

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΡ. ΦΟΥΣΑΣ

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειο"

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί πανδημία ταχύτατα αναπτυσσόμενη επηρεάζοντας πάνω από 350 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως.¹ Επιπλέον αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και άνω του 40% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) παρουσιάζουν ΣΔ.^{2,3} Επιπροσθέτως η θνητότητα σε ασθενείς με ΟΣΣ είναι 2-3 φορές πιο αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με μη διαβητικούς⁴ ενώ και κατά τη διάρκεια ΟΣΣ τόσο ασθενείς με υποδιαγνωσμένο ΣΔ όσο και ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη παρουσιάζουν αυξημένη 30ήμερη θνητότητα σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς.⁵ Μακροχρόνια προηγηθείσες μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ ανέδειξαν αύξηση κατά 1,8 φορές της επίπτωσης καρδιαγγειακού θανάτου και 1,4 φορές αύξηση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου μετά 2 έτη συγκριτικά με μη διαβητικούς.⁶

Ειδικότερα όσον αφορά ασθενείς μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διασπόμετος (STEMI), συγκριτικά με μη διαβητικούς, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζονται πιο αργά στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, περισσότερο συχνά εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια και τελική βλάβη οργάνων στόχων και συνθέστερα λαμβάνουν καθυστερημένη θεραπεία επαναιμάτωσης. Επιπλέον μεταανάλυση 19 μελετών που συμπεριελάμβανε 6.000 ασθενείς με STEMI κατέδειξαν παρόμοιο όφελος μεταξύ θρομβόλυσης και πρωτογενούς αγγειοπλαστικής (PCI) σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.⁷ Στην ίδια μελέτη όμως τα ποσοστά εμφάνισης υποτροπής οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς μετά πρωτογενή αγγειοπλαστική και επιπλέον οι ασθενείς με ΣΔ παρουσίαζαν καθυστερημένη έναρξη επαναιμάτωσης και μακρότερους ισχαιμικούς χρόνους ένεκα και της άτυπης συμπτωματολογίας με αποτέλεσμα σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας.

Στην Ευρώπη 20-30% των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διασπόμετος (NSTEMACS) παρουσιάζουν γνωστό ΣΔ ενώ αντίστοιχα ένα παρόμοιο ποσοστό παρουσιάζει είτε μη διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη είτε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.^{5,8} Σε ανάλυση 15.000 ασθενών με NSTEMACS ο ΣΔ ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενος με αυξημένη 30ήμερη και ετήσια θνητότητα.⁹ Επιπλέον διαβητικοί ασθενείς με NSTEMACS συνήθως είναι πιο ηλικιωμένοι, πιο συχνά παρουσιάζουν προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση, και νεφρική ανεπάρκεια και εμφανίζουν πιο άτυπη συμπτωματολογία¹⁰. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ασθενείς με ΣΔ είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ, επανέμφραγμα, νεφρική ανεπάρκεια και αιμορραγίες.^{10,11}

Θεραπευτικά συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη αντιαμοπεταλιακή απάντηση στην κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη και λιγότερα ευνοικά αποτελέσματα μετά επεμβατική (PCI) και χειρουργική επαναιμάτωση (CABG).^{12,13}

Ειδικότερα η επαναιμάτωση σε διαβητικούς ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο με NSTEMACS παραμένει αδιευκρίνιστη εξαιτίας έλλειψης τυχαποιημένων μελετών που να συγκρίνουν διαφορετικές στρατηγικές. Τα καλύτερα αποτελέσματα προέρχονται από σύγκριση PCI και CABG σε πολυαγγειακούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.¹⁴⁻¹⁶ Η επιλογή της στρατηγικής επαναιμάτωσης σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να βασίζεται σε συναξιολόγηση πολλών παραγόντων όπως η κλινική παρουσίαση (αιμοδυναμική/ηλεκτρική ασταθεια, συνεχιζόμενη ισχαιμία) η συμπλοκότητα της στεφανιαίας νόσου, η καταλληλότητα των βλαβών για PCI και των άπω σημείων για αναστομώσεις σε CABG, το ισχαιμικό φορτίο, η υπερηχογραφική εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και οι τυχόν συννοσηρότητες. Επιπλέον διάφορα scores αξιολόγησης στεφανιαίων βλαβών και πρόβλεψης χειρουργικής θνητότητας όπως SYNTAX, EuroSCORE II, STS θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη λήψη

των αποφάσεων.¹⁷ Ο ρόλος του Heart Team είναι σημαντικός και όλοι οι ασθενείς με ΣΔ και σύνθετη πολυαγγειακή νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται.¹⁸ Συνολικά ο ουδός χειρουργικής επαναιμάτωσης συγκριτικά με PCI σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να είναι χαμηλός συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς και χαμηλού κινδύνου ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο.¹⁴⁻¹⁶ Σε διαβητικούς ασθενείς με συνεχιζόμενη ισχαιμία ή αιμοδυναμική αστάθεια άμεση στεφανιογραφία ενδείκνυται και η κατάλληλη θεραπεία επαναιμάτωσης θα πρέπει να επιλέγεται εξατομικευμένα και μετά συζήτηση με Heart Team κατανοώντας το αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επαναιμάτωσης σε συνεχιζόμενη ισχαιμία. Τέλος τα DES stents έχουν μειώσει δραματικά την ανάγκη για επαναλαμβανόμενη επαναιμάτωση σε διαβητικούς ασθενείς και προτείνονται ως πρώτη επιλογή.¹⁹

Όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τόσο οι διαβητικοί όσο και οι μη διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με τα ίδια φάρμακα και δοσολογίες. Οι νεώτεροι αναστολείς P2Y12 πρασουγρέλη και τικαγρελόρη φαίνονται ανώτεροι συγκριτικά με κλοπιδογρέλη σε διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ στις μελέτες TRITON-TIMI 38 και PLATO.²⁰ Αντίστοιχα οι αναστολείς GPIIb/IIIa φαίνεται να μειώνουν τη θνητότητα σε διαβητικούς ασθενείς με NSTEMI-ACS στη προ κλοπιδογρέλης εποχή αλλά ο ρόλος τους πλέον πρέπει να διαφωτισθεί περαιτέρω.²² Παρά τον αυξημένο κίνδυνο, αντιαιμοπεταλιακά όπως οι θειενοπυριδίνες λιγότερο συχνά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΣΔ συγκριτικά με μη διαβητικούς με δυσμενές αποτέλεσμα τόσο στην ενδοοσκοπική όσο και στην μακροχρόνια θνητότητα αυτών.^{6,23,24}

Σημαντική είναι η παρακολούθηση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά διαβητικών ασθενών μετά PCI. Ανεπαρκή δεδομένα υπάρχουν και για τη διακοπή της μεταφορμίνης 24-48 ώρες προ στεφανιογραφίας ή PCI καθώς ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης είναι αμελητέος. Η νεφρική λειτουργία εντούτοις θα πρέπει να παρακολουθείται μετά αγγειοπλαστική σε αυτούς τους ασθενείς.²⁵ Επιπροσθέτως, σαν γενικός κανόνας, λιγότερο αυστηρός έλεγχος γλυκόζης θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με πιο προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσο, μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και περισσότερες συνοσηρότητες στην οξεία φάση και κατά την παρακολούθηση ΟΣΣ.

Συμπερασματικά ΣΔ αυξάνει τη θνητότητα ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με διαφόρους μηχανισμούς ενώ και η εφαρμογή ποιας κατάλλη-

λης θεραπευτικής παρέμβασής επαναιμάτωσης σε ποιους και πότε απαιτούν περισσότερες τυχαioποιημένες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. May 2010;17 Suppl 1:S3-8.
2. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) – a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 30 2013;61(17):1777-1786.
3. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *American heart journal*. Oct 2014;168(4):466-470 e461.
4. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 10 2012;60(2):106-111.
5. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *American heart journal*. Jun 2013;165(6):918-925 e912.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. Aug 29 2000;102(9):1014-1019.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. Oct 03 2013;369(14):1317-1326.
8. 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*. Jun 22 2002;359(9324):2140-2144.
9. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. Aug 15 2007;298(7):765-775.
10. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome

- in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Nov 2005;22(11):1542-1550.
11. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. Apr 14 2009;119(14):1873-1882.
 12. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes care*. Apr 2009;32(4):531-540.
 13. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. Feb 22 2011;123(7):798-813.
 14. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. May 2013;43(5):1006-1013.
 15. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 02 2010;55(5):432-440.
 16. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. Dec 20 2012;367(25):2375-2384.
 17. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *European heart journal*. Nov 2011;32(22):2748-2757.
 18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. Oct 01 2014;35(37):2541-2619.
 19. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. Aug 10 2012;345:e5170.
 20. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. Oct 14 2008;118(16):1626-1636.
 21. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European heart journal*. Dec 2010;31(24):3006-3016.
 22. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. Dec 04 2001;104(23):2767-2771.
 23. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 30 2007;50(18):1742-1751.
 24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. Sep 10 2009;361(11):1045-1057.
 25. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. Jan 14 2016;37(3):267-315.