

Johan Herlitz, docent, överläkare, kardiologdivisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (johan.herlitz@hjl.gu.se)

Gunnar Brandrup-Wognsen, med dr, specialistläkare, thoraxkirurgiska divisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ischemisk hjärtsjukdom

Kranskärlskirurgi ofta effektiv även vid diabetes

II Förekomsten av diabetes ökar. Idag är prevalensen i en svensk normalbefolkning 3 procent. Det finns cirka 150 miljoner människor med diabetes i världen. Denna siffra beräknas vara fördubblad år 2025. Det stora flertalet har typ II-diabetes. Patienter med diabetes har en ökad risk att utveckla ischemisk hjärtsjukdom. Bland de patienter som drabbas av akut hjärtinfarkt utgör diabetiker ca 20 procent [1]. Även bland de patienter med instabil kranskärlssjukdom anges diabetiker utgöra ca 20 procent [2]. I båda dessa populationer har diabetiker visat sig utgöra en högriskgrupp, med ökad dödlighet och ökad risk att utveckla hjärtinfarkt och stroke [1-3].

Kranskärlskirurgi är idag en etablerad behandlingsmetod vid instabil kranskärlssjukdom. Behandlingen har en dokumenterad effekt såväl på överlevnad [4] som på angina pectoris [5]. I de randomiserade studier som ligger till grund för dokumentationen saknas dock data på diabetiker. Om detta beror på bristande intresse eller på låga patientantal och därmed bristfällig statistisk styrka är oklart. De kunskaper vi idag har vad avser effekter av kranskärlskirurgi vid diabetes är alltså huvudsakligen indirekta och baserade på observationsstudier.

Visst stöd för minskad mortalitet

I den enda metaanalys som gjorts av de randomiserade studierna visades kranskärlskirurgi reducera den totala dödligheten, jämfört med medicinsk behandling, med 39 procent under de första fem åren och med 17 procent under de första tio åren, uttryckt i relativ riskreduktion [4].

För diabetiker gavs inga mortalitetsdata. Man kunde däremot visa att förlängningen i överlevnad (uppskattad som medelöverlevnadstid) för alla opererade patienter var 4,2 månader [4]. Denna förlängning samvarierade signifikant med den preoperativa ejektionsfraktionen. Således sågs en ökad medelöverlevnad efter kranskärlskirurgi på elva månader bland patienter med försämrad preoperativ vänsterkammarfunktion, medan ökningen bara var två månader bland patienter med normal vänsterkammarfunktion [4]. Eftersom diabetiker som grupp har rapporterats att mera ofta ha en försämrad preoperativ myokardfunktion [6, 7] skulle detta indikera en något bättre effekt på överlevnad bland diabetiker. Ytterligare indirekta stöd för att kranskärlskirurgi ökar överlevnad bland diabetiker är nyligen rapporterade studier där patienter med

SAMMANFATTAT

Förekomsten av diabetes ökar. Dessa patienter har en förhöjd risk att utveckla ischemisk hjärtsjukdom.

Många får invalidiserande symtom som inte kan bemästras med medicinsk behandling.

Kranskärlskirurgi har generellt sett visat god effekt på överlevnad och livskvalitet vid ischemisk hjärtsjukdom. Någon separat studie på diabetiker har inte gjorts, och det är fortfarande inte visat om effekten hos diabetiker är lika god.

Subgruppsanalyser och observationsstudier ger dock stöd för att kranskärlskirurgi ökar överlevnaden och förbättrar livskvaliteten även hos diabetiker, och att kranskärlskirurgi vid diabetes och flerkärlssjukdom erbjuder fördelar jämfört med ballongdilatation.

flerkärlssjukdom randomiserats till att behandlas med antingen kranskärlskirurgi eller ballongdilatation. I den största studien, den s k BARI(bypass angioplasty revascularization investigation)-studien randomiserades 1 829 patienter, varav 41 procent hade trekärlssjukdom, 9 procent hade hjärtsvikt och 19 procent hade diabetes [8]. I totalmaterialet såg man inte någon signifikant skillnad i dödlighet mellan de två behandlingarna, men för diabetikerna fann man under sju års uppföljning en signifikant högre dödlighet bland dem som genomgått ballongdilatation (44,3 procent) jämfört med kirurgi (23,6 procent; $p=0,001$). I den s k EAST(emory angioplasty versus surgery trial)-studien fann man liknande resultat, även om detta är en betydligt mindre studie [9]. En viktig iakttagelse i BARI-studien var att den minskade dödligheten, bland diabetiker som genomgick kranskärlskirurgi jämfört med ballongdilatation, var mest påtaglig bland patienter som senare utvecklade en Q-vågsinfarkt [10]. Med andra ord, det går bättre för patienter som får en Q-vågsinfarkt under uppföljningen

efter kranskärlskirurgi än efter ballongdilatation. Tänkbara orsaker till detta är följande:

1. Diabetiker har en mera extensiv och progressiv sjukdom som även inkluderar distala kärl än patienter utan diabetes. Därför är det troligt att en fokal dilatation med PTCA (perkutan transluminal koronarangioplastik) resulterar i mera kvarstående ischemi än kranskärlskirurgi.
2. Andra studier har visat att diabetiker mindre ofta utvecklar kollateraler än icke-diabetiker [11]. Detta skulle kunna bidra till en mer omfattande myokardischemi efter en koronarokklusion, vilket skulle kunna förklara en högre dödlighet

Även i sk registerstudier har man rapporterat en högre dödlighet bland de diabetiker som genomgått ballongdilatation jämfört med bland dem som genomgått kranskärlskirurgi. Sålunda beskrev O'Keefe och medarbetare att bland 5 809 patienter med flerkärlssjukdom hade 12 procent diabetes [12]. För dessa diabetiker var 10-årsmortaliteten 54 procent efter ballongdilatation, och 40 procent efter kranskärlskirurgi ($p < 0,0001$). En intressant iakttagelse i denna studie var att skillnaden i dödlighet efter de två ingreppen återfanns i den grupp som behandlades med orala antidiabetika, där resultaten utföll till kirurgins fördel. I andra registerstudier har man inte sett en lika påtaglig skillnad i dödlighet mellan patienter som genomgått ballongdilatation och patienter som genomgått kranskärlskirurgi [6, 13].

Överdödlighet jämfört med icke-diabetiker

Även om data antyder att kranskärlskirurgi minskar dödligheten bland diabetiker med ischemisk hjärtsjukdom och att kirurgi är effektivare än ballongdilatation kvarstår en markant överdödlighet hos diabetiker jämfört med icke-diabetiker även efter kranskärlskirurgi. I en svensk undersökning var 5-årsdödligheten efter kranskärlskirurgi 24,8 procent bland diabetiker och 12,5 procent bland icke-diabetiker, alltså en dubbelt så stor risk att dö [14]. Denna riskökning föreföll att i första hand involvera det första året efter operationen. Därefter löpte kurvorna parallellt. Liknande har observerats i andra studier utanför Sverige [7].

Man har diskuterat om överdödligheten hos diabetiker skulle kunna bero på andra riskfaktorer än diabetes, eftersom dessa ofta är mer vanligt förekommande hos diabetiker (t ex tidigare känd hjärtsvikt, hypertoni eller nedsatt njurfunktion). I en studie gjordes därför en multivariat analys för att korrigera för sådana eventuella skillnader. Även den justerade risken visade sig vara ungefär dubbelt så hög hos diabetiker som hos icke-diabetiker [14]. Dessa observationer skall relateras till att de sjukaste diabetikerna ofta inte erbjuds kranskärlskirurgi, på grund av njursjukdom, utbredda kärlförändringar (halskärl, perifera kärl) samt en kärlanatomy som gör operativa ingrepp svårare att genomföra av rent tekniska skäl (ofta dåliga mottagarkärl). De skall också relateras till att en intensiv sekundär preventiv behandling inte har förelegat. Sannolikt har en dylik, speciellt hos diabetiker, en stor betydelse.

Man har försökt att definiera vilka som är de avgörande faktorerna för en ökad risk att dö bland diabetiker som genomgått kranskärlskirurgi. I en svensk undersökning kunde tre faktorer identifieras: rökning, låg ejektionsfraktion och njursvikt [14]. I en nyligen publicerad amerikansk undersökning föll följande ut som riskindikatorer: hög ålder, förhöjt kreatinin, proteinuri, icke-användande av LIMA (left internal mammary artery) till LAD (left anterior descendens artery) samt låg kroppsvikt [15].

I en femårsuppföljning av dödsorsaker bland diabetiker som genomgått kranskärlskirurgi noterades bland 60 dödsfall att 68 procent dog en kardiell död, 37 procent dog i hjärtinfarkt och 2 procent i stroke [14]. Bland de patienter som inte

hade diabetes dog 56 procent en kardiell död, 32 procent i hjärtinfarkt och 9 procent i stroke. Någon påtaglig skillnad i dödsmönster mellan diabetiker och icke-diabetiker har alltså inte kunnat påvisas.

Symtomlindring och förbättrad livskvalitet

Få studier har belyst huruvida effekterna av kranskärlskirurgi på angina är likartad bland diabetiker och icke-diabetiker. I en svensk undersökning noterades att bland de diabetiker som genomgått kranskärlskirurgi hade 94 procent angina före operationen, 35 procent två år efter ingreppet och 49 procent ytterligare tre år senare (alltså fem år efter kranskärlskirurgin). Motsvarande siffror för patienter utan diabetes var 93 procent, 29 procent och 40 procent [16, 17]. Dessa data indikerar att reduktionen av angina pectoris efter kranskärlskirurgi är likartad bland diabetiker och icke-diabetiker.

Även effekten på livskvaliteten har belysts. I två publikationer beskrivs livskvaliteten före operationen, två år efter operationen och fem år efter operationen bland diabetiker och icke-diabetiker [17, 18]. I stort sett sågs likartade förbättringar av livskvalitet i dessa två grupper efter operationen.

Avseende prediktion av försämrad livskvalitet fem år efter kranskärlskirurgi har svenska erfarenheter indikerat tre tunga riskfaktorer. Dessa är kvinnligt kön, kroniskt obstruktiv lungsjukdom och diabetes [19]. Dessa tre föll ut som oberoende prediktorer för en försämrad livskvalitet med tre olika test (Nottingham Health Profile, Psychological General Well-Being Index och Physical Activity Score). Detta skall dock ses mot bakgrund av att diabetiker även före kirurgi har en försämrad livskvalitet jämfört med icke-diabetiker.

Högre morbiditet jämfört med icke-diabetiker

Diabetes har visat sig vara associerat med en ökad risk för stroke efter kranskärlskirurgi [20, 21]. Olika typer av komplikationer associerade till ingreppet har också beskrivits förekomma mera ofta bland diabetiker jämfört med icke-diabetiker. Således fann Fietsam och medarbetare en ökad morbiditet bland diabetiker postoperativt, orsakad av en ökad förekomst av infektioner, respiratorisk insufficiens, arytmier och behov av olika stödåtgärder [22]. Kuan och medarbetare beskrev att diabetikerna oftare än icke-diabetikerna utvecklade postoperativ stroke, blödning och peroperativ hjärtinfarkt [23]. Vi fann, liksom Kuan och medarbetare, att diabetiker oftare än icke-diabetiker utvecklade neurologiska komplikationer [24].

Bypass bättre än angioplastik vid flerkärlssjuka

Studier talar för att resultaten för diabetiker, framför allt på lång sikt, är bättre med CABG (coronary artery bypass grafting) än med PTCA, speciellt vid flerkärlssjuka [8].

Vissa anser att detta till en del kan bero på inkomplett revaskularisering i samband med PTCA [13]. Det är visat att insulinbehandlade diabetiker har en mer aggressiv sjukdom som involverar mindre kärl, ger mer diffust påverkade kärl och oftare engagerar flera kärl än vad icke-diabetiker har. Risken för ulcerationer och efterföljande tromboser skulle därmed vara större hos diabetiker. Detta skulle kunna förklara varför inkomplett revaskularisering inte ger lika bra resultat.

Anledningen kan också vara att insulin är en tillväxtfaktor som stimulerar till restenos efter en endotelcellsskada i samband med dilatation. Inom kranskärlskirurgin ser vi ibland fula förändringar distalt i kärlen efter PTCA. Kan detta bero på en endotelcellsskada efter PTCA-guidevajern i kombination med tillväxtfaktorn insulin? Efter CABG kan ibland ses isolerade stenoser på vengraften. Detta skulle också kunna bero på en endotelcellsskada som tillkommit i samband med uttagning av venmaterial.

Ovanstående data talar för att diabetiker, i varje fall fler-

kärlssjuka, bör rekommenderas kranskärlsoperation framför PTCA. Detta om man tittar på resultaten på lång sikt. På kort sikt finns emellertid en allvarlig komplikation som förekommer enbart vid CABG, och det är mediastinit, djup sårinfektion bakom bröstbenet. Diabetes mellitus är en riskfaktor, vilket innebär att diabetiker löper en ökad risk att råka ut för denna komplikation. Man har visat att höga B-glukosvärden under de första två dygna efter operationen är en oberoende riskfaktor för djup sårinfektion. Studier visar nu att man med en nogsam metabol kontroll, genom kontinuerlig intravenös tillförsel av insulin under de första dygna, signifikant kan minska risken för utvecklande av denna fruktade komplikation [25]. Huruvida metabol kontroll på lång sikt kan förbättra resultaten återstår att visa. I tider då invasiv kardiologi och kranskärlskirurgi expanderar vilar ett stort ansvar på läkare att följa upp patienter och resultat på lång sikt, så att vi i framtiden kan ge varje patient det bästa behandlingsalternativet.

Konklusion

CABG är en etablerad och effektiv behandlingsmetod vid angina pectoris och minskar dödligheten i definierade subgrupper. Indirekta data antyder att kranskärlskirurgi minskar dödligheten också bland diabetiker. Kranskärlskirurgi är att föredra framför ballongdilatation bland diabetiker med flerkärlssjukdom. Effekten av kranskärlskirurgi på angina pectoris och livskvalitet förefaller likartad bland diabetiker och icke-diabetiker, såväl på kort som på lång sikt. Jämfört med icke-diabetiker löper dock diabetikerna dubbelt så stor risk att dö redan tidigt efter operationen. Diabetes utgör också en oberoende riskfaktor för en försämrad livskvalitet fem år efter kranskärlskirurgi, sannolikt beroende på ett sämre utgångsläge.

Referenser

- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, 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;102:1014-9.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialist Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- CASS principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1983;68:951-60.
- Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551-6.
- The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
- King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS, for the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) Investigators. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.
- Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, et al. for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. The effect of previous coronary artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:989-97.
- O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics; a risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1998;19:1696-703.
- Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS Jr, Ghazzal ZM, Jones EL, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:10-9.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlson BW, Sjöland H, Karlsson T, Caidahl K, et al. Mortality, mode of death and risk indicators for death during 5 years after coronary artery bypass grafting among patients with and without a history of diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2000;11:339-46.
- Marso SP, Ellis SG, Gurm HS, Lytle BW, Topol EJ. Proteinuria is a key determinant of death in patients with diabetes after isolated coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2000;139:939-44.
- Herlitz J, Haglid M, Hartford M, Karlson BW, Karlsson T, Lindelöw B, et al. Physical activity, dyspnea, and chest pain before and after coronary artery bypass grafting in relation to a history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1603-11.
- Herlitz J, Sjöland H, Haglid M, Karlson BW, Caidahl K, Wiklund I, et al. Impact of a history of diabetes mellitus on quality of life after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:853-61.
- Herlitz J, Wiklund I, Caidahl K, Karlson BW, Sjöland H, Hartford M, et al. Determinants of an impaired quality of life five years after coronary artery bypass surgery. *Heart* 1999;81:342-6.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Emanuelsson H, Haglid M, Karlsson Å, Karlsson T, Karlson BW. Risk indicators for cerebrovascular complications after coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:20-4.
- Lynn GM, Stefanko K, Reed JF 3rd, Gee W, Nicholas G. Risk factors for stroke after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1518-23.
- Kuan P, Bernstein SB, Ellestad MH. Coronary artery bypass surgery morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1391-7.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Emanuelsson H, Haglid M, Karlson BW, Karlsson T, et al. Mortality and morbidity in diabetic and non-diabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996;19:698-703.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-62.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://ltarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Ischemic heart disease
Coronary surgery often efficacious even in diabetes

Johan Herlitz, Gunnar Brandrup-Wognsen

Läkartidningen 2001;98:4830-2

The prevalence of diabetes is increasing. These patients are at greater risk of developing ischemic heart disease. Many have symptoms that cannot be adequately managed through pharmacological treatment. Coronary artery bypass grafting (CABG) has shown good effects on survival and quality of life in ischemic heart disease. However, studies on diabetics have been few. Sub-group analyses and observational studies provide indirect support for the contention that CABG increases survival and improves quality of life even among diabetics. When diabetes and multivessel disease coexist, CABG offers advantages as compared with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Conclusion: CABG increases survival and improves quality of life among diabetics with symptoms of ischemic heart disease.

Correspondence: Johan Herlitz, Division of cardiology, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.