

## Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

# Η Θεραπεία της Σταθερής Στεφανιαίας Νόσου στους Διαβητικούς Ασθενείς: Η Μάχη Μεταξύ «Επεμβατικών» και «Μη Επεμβατικών» Συνεχίζεται

ΒΛΑΣΙΟΣ Ν. ΠΥΡΓΑΚΗΣ

Καρδιολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα



**Ο** σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η καρδιαγγειακή νόσος θεωρούνται σήμερα ως δύο όψεις του ίδιου νομίσματος. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2) βρίσκονται σε σαφώς μεγαλύτερο (διπλάσιο έως τετραπλάσιο) κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου από τους μη διαβητικούς ασθενείς.<sup>1-4</sup>

Όσον αφορά τους ασθενείς με σταθερή Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) και ΣΔ2 από χρόνια πλανώνται δύο σημαντικά ερωτήματα:

1. Ποιά είναι η καλύτερη στρατηγική για την αντιμετώπιση της ισχαιμίας, η οποία ως γνωστόν αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου στους διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς;
2. Ποιά πρέπει να είναι η θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία αποτελεί το βασικό αίτιο του ΣΔ οδηγώντας σε καρδιαγγειακές επιπλοκές;<sup>5,6</sup>

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης BARI 2D.<sup>7</sup>

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να δώσει απαντήσεις στα ακόλουθα ερωτήματα:

(α) κατά πόσο τα αντιδιαβητικά δισκία που δρουν ως ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (metformin and thiazolidinediones) συγκρινόμενα με την ινσουλινοθεραπεία (sulfonylureas, Insulin) σταματούν ή επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής ΣΝ και

(β) κατά πόσον η πρόωγη επαναγγείωση στους διαβητικούς μπορεί να μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή.

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 2.368 ασθενείς με ΣΔ2 και σταθερή ΣΝ οι οποίοι αφενός είτε:

- υποβλήθηκαν σε πρόωγη επαναγγείωση ή έλαβαν φαρμακευτική αγωγή και αφετέρου είτε
- ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία που ευαισθητοποιούν στην ινσουλίνη ή είχαν τεθεί σε ινσουλινοθεραπεία.

Ως μέθοδος επαναγγείωσης (PCI ή CABG) χρησιμοποιήθηκε αυτή η οποία επιλέχθηκε ως η καταλληλότερη για κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό.

Οι ασθενείς στο σκέλος της φαρμακευτικής αγωγής έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες με τους ακόλουθους στόχους:

Γλυκοζυωμένη Hb < 7%

LDL-Chol < 100 mgr/dl

Αρτηριακή πίεση ≤ 130/80 mmHg.

Όσοι απ' αυτούς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ανέφεραν επιδείνωση στηθάγχης ή ανέπτυξαν ισχαιμία ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από κάθε αιτία, και το δευτερεύον ο συνδυασμός θανάτου-εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 5,3 χρόνια.

## Αποτελέσματα:

- Ποσοστό 42% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της φαρμακευτικής αγωγής

χρειάστηκε τελικά να υποβληθούν σε επέμβαση επαναιμάτωσης κατά την διάρκεια της 5ετίας.

- Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην 5-ετή επιβίωση και στην συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία (ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης) ή σ' αυτούς που ελάμβαναν ινσουλίνη.
- Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα στην πενταετία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή (12,2%) και αυτών που υποβλήθηκαν σε πρώιμη επαναγγείωση (11,7%,  $p=0,97$ ).
- Η 5-ετής επιβίωση των υποβληθέντων σε PCI ή CABG ήταν παρόμοια.
- Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν ελαφρώς μικρότερη θνητότητα στην πενταετία (13,6% vs 16,4%  $p=0,33$ ), και σημαντικά μειωμένη συχνότητα δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου (22,4 % vs 30,5%  $p=0,01$ ) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Το μεγαλύτερο ποσοστό της διαφοράς οφειλόταν σε μείωση των εμφραγμάτων (7,4% vs 14,6%).
- Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI ή έλαβαν φαρμακευτική αγωγή δεν διαπιστώθηκε διαφορά στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

### Η καρδιολογική άποψη

- Η μελέτη BARI 2D απέτυχε να δείξει υπεροχή της στρατηγικής της πρώιμης επαναιμάτωσης με PCI ή CABG έναντι της φαρμακευτικής αγωγής τόσοσον όσον αφορά στη θνητότητα αλλά και στα μείζονα συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς με σταθερή ΣΝ.
- Οι μόνοι ασθενείς που ωφελήθηκαν από την στρατηγική αυτή ήσαν οι ασθενείς με εκτεταμένη ΣΝ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε CABG. Ακόμα και σ' αυτούς όμως δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην θνητότητα αλλά μόνο στα συμβάματα και κυρίως το έμφραγμα. Ίσως, είναι η πρώτη φορά που σε τυχαίοποιημένη μελέτη φαίνεται ότι η διενέργεια CABG μπορεί να μειώσει την συχνότητα του μη θανατηφόρου εμφράγματος.
- Τα αποτελέσματα της BARI 2D ενισχύουν τα ευρήματα της COURAGE<sup>8</sup> και δείχνουν ότι πολλοί διαβητικοί ασθενείς μπορούν να αντιμετω-

τωπισθούν με ασφάλεια (τουλάχιστον στην αρχή) με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

- Όμως οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώνεται μεγάλο ισχαιμικό φορτίο ή «υψηλού κινδύνου» ανατομία στεφανιαίων βλαβών (π.χ νόσος στελέχους, 3 αγγείων κ.λπ.) είναι προτιμότερο να υποβάλλονται σε CABG (παρά σε PCI) για μείωση των μελλοντικών συμβαμάτων.

Η καρδιοπροστατευτική υπεροχή της CABG έναντι της PCI μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι η τοποθέτηση μοσχευμάτων στα μέσα τμήματα των στεφανιαίων αγγείων έχει σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την θεραπεία των υπευθύνων βλαβών, αλλά προφυλάσσει και από την ανάπτυξη νέων βλαβών κεντρικότερα, ενώ τα stents θεραπεύουν μόνο κατάλληλες για PCI στενωτικές βλάβες χωρίς να προσφέρουν όμως προστασία σε ενδεχόμενη εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου.<sup>9</sup>

### Βιβλιογραφία

1. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996; 335: 217-225.
2. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Aubert RE, Ballard DJ, Barrett-Connor E, et al, editors. *Diabetes in America*, 2nd ed. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 233-257. (NIH publication no. 95-1468.)
3. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 171-179.
4. 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.* 2000; 102: 1014-1019.
5. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1071-1080.
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
7. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med;* 2009; 360: 2503-2515.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med;* 2007 356: 1503-1516.
9. Taggart DP. PCI or CABG in coronary artery disease? *Lancet.* 2009; 373: 1150-1152.