjšajo zbolewnost koronarnih bolnikov s sladkorno boleznijo, zato predstavljajo enega najpomembnejših terapevtskih ukrepov pri tej populaciji bolnikov (12-14). Zdravljenje z blokatorji beta pri bolnikih s sladkorno boleznijo se je izkazalo za učinkovito in varno, še posebej pri tistih bolnikih, ki že prejemajo zaviralec renin-angiotenzin sistema. Raziskave kažejo, da pri teh

bolnikih zdravljenje z blokatorji beta ne vpliva na glikemično kontrolo sladkorne bolezni (15-17). Zaradi zvečane agregabilnosti trombocitov bi vsi bolniki s sladkorno in koronarno boleznijo morali prejemati acetilsalicilno kislino ali klopidoarel oziroma kombinacijo obeh zdravil (18-23).

V raziskavi PROVE-IT so pri bolnikih s sladkorno boleznijo in akutnim koronarnim sindromom dokazali, da je zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg dnevno povezano z bistveno manjšo incidenco srčno-žilnih dogodkov v primerjavi z pravastatinom (24).

Ugoden učinek visokih odmerkov atorvastatina pri bolnikih s sladkorno boleznijo so potrdili tudi v raziskavi TNT (25). V raziskavi VA-HIT, ki je vključevala bolnike s sladkorno in koronarno boleznijo, ki niso prenašali statinov, je bilo zdravljenje z gemfibrozilom povezano z bistveno manjšim tveganjem za koronarne dogodke (26).

V randomizirani multicentrični raziskavi CREATE-ECLA so na več kot 20.000 bolnikih z akutnim koronarnim sindromom dokazali, da metabolno zdravljenje z infuzijo glukoze, insulina in kalija ne zmanjša zbolewnosti in smrtnosti, zato ga pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z akutnim koronarnim sindromom rutinsko ne priporočamo (27, 28). Kljub temu ga lahko uporabimo kot eno izmed možnih metod za intenziven nadzor krvnega sladkorja v zgodnjem obdobju po koronarnem dogodku (29, 30).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s trižilno koronarno boleznijo je kirurška revaskularizacija povezana z bistveno manjšo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni v primerjavi s perkutanimi posegi (31). Meta-analiza na 1520 bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih je bila opravljena perkutana revaskularizacija, je pokazala, da je uporaba žilnih opornic, prevečenih s citostatikom (DES), povezana z manjšo stopnjo restenoze in potrebe po ponovni revaskularizaciji v primerjavi z opornicami brez citostatikov (BMS) (32).

LITERATURA

1. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J.* 2005; 149: 1-6.
2. Bartnik M. Glucose Regulation Coronary Artery Disease. *Studies on Prevalence, Recognition and Prognostic Implications.* Stockholm: Karolinska Institutet. 2005; 91: 7140-401-5.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999; 281: 1291-7.

4. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Chieffo C, GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction y use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality chart. *Eur Heart J*. 2001; 22: 2085-103.
5. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabeticpatients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2722-7.
6. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1527-32.
7. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory m, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396-400.
8. Valeur N, Clemmensen P, Saunamaki K, Grande P, for the DANAMI-2 Investigators. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 Sub-study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 119-27.
9. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1750-8.
10. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997; 314: 1512-5.
11. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, Glasziou P, Harris P, Singh BB, et al. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 56-63.
12. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002; 359: 1805-11.
13. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 Study. *Circulation*. 1997; 96: 4239-45.
14. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 631-42.
15. Fox KM. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA Study). *Lancet*. 2003; 362: 782-8.
16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE , McGill JB , Messerli FH , Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2227-36.
17. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A°, Ryde´n L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infraction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J*. 1989; 10: 423-8.
18. Gheorghiade M, Goldsten S. b-Blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation*. 2002; 106: 394-8.
19. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004; 292: 1867-74.

20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-85.
21. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J*. 2001; 345: 494-502.
22. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 625-8.
23. Patrono CP, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J*. 2004; 25: 166-81.
24. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2358-62.
25. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495-504.
26. Robins SJ, Collins D, McNamara JR, Bloomfield HE. Body weight, plasma insulin, and coronary events with gemfibrozil in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Atherosclerosis*. 2008; 196: 849-55.
27. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 26; 293: 437-46.
28. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, 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: 88-136.
29. John JM, Bhatt DL. Management of acute coronary syndrome in diabetes mellitus. *Herz*. 2004; 29: 532-41.
30. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-13.
31. Javadi A, Steinberg DH, Buch AN, Corso PJ, Boyce SW, Pinto Slottow TL, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 116 (Suppl 11): s200-s6.
32. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1399-402.