

CLINICAL CHARACTERISTICS AND TWO-YEAR OUTCOME OF PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE: DIABETICS VS. NON-DIABETICS

KLINIČKE KARAKTERISTIKE I DVOGODIŠNJI ISHOD BOLESNIKA SA ANGINOM PEKTORIS BEZ OPSTRUKTIVNE KORONARNE BOLESTI: DIJABETIČARI VS. NEDIJABETIČARI

Nevena Lazović¹, Anđela Milićević¹, Danijela Trifunović-Zamaklar^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: nevena.lazovic.95@gmail.com

Abstract

Introduction: Myocardial ischemia, without significant stenosis on epicardial coronary arteries is still not fully explained entity, however coronary microcirculatory dysfunction is certainly important. This heterogeneous syndrome is referred to as INOCA (Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease) and carries a significant risk of major cardiovascular events (Major Adverse Cardiovascular Events - MACE). Diabetes mellitus (DM) is a risk factor for coronary microcirculatory dysfunction, but its role in INOCA is not completely evaluated.

Aim: To compare the clinical characteristics and outcomes during two-year follow-up in patients with INOCA with vs. without diabetes, referred to coronary angiography due to chest pain or angina pectoris.

Material and methods: A number of 328 patients with angina and/or documented inducible ischemia referred for angiography to Cardiology department of Clinical Center of Serbia between June 2015 and June 2017 were included in study. All of data (clinical parameters, echocardiographic and angiographic results) are obtained from standard medical history and through a telephone survey. Mortality was defined as the primary endpoint and MACE (mortality, myocardial infarction and hospitalization because of heart failure) as the secondary endpoint.

Results: Patients are divided into two groups: DM (n = 93; 28.4%) and nonDM. The follow-up was done in 124 patients. The median of follow-up was two years and mortality was 3%. All patients who died had DM. The incidence of hospitalization in the whole group was 47%, and the development of heart failure was 69%. Patients with DM were older (p = 0.001), had higher BMI (p = 0.028), higher incidence of valvular diseases and higher incidence of MACE (p < 0.05). Groups didn't significantly differ according to results of the exercise test, coronarographic findings, nor according to the clinical presentation and other risk factors.

Conclusion: Patients with INOCA might have severe clinical outcomes (mortality, hospitalization, heart failure development). Diabetes mellitus is a significant predictor of an adverse clinical event among INOCA patients.

Keywords:

coronary
microvascular
dysfunction,
diabetes,
INOCA,
MACE

Sažetak

Uvod: Miokardna ishemija bez angiografski značajnih stenoza na epikardnim koronarnim arterijama predstavlja još uvek nedovoljno istražen entitet u čijem nastanku važnu ulogu ima disfunkcija koronarne mikrocirkulacije. Ovaj, inače heterogeni, sindrom je označen kao INOCA (engl. *Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease*) i nosi značajan rizik za nastanak velikih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE). Dijabetes melitus (DM) je faktor rizika za disfunkciju koronarne mikrocirkulacije, ali se ovaj entitet javlja i u osoba bez dijabetesa.

Cilj: Cilj rada je uporediti kliničku sliku i dvogodišnji ishod pacijenata sa i bez dijabetesa upućenih na koronarografiju zbog angine pektoris na kojoj nisu utvrđene angiografski značajne stenoze na epikardnim koronarnim arterijama.

Materijal i metode: Ispitivanje je obavljeno na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) u Beogradu na ukupno 328 pacijenata koji su se javili zbog anginoznog bola u grudima u periodu od juna 2015. do juna 2017. godine. Podaci (klinički parametri, ehokardiografski i angiografski nalazi) dobijeni su iz standardnih istorija bolesti, a praćenje je obavljeno putem telefonske ankete. Primarni ishod praćenja je mortalitet, a kao sekundarni su definisani kompozitni događaj (MACE) u čiji sastav su ulazili: letalni ishod, infarkt miokarda i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije.

Rezultati: Bolesnici su podeljeni u dve grupe: DM (n = 93; 28,4%) i bez DM. Tokom dvogodišnjeg perioda praćenja obuhvaćena su ukupno 124 pacijenta. Mortalitet je iznosio 3% i svi preminuli su bili dijabetičari. Incidencija hospitalizacije zbog kardiološkog događaja u celoj grupi iznosila je 47%, a razvoja srčane slabosti 69%. Pacijenti sa DM su imali veću prosečnu starost (p = 0,001), veći indeks telesne mase (p = 0,028), veću učestalost valvularnih mana i veću učestalost MACE (p < 0,05). Grupe se nisu statistički značajno razlikovale prema rezultatima testa fizičkim opterećenjem, koronarografskim nalazima, kao ni prema kliničkoj manifestaciji i drugim faktorima rizika.

Zaključak: Pacijenti sa INOCA sindromom imaju ozbiljan klinički tok bolesti (hospitalizacije, srčana insuficijencija, smrtni ishod). Dijabetes melitus predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda u ovoj populaciji bolesnika.

Ključne reči:

koronarna
mikrovaskularna
disfunkcija,
dijabetes,
INOCA,
MACE

Uvod

Savremene kardiološke dijagnostičke metode su pokazale porast broja pacijenata sa dokazanom miokardnom ishemijom i bez nalaza opstruktivne koronarne arterijske bolesti (1). Ovaj klinički entitet je označen kao INOCA (engl. *Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease*). Ti pacijenti tipično imaju bol u grudnom košu sa karakteristikama angine pektoris i/ili inducibilnu ishemiju dokazanu testom fizičkim opterećenjem, ali na koronarnoj angiografiji nemaju hemodinamski značajne opstruktivne lezije (1,2). U medicinskoj literaturi se sve češće opisuje i mogućnost ispoljavanja infarkta miokarda bez značajne opstrukcije koronarnih arterija. Taj entitet je označen kao MINOCA (engl. *Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery Disease*).

Postoje različite definicije opstruktivne koronarne arterijske bolesti (engl. *Coronary Artery Disease*, CAD). Generalno se smatra da su koronarne arterije "normalne" ako nije utvrđena luminalna stenoza ili je ona < 20%, dok je neopstruktivna koronarna arterijska bolest (engl. *Non Obstructive Coronary Artery Disease*, NOCAD) definisana kao luminalna stenoza veća od 20%, a manja od 50% (3-6). Anatomska ispitivanja su pokazala da su stenoze \geq 50% značajne (7,8), ali se i dalje tradicionalno smatra da postoji opstruktivna koronarna arterijska bolest tek ako je stenoza 70% ili više (9).

Mehanizam patogeneze INOCA još uvek nije dovoljno istražen, ali se smatra da koronarna mikrovaskularna disfunkcija (engl. *Coronary Microvascular Dysfunction*, CMD) igra važnu ulogu u nastanku ovog entiteta (10). Mada ne postoji opstrukcija na nivou koronarnih arterija, različita oštećenja unutrašnjih zidova krvnih sudova mogu dovesti do spazma i posledičnog smanjenja rezerve koronarnog protoka (RKP). Ovo smanjenje RKP utvrđeno je kod većine INOCA pacijenata i predstavlja uzrok pojave anginoznih tegoba. Postoji veliki broj različitih faktora rizika koji pospešuju disfunkciju koronarne mikrocirkulacije. Jedan od njih je i dijabetes melitus (DM) (11), u kojem se usled hronične hiperglikemije smanjuje endotel-zavisni i endotel-nezavisni koronarni vazodilatatorni kapacitet (12,13).

U ovom radu cilj je bio da se uporede klinička slika i dvogodišnji ishod pacijenata sa i bez dijabetesa, upućenih na koronarografiju zbog angine pektoris, na kojoj nisu utvrđene angiografski značajne stenoze na epikardnim koronarnim arterijama.

Materijal i metode

U okviru retrospektivne studije iz baze podataka Dnevne bolnice Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) analizirani su pacijenti upućeni na hemodinamsku obradu (angiografiju koronarnih arterija

- koronarografiju) zbog anginoznih tegoba i/ili inducibilne ishemije dokazane testom fizičkim opterećenjem i/ili stres-ehokardiografijom, u periodu od juna 2015. do juna 2017. godine. U studiju su uključeni pacijenti čiji je nalaz kateterizacije srca ukazivao na odsustvo angiografski značajnih stenoza (< 70%) na koronarnim arterijama i koji su imali kompletne podatke u medicinskoj dokumentaciji. Kriterijumi za neuključivanje su bili: prisustvo angiografski značajne stenozе (> 70%), teške valvularne mane, primarne bolesti miokarda, miokarditis, kao i prethodna revaskularizacija miokarda (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI ili *Aortocoronary Bypass Graft*, ACBG). U praćenje su uključeni pacijenti sa kompletnim podacima za pozivanje. Podaci su dobijeni iz standardnih istorija bolesti i putem telefonske ankete.

Klinička procena

Od kliničkih parametara analizirani su: osnovni demografski podaci (pol, starost), antropološki (visina, težina, indeks telesne mase-BMI), prisustvo faktora rizika za koronarnu bolest (dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, pozitivna porodična anamneza), tip anginoznih tegoba, kao i podaci o eventualnom prethodnom infarktu miokarda (IM). Praćenje je obavljeno putem telefonske ankete i prikupljeni su sledeći podaci: tip anginoznih tegoba, funkcionalna klasa Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA), letalni ishod, cerebrovaskularni insult (CVI), novi infarkt miokarda, hospitalizacija zbog angine pectoris (AP) ili srčane insuficijencije (SI), podaci o aritmijama, atrijalnoj fibrilaciji, operacija aortokoronarnog premošćenja (ACBG), perkutana koronarna intervencija (PCI), operacija karotida, ponovna koronarografija, trajanje hipertenzije, hiperlipidemije i dijabetesa (u godinama). Kao primarni nepovoljni ishod u ispitivanju je analiziran ukupni mortalitet, a kao sekundarni ishodi definisani su kompozitni događaji (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) i to: MACE 1 (smrtni ishod, IM, hospitalizacija zbog kardiovaskularnog događaja, operacija karotide, CVI, PCI, ACBG), MACE 2 (smrtni ishod, IM) i MACE 3 (smrtni ishod, IM i hospitalizacija zbog SI).

Dijagnostička ispitivanja

Kod svih bolesnika uključenih u ovu studiju urađena je koronarografija zbog bola u grudima i/ili pozitivnog testa inducibilne ishemije, a radi postavljanja dijagnoze i utvrđivanja stepena stenozе na epikardnim koronarnim arterijama. Od angiografskih podataka, u studiji je analiziran stepen najveće stenozе registrovan tokom inicijalne koronarografije. Za pacijente uključene u praćenje izračunata je tzv. verovatnoća pre testiranja za opstruktivnu koronarnu bolest (engl. *Pre-test Probability*, PTP), a prema ranije definisanim kriterijumima Vodiča Evropskog kardiološkog udruženja (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) za stabilnu koronarnu bolest. U ispitivanju su analizirani i rezultati dijagnostičkog testa fizičkim opterećenjem (TFO) i/ili stres-ehokardiografskog testa, koji su rađeni kada klinička slika nije jasno ukazivala na anginu pectoris i/ili

ishemiju, a radi donošenja odluke da li bolesnika uputiti na koronarografiju ili ne. Analizirani su i sledeći parametri dobijeni 2D transtorakalnom ehokardiografijom (TTE): prečnik leve komore na kraju dijastole (EDD), ejekciona frakcija (EF), prečnik leve pretkomore, sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK), aortna (AR), mitralna (MR) i trikuspidalna regurgitacija (TR) i poremećaji kinetike.

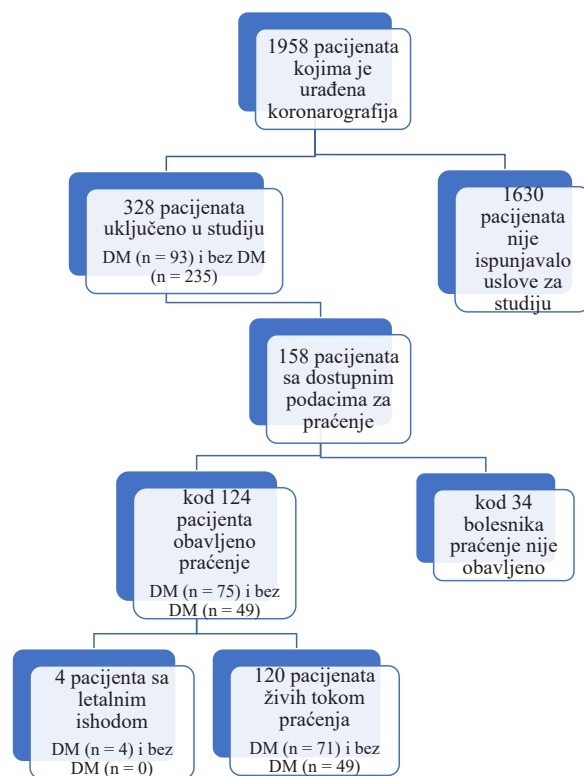
Statistička analiza

Pacijenti su podeljeni u dve grupe na osnovu prisustva dijabetesa (dijabetičari-DM i nedijabetičari-bez DM) i te grupe su poređene po svim analiziranim parametrima.

Korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom prikazane su kao srednje vrednosti, a diskretni numerički podaci kao procenti. Razlika između grupa je testirana t-testom za nezavisne uzorke u slučaju kontinuiranih varijabli, a kod diskretnih je korišćen χ^2 -test. Statistička obrada podataka je vršena SPSS programom (IBM). Vrednost $p \leq 0,05$ je smatrana statistički značajnom.

Rezultati

U periodu od 15. juna 2015. do 2. juna 2017. godine u Sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije urađeno je 1958 koronarografija. Od ovih bolesnika, kriterijume za uključivanje u našu studiju ispunilo je njih 328 (16,75% ukupnog broja urađenih angiografija), od kojih je 158 bolesnika imalo podatke za pozivanje (**grafikon 1**). Praćenje je realizovano kod 124 pacijenta (120 bolesnika je bilo živo, a 4 je preminulo). Medijana praćenja iznosila je dve godine. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, na osnovu prisustva dijabetesa: grupu DM (n = 93; 28,4%) i grupu bez DM (n = 235; 71,6%).



Grafikon 1. Metodologija u koracima

Demografske i kliničke karakteristike svih ispitanika, kao i poređenje između grupa (DM vs. bez DM), prikazane su u **tabeli 1**. Prosečna starost u celoj populaciji je iznosila 61 ± 9 godina, pri čemu su žene činile većinu ($n = 179$; 55%). Grupe DM i bez DM se nisu statistički značajno razlikovale prema zastupljenosti polova, dok su DM pacijenti bili statistički značajno stariji ($p = 0,001$). Ove dve grupe se nisu razlikovale po telesnoj visini i težini, ali su se značajno razlikovale po BMI ($p = 0,028$). Pacijenti sa DM su češće imali hipertenziju i hiperlipidemiju koje su i duže trajale, ali razlike nisu dostigle statističku značajnost. Grupe se nisu razlikovale po tipu anginoznih tegoba, kao ni po učestalosti prethodnog infarkta miokarda.

Test fizičkim opterećenjem je urađen kod 242 (74%) pacijenta, među kojima je bio pozitivan kod 151 (62%). U **tabeli 2** su prikazani rezultati TFO (pozitivan, negativan i inkonkluzivan), a između grupa DM i bez DM, nije bilo statistički značajne razlike u rezultatima testa. Iako su bolesnici sa DM imali češće veću verovatnoću pre testiranja (kategorije 3 i 4) za postojanje opstruktivne koronarne bolesti, ta razlika ipak nije dostigla statističku značajnost.

Ehokardiografski pregled je urađen kod 276 od 328 pacijenata (84%). Nije bilo statistički značajnih razlika između grupa DM i bez DM u odnosu na analizirane ehokardiografske parametre (**tabela 3**), izuzev u značajno

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike svih ispitanika: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Svi pacijenti (n = 328)	DM (n = 93)	Bez DM (n = 235)	P
Demografske i antropološke karakteristike				
Muški pol, n (%)	149 (45)	48 (52)	101 (43)	0,157
Starost (godine)	$61 \pm 8,90$	$63 \pm 8,17$	$60 \pm 8,99$	0,001
Visina (cm)	$171,05 \pm 9,52$	$170,62 \pm 9,74$	$171,21 \pm 9,45$	0,630
Težina (kg)	$80,91 \pm 14,36$	$82,65 \pm 14,42$	$80,24 \pm 14,32$	0,190
ITM	$27,61 \pm 4,04$	$28,44 \pm 4,19$	$27,29 \pm 3,94$	0,028
Klinički parametri				
Hipertenzija, n (%)	281 (86)	85 (91)	196 (83)	0,063
Trajanje hipertenzije (godine)	$10,8 \pm 8,1$	$11,8 \pm 8,83$	$9,9 \pm 7,26$	0,127
Hiperlipidemija, n (%)	229 (70)	71 (76)	158 (67)	0,105
Hiperlipidemija - trajanje (godine)	$3,3 \pm 4,9$	$3,4 \pm 4,28$	$3,2 \pm 5,69$	0,795
Pušenje, n (%)	133 (41)	30 (32)	103 (44)	0,054
Pozitivna porodična anamneza, n (%)	146 (45)	39 (42)	107 (46)	0,555
Anginozne tegobe				
bez tegoba, n (%)	77 (24)	22 (24)	55 (23)	
neanginozni bol, n (%)	1 (0,3)	1 (1)	0 (0)	0,385
atipična angina, n (%)	27 (8)	6 (7)	21 (9)	
tipična angina, n (%)	223 (68)	64 (69)	159(68)	
Stabilna angina pektoris, n (%)	172 (52)	51 (55)	121 (52)	0,584
Nestabilna angina pektoris, n (%)	76 (23)	18 (19)	58 (25)	0,303
Prethodni infarkt miokarda, n (%)	42 (13)	12 (13)	30 (13)	0,820

ITM: indeks telesne mase

Tabela 2. Verovatnoća pre testiranja za postojanje opstruktivne koronarne bolesti i rezultati testa fizičkim opterećenjem ili stres-ehokardiografskog testa: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Svi pacijenti kod kojih je test urađen (n = 242)	DM (n = 66)	Bez DM (n = 176)	P
Verovatnoća pre testiranja, n (%)				
< 15%	2 (2)	1 (1)	1 (2)	
15-65%	78 (65)	41 (58)	37 (76)	0,076
66-85%	34 (28)	23 (32)	11 (22)	
> 85%	6 (5)	6 (8)	0 (0)	
Test pozitivan za ishemiju, n (%)	151 (62)	44 (67)	107 (61)	
Test negativan za ishemiju, n (%)	10 (4)	4 (6)	6 (3)	0,342
Inkonkluzivan test, n (%)	81 (34)	18 (27)	63 (36)	

Tabela 3. Ehokardiografski nalaz: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Svi pacijenti kod kojih je urađen UZ srca (n = 276)	DM (n = 75)	Bez DM (n = 201)	P
EDD (mm)	52 ± 6,1	52,75 ± 6,42	51,77 ± 5,92	0,302
Blago dilatirana LK, n (%)	59 (21)	19 (25)	40 (20)	0,327
EF (%)	58,94 ± 7,96	58,31 ± 9,94	59,17 ± 7,14	0,462
LP (mm)	38,54 ± 5,33	39,39 ± 5,73	38,19 ± 5,15	0,201
Poremećaji kinetike, n (%)	70 (26)	20 (27)	50 (25)	0,778
SPDK (mm Hg)	37,37 ± 11,83	40,17 ± 12,58	29,00 ± 1,41	0,279
MR, n (%)				
0	237 (86)	60 (80)	177 (88)	0,004
0,5	12 (4)	2 (3)	10 (5)	
≥ 1	27 (10)	13 (17)	14 (7)	
AR, n (%)				
0	271 (98)	71 (95)	200 (99)	0,013
≥ 1	5 (2)	4 (5)	1 (1)	
TR, n (%)				
0	260 (94)	67 (89)	193 (96)	0,002
≥ 1	16 (6)	8 (11)	8 (4)	

EDD: prečnik leve komore na kraju diastole; LK: leva komora; EF: e젝ciona frakcija; LP: leva pretkomora; SPDK: sistolni pritisak u desnoj komori; MR: mitralna regurgitacija; AR: aortna regurgitacija; TR: trikuspidalna regurgitacija

Tabela 4. Analiza koronarografskog nalaza (maksimalna stenozna epikardne koronarne arterije detektovana inicijalnom koronarografijom) kod svih bolesnika: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

Maksimalna stenozna epikardne koronarne arterije	Svi pacijenti (n = 328)	DM (n = 93)	Bez DM (n = 235)
< 20%, n (%)	233 (71)	62 (67)	171 (73)
od 20% do < 50%, n (%)	55 (17)	16 (17)	39 (16)
od 50% do < 70%, n (%)	40 (12)	15 (16)	25 (11)

p = 0,366

češćoj mitralnoj (p = 0,004), aortnoj (p = 0,013) i trikuspidalnoj regurgitaciji (p = 0,002) kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare.

U **tabeli 4** prikazan je angiografski nalaz kod svih ispitanika, kao i poređenje između pacijenata sa i bez DM. Iako je učestalost koronarnih stenozna iznad 50% bila veća kod bolesnika sa DM, ona nije bila statistički značajna.

Bolesnici sa vs. bez DM se tokom praćenja nisu značajno razlikovali (**tabela 5**) prema tipu anginoznih tegoba, kao ni po učestalosti vazospastične angine. Razlike u pojavi novog infarkta, potrebe za ponovnom koronarografijom i ugradnjom stenta nisu dostigle statističku značajnost između grupa, ali je ipak njihova učestalost bila veća među dijabetičarima. Dobijena je statistički granično značajna razlika (p = 0,05) u učestalosti angine pectoris definisane prema klasifikaciji Kanadskog kardiovaskularnog udruženja (engl. *Canadian Cardiovascular Society, CCS*), pri čemu su teži oblici anginoznih tegoba bili češći u osoba sa DM.

U **tabeli 6** prikazana je učestalost srčane insuficijencije (SI) tokom praćenja za celu grupu i poređenje između DM i bez DM, kao i zastupljenost pojedinih NYHA klasa i učestalost hospitalizacije zbog SI. Incidencija razvoja srčane slabosti za celu grupu iznosila je 69%. Primećuju se veće učestalosti navedenih parametara među dijabetičarima, ali bez statistički značajnih razlika.

Nepovoljni klinički događaji u pacijenata živih nakon dvogodišnjeg praćenja prikazani su u **tabeli 7**. Među dijabetičarima atrijska fibrilacija bila je statistički značajno češća nego kod nedijabetičara (17% vs. 4%) (p = 0,025). Dijabetičari su, takođe, češće hospitalizovani zbog AP i SI i dobijali su češće infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult, ali te razlike nisu bile statistički značajne. Incidencija hospitalizacije zbog KVS događaja u celoj grupi iznosila je 47%.

U **tabeli 8** prikazani su mortalitet i nepovoljni klinički događaji za sve pacijente tokom praćenja. Letalni ishodi su bili isključivo u grupi DM, u kojoj su 4 pacijenta preminula (5%). Učestalost nepovoljnih događaja u celoj grupi (svi pacijenti, bez obzira da li imaju ili nemaju dijabetes), definisanih kao MACE 1 (kombinacija letalnog ishoda, IM, hospitalizacije zbog KVS događaja, operacije karotide, CVI, PCI, ACBG), iznosila je čak 55%, pri čemu razlika među pacijentima sa DM vs. bez DM nije postigla statističku značajnost (p = 0,053). Poredeći zastupljenost kombinovanih nepovoljnih događaja definisanih kao MACE 2 (kombinacija letalnog ishoda i IM) i MACE 3 (letalni ishod, hospitalizacija zbog srčane insuficijencije i IM), bolesnici sa DM imali su statistički značajno češće i MACE 2 (9% vs. 0%; p = 0,025) i MACE 3 (16% vs. 2%; p = 0,010).

Tabela 5. Anginozne tegobe, IM i ponovna koronarografija tokom praćenja: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Pacijenti živi tokom perioda praćenja (n = 120)	DM (n = 71)	Bez DM (n = 49)	P
Anginozne tegobe				
bez tegoba, n (%)	37 (31)	22 (31)	15 (31)	
atipična angina, n (%)	14 (12)	5 (7)	9 (18)	0,162
tipična angina, n (%)	69 (58)	44 (62)	25 (51)	
Stabilna angina pektoris, n (%)	42 (35)	27 (38)	15 (31)	0,371
Nestabilna angina pektoris, n (%)	38 (32)	19 (27)	19 (39)	0,180
CCS				
1. n (%)	9 (8)	3 (4)	6 (12)	
2. n (%)	27 (23)	17 (24)	10 (20)	0,050
3. n (%)	13 (11)	11 (15)	2 (4)	
4. n (%)	30 (25)	14 (20)	16 (33)	
VS, n (%)	52 (43)	33 (46)	19 (39)	0,241
Hospitalizacija zbog AP, n (%)	46 (38)	29 (41)	17 (35)	0,313
Infarkt miokarda tokom praćenja, n (%)	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0,200
Ponovna koronarografija tokom praćenja, n (%)	7 (6)	5 (7)	2 (4)	0,485
PCI tokom praćenja, n (%)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	0,233
ACBG tokom praćenja, n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	0,798

CCS: klasa Kanadskog kardiovaskularnog udruženja; VS: vazospazam (pojava/pogoršanje anginoznih tegoba na hladnoću); AP: angina pektoris; PCI: perkutana koronarna intervencija; ACBG: aortokoronarno premošćenje

Tabela 6. Srčana insuficijencija tokom praćenja: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Pacijenti živi tokom perioda praćenja (n = 120)	DM (n = 71)	Bez DM (n = 49)	P
NYHA				
I, n (%)	36 (30)	19 (27)	17 (35)	
II, n (%)	55 (46)	33 (46)	22 (45)	
III, n (%)	28 (23)	19 (27)	9 (18)	0,404
IV, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
SI, n (%)	83 (69)	51 (72)	32 (65)	0,377
Hospitalizacija zbog SI, n (%)	7 (6)	6 (8)	1 (2)	0,140

NYHA: Klasa Njujorškog udruženja za srce; SI: srčana insuficijencija

Tabela 7. Nepovoljni klinički događaji za pacijente žive tokom praćenja: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Pacijenti živi tokom perioda praćenja (n = 120)	DM (n = 71)	Bez DM (n = 49)	P
Hospitalizacija, n (%)	56 (47)	36 (51)	20 (41)	0,189
Hospitalizacija zbog SI, n (%)	7 (6)	6 (8)	1 (2)	0,140
Hospitalizacija zbog AP, n (%)	46 (38)	29 (41)	17 (35)	0,313
IM tokom praćenja, n (%)	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0,200
Revaskularizacija miokarda tokom praćenja, n (%)	4 (3)	3 (4)	1 (2)	0,453
Aritmije, n (%)	45 (38)	31 (44)	14 (29)	0,060
Atrijalna fibrilacija, n (%)	14 (12)	12 (17)	2 (4)	0,025
CVI, n (%)	13 (11)	9 (13)	4 (8)	0,310

SI: srčana insuficijencija; AP: angina pektoris; IM: infarkt miokarda; CVI: cerebrovaskularni insult

Tabela 8. Mortalitet i nepovoljni klinički događaji za celu grupu tokom praćenja: poređenje između bolesnika sa i bez dijabetesa

	Svi pacijenti koji su praćeni (n = 124)	DM (n = 75)	Bez DM (n = 49)	P
Letalni ishod, n (%)	4 (3)	4 (5)	0 (0)	0,130
MACE 1 (letalni ishod, IM, hospitalizacija, operacija karotide, CVI, PCI, ACBG), n (%)	68 (55)	46 (61)	22 (45)	0,053
MACE 2 (letalni ishod, IM), n (%)	7 (6)	7 (9)	0 (0)	0,025
MACE 3 (letalni ishod, hospitalizacija SI, IM), n (%)	13 (10)	12 (16)	1 (2)	0,010

MACE: veliki nepovoljni kardiovaskularni događaji; IM: infarkt miokarda; CVI: cerebrovaskularni insult; PCI: perkutana koronarna intervencija; ACBG: aortokoronarno premošćenje; SI: srčana insuficijencija

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja su ukazali da je učestalost nepovoljnih kliničkih događaja (MACE) među bolesnicima sa anginom pectoris bez opstruktivne koronarne bolesti velika i da je DM značajan prediktor lošijeg kliničkog toka i ishoda kod ovih bolesnika.

Procenat INOCA pacijenata od ukupnog broja pacijenata koji se podvrgavaju koronarografiji zbog bola u grudima i/ili inducibilne ishemije dokazane testom fizičkim opterećenjem i/ili stres-ehokardiografijom u ovom radu bio je niži od onog koji se sreće u literaturi, gde dostiže i 50% (14, 15). Mogući razlog za ovakvu razliku su primenjeni dodatni kriterijumi za isključivanje iz studije (teške valvularne mane, primarne srčane bolesti, nekompletna medicinska dokumentacija).

Po pitanju polne strukture, dobijeni rezultati su saglasni sa rezultatima prethodnih istraživanja, po kojima je među ženama veća prevalencija angiografski neznačajnih stenoza, tj. bez opstruktivne koronarne bolesti i pored postojanja bola u grudima ili dokumentovane miokardne ishemije (15).

Očekivano, faktori rizika za disfunkciju koronarne mikrocirkulacije (hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, gojaznost, pozitivna porodična anamneza) među INOCA bolesnicima bili su zastupljeni u visokom procentu, ali bez značajnih razlika između grupa (DM vs. bez DM). Učestalost dijabetesa među našim bolesnicima iznosila je 28,4%, što je komparabilno sa prevalencijom dijabetesa u INOCA populaciji u literaturi - u radu Sukata (*Sucato*) i sar. iznosila je 34,6% (11). Bolesnici sa DM, pored tipičnih arterioskleroznih promena na epikardnim koronarnim arterijama, često imaju i izraženu endotelnu mikro- i makrovaskularnu koronarnu disfunkciju, koja može da prethodi i godinama pre razvoja angiografski jasne opstruktivne koronarne arterijske bolesti (16). Podaci o prevalenciji INOCA vs. opstruktivna koronarna bolest među dijabetičarima, ipak, u literaturi nisu jasni.

U našoj studiji grupe DM i bez DM nisu se bitno razlikovale prema profilu faktora rizika, inicijalnoj kliničkoj manifestaciji (karakter bola u grudima, tip angine pectoris), kao ni prema rezultatima testa fizičkim opterećenjem, pa čak ni prema analiziranom koronarografskom

parametru (maksimalna koronarna stenoza). Od ukupnog broja pacijenata, kod kojih je TFO urađen, pozitivan rezultat za ishemiju je evidentiran kod 62% ispitanika. Prethodno sprovedeno istraživanje je pokazalo da i TFO i stres-ehokardiografija imaju limitiranu senzitivnost i specifičnost u detekciji ishemije kod INOCA pacijenata (17). Ovo se objašnjava činjenicom da kod INOCA pacijenata, za razliku od onih sa opstruktivnom koronarnom bolešću, ishemijom često nisu obuhvaćene velike regije miokarda.

Vrednost EF u našoj INOCA populaciji bila je u granicama normale. Uprkos tome, simptomi i znaci srčane slabosti bili su prisutni tokom praćenja kod čak 69% pacijenata, što bi sugerisalo da su INOCA pacijenti u većem riziku da razviju srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom (engl. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*, HFpEF). Ovo su pokazali i rezultati drugih studija (18).

Ranije se smatralo da INOCA pacijenti imaju mali rizik za nastanak nepovoljnih kliničkih događaja (MACE) (19, 20). Novije studije, kao i podaci iz skorašnjih registara (6, 15) ipak ukazuju da INOCA pacijenti imaju povećan rizik za MACE (uključujući smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i potrebu za hospitalizacijom zbog srčane insuficijencije ili angine pectoris) kao i da su češće podvrgnuti ponovnim kardiovaskularnim procedurama (18). Godišnje stope MACE kod INOCA bolesnika kreću se od 0,6% do 14% (21). U našoj studiji učestalost kombinovanog nepovoljnog događaja koji je uključivao mortalitet, IM, hospitalizaciju zbog KVS događaja, operaciju karotide, CVI, PCI i ACBG iznosila je čak 55%. Učestalost ukupnog mortaliteta i IM u našoj INOCA populaciji tokom praćenja iznosila je 6%, dok se u literaturi godišnja stopa ovog kombinovanog događaja kod INOCA bolesnika kreće od 0,6% do 2,4% (21). Ovi podaci su klinički relevantni jer su u kliničkoj praksi medikamentozna terapija, pa čak i mere prevencije koronarne bolesti, često nedovoljno primenjene kod bolesnika kod kojih koronarografija ne potvrdi značajnu opstruktivnu epikardnu koronarnu bolest.

U našoj studiji, veća učestalost MACE 2 (mortalitet, IM) i MACE 3 (mortalitet, IM, hospitalizacija zbog SI) u pacijenata sa dijabetesom sugerise da bi dijabetes melitus mogao da predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda kod INOCA bolesnika.

Zaključak

Rezultati našeg rada su pokazali značajnu incidenciju kardiovaskularnih događaja tokom dvogodišnjeg praćenja bolesnika sa anginom pektoris bez opstruktivne koronarne bolesti. To ukazuje da je INOCA stanje koje ne smemo zanemariti i koje treba adekvatno medikamentozno tretirati u cilju prevencije nepovoljnih ishoda. Među pacijentima sa INOCA sindromom dijabetes melitus predstavlja faktor rizika za lošiji klinički tok i težu prognozu.

Literatura

1. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135:1075–92.
2. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1918–33.
3. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:102–10.
4. Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2017–31.
5. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:801–9.
6. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109:2993–9.
7. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639–50.
8. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:1759–92.
9. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
10. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–40.
11. Sucato V, Evola S, Novo G, Novo S. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in diabetic patients with cardiac syndrome X: comparison by current methods [in Italian]. *Recenti Prog Med*. 2013;104:63–8.
12. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:499–506.
13. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1387–93.
14. Farrehi PM, Bernstein SJ, Rasak M, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. *Am J Manag Care*. 2002;8:643–8.
15. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734–44.
16. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1995;91:635–40.
17. Cassar A, Chareonthaitawee P, Rihal CS, et al. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:237–44.
18. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018;41:185–93.
19. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1013–8.
20. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven-year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7:479–83.
21. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep;7:e008868.