

PORUCHY GLUKÓZOVÉHO METABOLIZMU A VÝZNAM ORÁLNÍHO GLUKÓZOVÉHO TOLERANČNÍHO TESTU U NEMOCNÝCH S AKUTNÍMI KORONÁRNÍMI SYNDROMY

Stanislav Šimek¹, Renata Šimková², Ondřej Dostál¹, Hana Skalická¹, Petr Kuchynka¹, Vilém Danzig¹, Lubor Golán¹, Aleš Linhart¹

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a I. LF UK Praha

²Klinika diabetologie, IKEM, Praha

Přítomnost poruch glukóзовé homeostázy má zásadní význam pro osud nemocných s akutními koronárními syndromy (AKS). I u nemocných bez diabetu jsou hodnota glykémie při přijetí do nemocnice a porucha glukóзовé tolerance (PGT) velmi silnými nezávislými prediktory nepříznivé prognózy. Postprandiální glykémie za 1–2 hodiny po jídle se u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (IČS) ukázala být lepším prediktorem rizika než glykémie nalačno a jedním z nejsilnějších prognostických prediktorů vůbec. Detekce poruch glukóзовého metabolismu je u nemocných s AKS nezbytná pro volbu správné léčebné strategie. Současné práce přitom ukazují, že prevalence nezjištěných glukometabolických poruch je u nemocných s AKS vysoká. Při diagnostice pomocí glykémie nalačno zůstává významná část pacientů s diabetem a většina nemocných s PGT nezjištěna. Vyšetření orálním glukóзовým tolerančním testem (OGTT) u nemocných s AKS vede k odhalení nediagnostikované cukrovky u 10–15 % a PGT u 30–40 % pacientů. Standardní nebo modifikovaný OGTT by měl být proto součástí vyšetřovacího programu u všech nemocných s AKS bez známého diabetu. Měření postprandiální glykémie je kromě hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) nutné ke kontrole léčby diabetu.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy, porucha glukóзовé tolerance, diabetes mellitus, OGTT.

ABNORMAL GLUCOSE METABOLISM AND THE ROLE OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

Diabetes mellitus (DM) plays a key prognostic role in patients with acute coronary syndromes (ACS). Admission plasma glucose is an independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients⁽¹⁴⁾. There are studies indicating that patients with prediabetic conditions, such as impaired glucose tolerance (IGT), also have an increased risk for complications and mortality after ACS. Postprandial glucose level has been reported to be a better risk predictor for coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. For the proper management of patients with ACS it is vitally important to identify these high-risk subjects with pathological glucose metabolism. Recent data revealed that patients with ACS have a high prevalence of previously unknown glycometabolic perturbations. However if only fasting plasma glucose (FPG) was used, significant portion of patients with DM and most of patients with IGT would remain undiagnosed. Standard oral glucose tolerance test (OGTT) in patients with ACS would discover additional 10–15 % of patients with diabetes and 30–40 % of patients with IGT. Standard or modified OGTT is therefore recommended as a routine test in all subjects with ACS, without known DM. Postprandial glucose levels measurement should be used for control of proper treatment of diabetes.

Key words: acute coronary syndromes, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, OGTT.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:174–180

Epidemiologie diabetu u akutních koronárních syndromů

Akutní koronární syndromy (AKS) jsou nejčastější (50–60 %) příčinou smrti nemocných s diabetem mellitem⁽¹⁾. Na druhé straně přítomnost diabetu zhoršuje průběh AKS a zvyšuje riziko komplikací včetně kardiogenního šoku a smrti⁽²⁾. Největší prognostický dopad diabetu je pozorován u žen, u kterých je výskyt nežádoucích příhod v souvislosti s AKS o 98 % vyšší než u žen bez diabetu⁽³⁾. Diabetici, kteří přežijí akutní fázi infarktu myokardu, mají vyšší dlouhodobou mortalitu. Během následujících sedmi let po prodělaném AKS je riziko infarktu nebo smrti u diabetiků vyšší 6x (20 % vs. 3,5 %)⁽⁴⁾. Příčinou pozdní mortality je nejčastěji recidiva infarktu nebo rozvoj srdečního selhání⁽⁵⁾.

Za zvýšené riziko komplikací a rekurentních kardiovaskulárních příhod po AKS jsou u diabetiků odpovědné hlavně:

1. endoteliální dysfunkce navozená hyperglykemií,
2. kontraktální dysfunkce neischemických oblastí levé komory způsobená diabetickou kardiomyopatií,
3. mnohočetné a difúzní postižení věnčitých tepen,
4. méně rozvinuté kolaterální řečiště v myokardu,
5. hematologické abnormality (větší krevní destičky s vyšším počtem receptorů IIb/IIIa),
6. diabetická autonomní neuropatie zvyšující riziko náhlé smrti,
7. porušený transport glukózy v ischemickém myokardu.

MUDr. Stanislav Šimek

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a I. LF UK Praha
e-mail: ssime@lf1.cuni.cz

Článek přijat redakcí: 15. 8. 2006
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2006

Příčinou horší prognózy diabetiků je také častější přítomnost diabetem podmíněných komplikujících onemocnění, například hypertenze, srdečního selhání, dyslipidémie a renální insuficience⁽⁶⁾. Aterosklerotické postižení koronárních cév bývá navíc u diabetiků častěji provázeno i závažným postižením tepen mozkových a periferních. K nemocným s diabetem je nutno přistupovat jako k velmi rizikovým a poskytnout jim maximální léčbu s cílem minimalizovat komplikace a rekurentní ischemické příhody.

Výskyt diabetu u nemocných s akutními koronárními syndromy

Tradičně bylo mezi nemocnými s AKS zjišťováno zastoupení diabetiků 4–5× vyšší než v obecné populaci, tj. kolem 20–25 %⁽⁷⁾. V poslední době se ukazuje, že je v této skupině nemocných diabetu ještě více. Ze švédské studie GAMI (Glucose tolerance in patients with Acute Myocardial Infarction) vyplynulo, že pokud se u nemocných s akutním infarktem myokardu, s do té doby nezjištěným diabetem, provede před propuštěním orální glukózový toleranční test (OGTT), zjistí se DM u dalších 10 % pacientů⁽⁸⁾. Tyto závěry potvrdila i data z Evropského srdečního registru (Euro Heart Survey), kde se vyšetřováním OGTT u většiny ze souboru 2 000 pacientů při propuštění po AIM zjistilo 15 % nových diabetiků⁽⁹⁾. V práci čínských autorů byl OGTT proveden před propuštěním z nemocnice u 1 328 nemocných s AKS bez známého diabetu a s průměrnou glykemií < 11,1 mmol/l. Glukometabolická porucha byla zjištěna u 67 % pacientů. Diabetes byl nově diagnostikován u 22 %, porucha glukózové tolerance (PGT) u 45 % pacientů⁽¹⁰⁾. Norhammar a spol. vyšetřil stejným způsobem 181 pacientů po akutním infarktu myokardu. Nově zjistil diabetes u 31 % a PGT u 35 % nemocných⁽¹¹⁾. Hashimoto provedl OGTT u 134 japonských pacientů s AKS bez známého diabetu a s normální glykemií nalačno před propuštěním z nemocnice. Diagnostikoval tím u 10 % nemocných nepoznaný diabetes, u 37 % PGT⁽¹²⁾.

Glykémie nemocných s akutními koronárními syndromy při přijetí do nemocnice

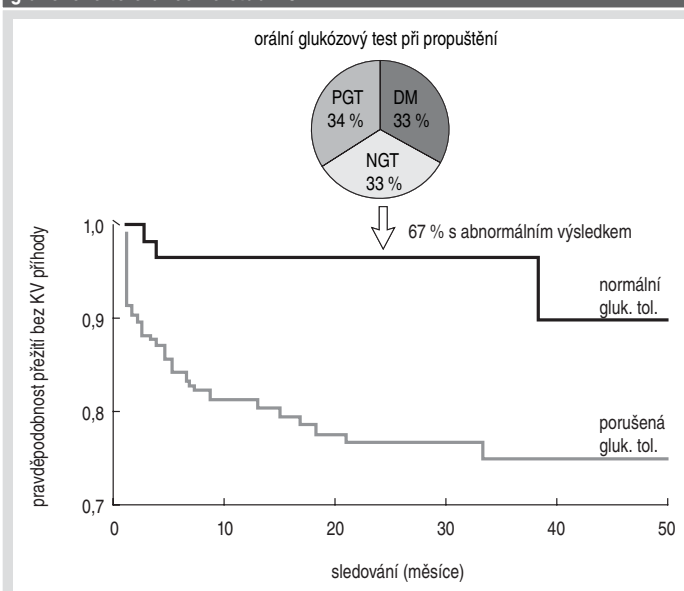
Hladina glykémie nemocného s AKS při přijetí do nemocnice vypovídá o schopnosti glukózového metabolismu reagovat na stres. Ze Studie DIGAMI II (Diabetes and Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) vyplývá, že každé zvýšení příjmové glykémie o 3 mmol/l zvyšuje mortalitu nemocných o 20 %. Prognostická závažnost hladiny glykémie při přijetí jako nezávislého rizikového faktoru je tak významně větší než prognostická závažnost chronických hladin glykémie nalačno i hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}⁽¹³⁾.

Hraniční poruchy glukózové homeostázy

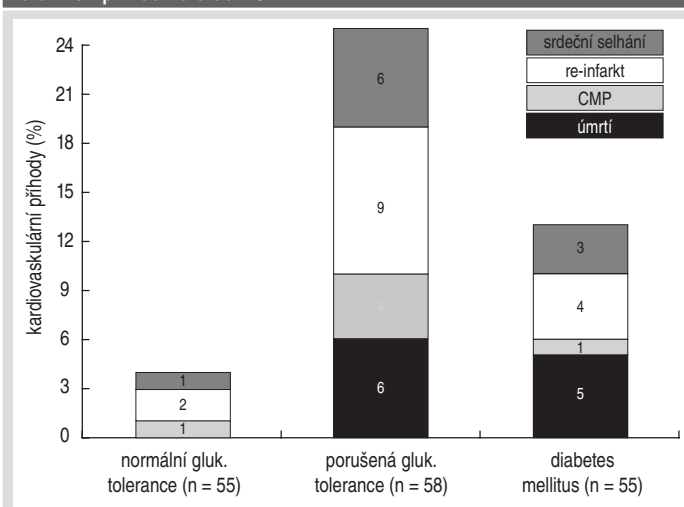
Nepříznivý vliv poruch glukózového metabolismu na kardiovaskulární aparát se začíná projevovat ještě dříve, než vznikne diabetes, resp. než nastanou kritéria pro stanovení diagnózy diabetu. Není proto překvapující, že závažný negativní prognostický dopad u nemocných s AKS má tak nejen samotný diabetes, ale i poruchy na pomezí normální glukózové regulace a diabetu, tzv. prediabetes. Patří sem hraniční glykémie nalačno, tj. 5,6–7 mmol/l (impaired fasting glycemia, IFG,) a porušená glukózová tolerance (PGT), tj. glykémie 7,8–11,1 mmol/l za 2 hodiny po požití 75 g glukózy.

Ve studii GAMI bylo systematickým prováděním OGTT například zjištěno, že mezi nemocnými hospitalizovanými pro akutní infarkt myokardu má vedle diabetiků poruchu glukózové tolerance dalších 34 % pacientů⁽⁸⁾. Porucha glukózové tolerance byla přitom v této studii provázena významně vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod během 5letého sledování (obrázek 1). Prognóza nemocných s PGT byla v této studii dokonce horší než prognóza nemocných s diabetem (obrázek 2).

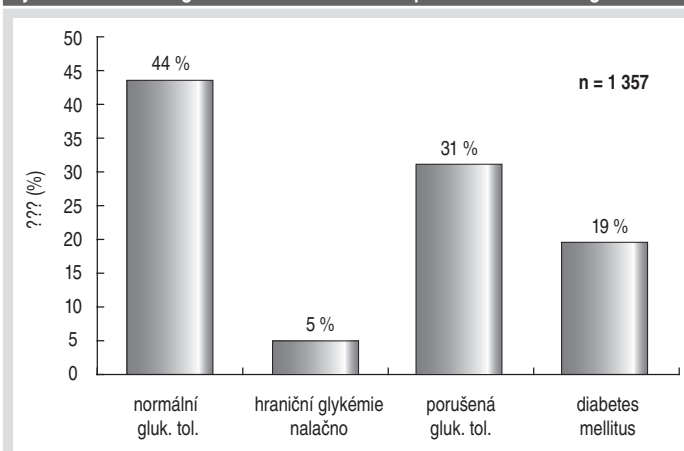
Obrázek 1. Pětileté přežívání nemocných s normální a abnormální poruchou glukózové tolerance ve studii GAMI



Obrázek 2. Vliv poruchy glukózové tolerance a diabetu na riziko kardiovaskulárních příhod ve studii GAMI



Obrázek 3. Klasifikace nemocných s akutními koronárními syndromy podle výsledků orálního glukózového testu v Evropském srdečním registru



Rutinním vyšetřováním OGTT v Evropském srdečním registru AKS se ukázalo, že pouze 44 % z vyšetřených nemocných bez anamnézy diabetu mělo normální glukózový metabolismus. U 31 % pacientů byla nalezena PGT, u 19 % byl nově zjištěn diabetes a u 5 % byla zjištěna izolovaná hraniční glykémie nalačno

(obrázek 3). Celkem tedy mělo v celém souboru (včetně diabetiků) 73 % nemocných abnormální glukózový metabolismus, tj. DM, IFG nebo PGT. Z analýzy tohoto souboru také vyplynulo, že riziko kardiovaskulárních příhod je u nemocných s PGT zvýšeno 4,2x. PGT zde byla silnější prediktor rizika než například anamnéza dříve prodělaného infarktu⁽⁹⁾.

Meier a spol. zjistil provedením OGTT u 129 pacientů po infarktu myokardu PGT u 35 % a nově diagnostikovaný diabetes u 19 % pacientů. Doba přežití nemocných s PGT byla významně kratší než u nemocných s normální glukózovou regulací⁽¹⁴⁾.

Diagnostika diabetu u nemocných s akutními koronárními syndromy – orální glukózový toleranční test

Ke stanovení diagnózy diabetu je dostatečné, abychom například u nemocného s AKS zjistili glykémii při přijetí do nemocnice nad 11,1 mmol/l a k tomu jedenkrát zvýšenou glykémii nalačno nad 7 mmol/l. Abychom však mohli detekovat všechny nemocné s diabetem, **nestačí vyšetření glykémie nalačno**. Je třeba provést vyšetření glykémie po jídle (postprandiální glykémie). Nej přesnější informaci o stavu glukózového metabolismu pacienta podá **orální glukózový toleranční test (OGTT)**, kde je standardizováno množství přijatých glycidů.

Henareh a spol. ve své práci vyšetřil OGTT i lačnou glykémii u 110 pacientů bez známého diabetu po akutním infarktu myokardu po propuštění z koronární jednotky. U 12 % nemocných zjistil nově DM, u 26 % PGT. Vyšetření pouhé glykémie nalačno selhalo při stanovení správné diagnózy u 80 % z těchto nemocných (15). Lankisch a spol. provedl OGTT u 141 pacientů bez anamnézy diabetu indikovaných ke koronarografii. U 40 % nemocných zjistil PGT, u 23 % objevil diabetes. Incidence PGT i diabetu korelovala s tíží koronárního postižení. Měřením lačné glykémie by zůstalo 72 % diabetiků nezjištěno⁽¹⁶⁾. Skupina autorů z Ludwigshafenu analyzovala soubor 3266 pacientů indikovaných ke koronarografii, z nichž mělo diabetes v anamnéze 17 %. Vyšetřením během hospitalizace byl nově zjištěn diabetes u 18 % pacientů. V polovině případů bylo onemocnění detekovatelné pouze prostřednictvím OGTT⁽¹⁷⁾.

Postprandiální hyperglykémie

Postprandiální hyperglykémii (PHG) se rozumí glykémie nad 7,8 mmol/l za 60–120 minut po běžném nebo definovaném jídle. Je způsobena poruchou časné fáze sekrece inzulínu beta buňkami. Měření PHG se používá zejména k monitoraci kompenzace cukrovky. Lze ji však použít i k zachytu diabetu a PGT. Ve srovnání s OGTT je toto vyšetření jednodušší, ale vzhledem k nepřesné definovanému množství požitých glycidů méně přesné pro stanovení exaktní diagnózy. Z analýz vyplývá, že zvýšení postprandiální hyperglykémie o 1 mmol/l zdvojnásobuje relativní riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Mortalita se tedy s hladinou PHG zvyšuje exponenciálně. Platí to jak pro nemocné s diabetem, tak pro nemocné bez diabetu. Klinické studie dokládají, že PHG je z hlediska prognózy nemocných závažnější než hyperglykémie nalačno. Není to překvapující, uvážíme-li, že v postprandiálním stavu se průměrný jedinec nachází cca 15–18 hodin denně.

Význam diabetu a poruchy glukózové tolerance pro léčbu nemocných s akutními koronárními syndromy

Diabetes mellitus přináší zvýšené riziko při revaskularizační léčbě myokardu perkutánní koronární intervencí i koronárním bypassesem. U nemocných s vícečetným postižením koronárních tepen doposud znamenala přítomnost diabetu příklon spíše k revaskularizaci operační než k PCI. V současné době je diabetes indikací k přednostnímu použití lékových stentů během PCI.

Nemocného s AKS řadí diabetes mellitus do skupiny s vysokým rizikem, což má zásadní význam pro strategii léčebného postupu. Zejména se jedná o jedno-

značnou indikaci k časně invazivnímu vyšetření, tj. v optimálním případě do dvou hodin od přijetí pacienta do nemocnice⁽¹⁸⁾. Samozřejmostí je u diabetiků pravidelná kontrola a případná úprava hladin glykémie po dobu hospitalizace. Problém podávání infuze glukózy s inzulínem je diskutován v následujícím oddílu.

V chronické fázi je diabetes důvodem pro agresivní hypolipidemickou a anti-hypertenzní léčbu (cílová hodnota LDL cholesterolu <2,6 mmol/l, cílová hodnota TK <130/80 mmHg, při přítomnosti diabetické nefropatie TK <120/80 mmHg). Zásadou léčby je tzv. multifaktoriální přístup s cílem ovlivnit všechny faktory, kterými je negativní vliv diabetu na kardiovaskulární systém zprostředkován. Vlastnímu diabetu jako základnímu rizikovému faktoru aterosklerózy byla až do nedávné doby věnována ve srovnání s jinými rizikovými faktory relativně menší pozornost. Intervennčních studií, které dokládají vliv specifické antidiabetické léčby na výskyt kardiovaskulárních komplikací, je proto málo. Z analýz provedených prací vyplývá, že snížení glykovaného hemoglobinu o 1 % snižuje riziko infarktu o 14 %. První perorální antidiabetikum, které prokázalo pozitivní vliv na kardiovaskulární mortalitu obězních diabetiků 2. typu, je metformin. Intenzifikovaná léčba inzulínem snižuje riziko kardiovaskulárních komplikací ve srovnání s léčbou konvenční. V současné době probíhají rozsáhlé studie, které mají prokázat sekundárně preventivní význam nových farmak ovlivňujících inzulínovou rezistenci (glitazony, glitazary). Pioglitazon ve studii PROACTIVE zpomalil progresi diabetu 2. typu a významně snížil riziko kardiovaskulárních komplikací v sekundární prevenci. Rosiglitazon v jedné práci dokonce snížil restenózu po implantaci stentu.

K nemocným s PGT přistupujeme podobně, jako by měli diabetes. Lze namítnout, že pouhé proděláné AKS je také důvodem k velmi agresivní, sekundárně preventivní léčbě, například k podávání statinů prakticky všem nemocným, k důsledné léčbě hypertenze atd. Zdálo by se tedy, že zjištěním PGT se pro pacienta vlastně nic nezmění.

Nemocný s PGT má 5–8x zvýšené riziko vzniku diabetu, které se zvyšuje s hladinou lačné glykémie nad 5 mmol/l. Je proto velmi důležité jeho glykometabolický stav pravidelně kontrolovat a diabetes včas zachytit. Lze tak předejít různě dlouhé fázi asymptomatického nediagnostikovaného diabetu, během které může dojít k nenapravitelným škodám na kardiovaskulárním systému. Z prospektivních studií vyplývá, že riziko progresu PGT do diabetu lze o 40 % snížit fyzickou aktivitou a až o 60 % celkovou změnou životního stylu⁽¹⁹⁾. O polovinu méně mohou v horizontu 1–3 let vznik diabetu zredukovat některá farmaka. Je to prokázáno spíše ojedinělými randomizovanými primárně preventivními studiemi u metforminu, troglitazonu, orlistatu a akarabózy. Problémem těchto studií byla vysoká intolerance orlistatu a akarabózy, hepatotoxicita troglitazonu a vyšší riziko vzniku diabetu v intervenovaných skupinách po ukončení medikace.

Je známo, že riziko vzniku diabetu může být negativně nebo pozitivně ovlivněno některými farmaky užívanými k léčbě přidružených chorob. Snížení incidence rozvoje diabetu prokázaly studie s antihypertenzivy typu ACE inhibitorů a sartanů (HOPE s ramipilem, ALLHAT s lisinopilem, CAPP s captopilem, LIFE s losartanem, VALUE s valsartanem, SCOPE a CHARM a candesartanem) a některé studie se statiny (WOSCOPS s pravastatinem). Z recentní analýzy studie ASCOT například vyplynulo, že kombinace amlodipin/perindopril snižuje oproti kombinaci atenolol/thiazid riziko vzniku diabetu o 34 %.

V současnosti je nutno zjistit, zda je možné rozvoj diabetu farmakologicky ovlivnit v dlouhodobější perspektivě, či zda je dokonce možné vzniku onemocnění zcela zabránit. Tyto otázky by měly odpovědět právě probíhající studie NAVIGATOR (nateglinid + valsartan), DREAM (ramipril + rosiglitazon), ACT NOW (pioglitazon), TRANSCEND (telmisartan) a ONTARGET (telmisartan + ramipril), které jako primární cíl zkoumají vliv uvedených léků na rozvoj diabetu v období 5–7 let⁽²⁰⁾.

Nemocnému s PGT je třeba vysvětlit zásady antidiabetické diety a zejména důležitost přijímání stravy v menším množství ve více denních dávkách. Nemocní s PGT sice nemají hyperglykémii nalačno, ale mají ji po každém větším jídle. Po každém větším jídle tedy hyperglykémie poškozuje endotel cév a ovlivňuje lipidový metabolismus jako v případě diabetu. U obézních je třeba velmi důrazně apelovat na redukci hmotnosti s tím, že pokud nezhubnou, dostanou brzy cukrovku. Je třeba vysvětlit, že nejde jen o absolutní množství tuku v těle, ale zejména o poměr tukové a svalové tkáně. Svaly proto musí být rozvíjeny pravidelnou fyzickou námahou. Diabetologové doporučují alespoň 30 minut rychlé chůze denně a redukci váhy nejméně o 5–10 %. Pacient s PGT musí být dispenzarizován nejlépe v diabetologické poradně nebo alespoň u praktického lékaře.

Glukózový metabolismus nemocných

s akutními koronárními syndromy

Glykometabolický stav v době akutní koronární příhody má zásadní význam pro další prognózu nemocných. Během ischemie se myokard stává závislým na anaerobním metabolismu glukózy, zatímco pro metabolismus mastných kyselin jako zdroj energie chybí dostatek kyslíku. Pro dostatečnou intracelulární dodávku glukózy je však nutný plně funkční membránový glukózový transportní systém, který je ve velké míře závislý na inzulinu. **Při nedostatku inzulinu glukóza jako energetický substrát v myokardu chybí** a myokardiální buňky jsou odkázány na metabolizování mastných kyselin, pro jejichž „spálení“ není dostatek kyslíku. Zvýšený obrát mastných kyselin tedy způsobuje v ischemickém myokardu **neefektivně vysokou spotřebu kyslíku pro získání daného množství energie**. Ischemie se urychluje a prohlubuje. Hromadění volných mastných kyselin v buňkách navíc působí toxicky, vede ke snížení kontraktility a k tvorbě volných radikálů, které zvyšují riziko arytmií a mohou vést k ireverzibilnímu poškození myokardiálních buněk⁽²¹⁾.

Glukóza, inzulin, kalium (GIK) u nemocných

s akutními koronárními syndromy

Na základě výše uvedeného se jeví velmi atraktivní idea suplementace inzulinu a glukózy během AKS nejen u diabetiků ale i u nediabetiků s cílem omezit oxidaci mastných kyselin, zlepšit utilizaci glukózy, zmenšit poškození myokardu infarktem a zlepšit prognózu nemocných. Mexický kardiolog Demetrio Sodi-Pallares již před 40 lety publikoval práci, v níž podání roztoku glukózy, in-

zulinu a kalia (GIK) vedlo ke zlepšení elektrické stability a krátkodobého přežití nemocných po AIM⁽²²⁾. Při metaanalýze 9 studií z pretrombolytické doby, do které bylo zahrnuto skoro 2000 pacientů s diabetem i bez diabetu, bylo zjištěno, že GIK snížil hospitalizační mortalitu nemocných o 28 %, ve 4 studiích dokonce o 48 %. Léčba 1 000 nemocných podáním GIK vedla v těchto studiích k záchraně neuvěřitelných 49 životů.

Ve studii DIGAMI I (Diabetes and Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) bylo randomizováno 620 diabetiků s STEMI k podání GIK s následnou intenzivní 3měsíční inzulinoterapií nebo k běžné léčbě infarktu. Jednoroční mortalita byla u nemocných léčených GIK a inzulinem nižší o 29 %. U nemocných, kteří nebyli před infarktem léčeni inzulinem, byla jednoroční mortalita snížena dokonce o 52 %. Rozdíl v mortalitě se objevil až po třech měsících inzulinoterapie. Lze proto spekulovat, že mortalita byla ovlivněna spíše chronickou intenzivní inzulinoterapií než podáním GIK. Na rozdíl v mortalitě se také mohl podílet nepříznivý vliv perorálních antidiabetik, která byla nepochybně více používána v kontrolní skupině.

Studie GIPS (Glukose-Insulin-Potassium Study) testovala GIK na 940 nemocných s STEMI neohledě na přítomnost diabetu. 30denní prognóza nemocných nebyla touto léčbou ovlivněna. Velmi příznivých výsledků při podání GIK bylo naopak dosaženo v randomizované studii ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) se 477 pacienty. Podání GIK ve vysoké dávce diabetikům i nediabetikům s STEMI zde vedlo ke snížení hospitalizační mortality o 66 %⁽²³⁾. K potvrzení těchto výsledků byla provedena megastudie CREATE-ECLA (Clinical Trial of metabolic modulation in AMI Treatment Evaluation). Dvacet tisíc pacientů včetně nediabetiků bylo randomizováno k podání GIK s 25% glukózou, 50 j/l inzulinu a 80 mmol/l KCl rychlostí 100 ml/hod po dobu 24 hodin po AIM nebo ke konvenční léčbě. Většina nemocných byla léčena fibrinolýzou nebo primární angioplastikou. Třicetidenní mortalita byla v léčené i kontrolní skupině stejná 10,0 % vs. 9,7 %. Stejně tak se nelišil výskyt reinfarktu, kardiogenního šoku nebo srdeční zástavy. Významně nižší byl v léčené skupině pouze výskyt rekurentní ischemie do 7 dnů po infuzi s GIK (6,5 % vs. 4,6 %). Tyto výsledky nebyly ovlivněny přítomností diabetu, srdečního selhání ani způsobem reperfuze léčby. Další významnou studií, která měla definitivně potvrdit nebo popřít význam podání infuze s GIK v akutní fázi AIM, byla studie DIGAMI II⁽²³⁾. Byly v ní porovnány 3 strategie léčby diabetiků 2. typu s AIM:

1. Akutní podání infuze glukózy s inzulinem po dobu 24 hod následované intenzivní léčbou

- podkožním inzulínem v několika denních dávkách (n=474),
2. Akutní podání 24 hodinové infuze glukózy s inzulínem následované standardní léčbou, většinou orálními antidiabetiky (n=473),
 3. Rutinní léčba bez infuze s glukózou a inzulínem (n=306).

Do studie byli kromě diabetiků zařazeni i nemocní s vysokou hladinou glykémie při přijetí, bez předchozí anamnézy diabetu. Mortalita se během 2letého sledování v jednotlivých skupinách významně nelišila (23,4 %, 22,6 %, 19 %), stejně jako výskyt nefatálního infarktu a cévní mozkové příhody. Studie tedy nepotvrdila hypotézu, že akutně podaná infuze s glukózou a dlouhodobá intenzivní inzulinoterapie zlepšují prognózu diabetiků 2. typu po infarktu myokardu. Nutno však uvést, že počet zařazených pacientů byl poloviční proti původně předpokládanému počtu. Jen 42 % pacientů v intenzivně léčené skupině bylo skutečně léčeno alespoň 3 dávkami inzulínu denně a u většiny pacientů v této skupině nebylo dosaženo cílových hladin glykémie 5–7 mmol/l. Průměrná hladina glykémie a tedy i úroveň metabolické kontroly se během sledování mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou lišila jen velmi málo, o 0,5 mmol/l. Výskyt kardiovaskulárních příhod v celém studovaném souboru byl velmi nízký patrně díky intenzivní léčbě betablokatory, statiny a ACE inhibitory. Bylo proto velmi obtížné prokázat mortalitní či jiný vliv testované léčby. DIGAMI II ukázala důležité prediktory špatné prognózy diabetiků s AIM. Kromě velmi významného prognostického vlivu glykémie při přijetí (viz výše) se ukázalo, že každý vzestup sérového kreatininu o 40 mmol/l zvýšil riziko smrti o 13 %, věk vyšší o 10 let znamenal zvýšení rizika o 210 % a srdeční selhání o 71 %.

I po ukončení studie DIGAMI II se experti shodují na nutnosti co nejdokonalejší glykometabolické kontroly nemocných s AKS. Tento názor podporují data z některých registrů, kde zavedení moderní glykemické kontroly do péče o nemocné s AIM způsobilo významný pokles mortality (obrázek 4). I zde nutno uvést, že na tomto poklesu se mohly podílet i jiné pokroky v léčbě, jako časnější intervence a moderní protidiabetická léčba. Také se ukazuje, že nejvíce z intenzivní glykemické kontroly těží nemocní v těžkých až kritických stavech (obrázek 5)⁽²⁴⁾.

Antidiabetická léčba nemocných po akutních koronárních syndromech

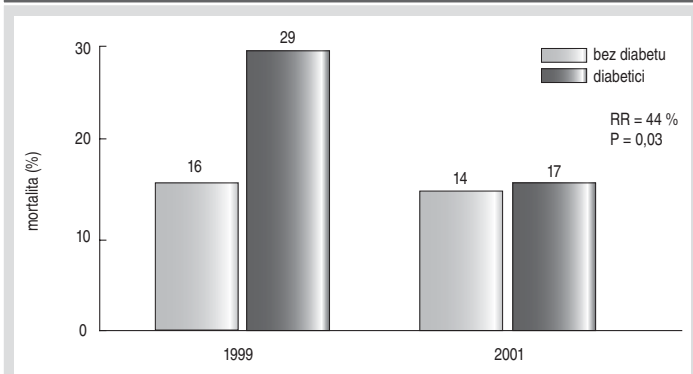
Antidiabetickou léčbou po AKS se snažíme dlouhodobě dosahovat optimálních hladin lačné glykémie, tj. do 5,6 mmol/l, a normálních hladin

glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, tj. do 4,5 %. Cílem je omezit negativní vlivy hyperglykémie na endotel a tvorbu glykačních produktů, které jsou u diabetiků odpovědné za urychlenou progresi aterosklerózy a endoteliální dysfunkci. Dobrá metabolická kontrola diabetiků po AKS snižuje výskyt a tíži mikrovaskulárních komplikací a výskyt kardiovaskulárních příhod. Udržení normoglykémie u diabetu mellitu 1. typu vyžaduje odpovídající léčbu inzulínem v kombinaci s diabetickou dietou. U diabetu mellitu 2. typu musí být prvními opatřeními odborné dietní poradenství, snížení nadváhy a zvýšení fyzické aktivity. Pokud nefarmakologická opatření nevedou k normoglykémii, musí se přistoupit k farmakoterapii perorálními antidiabetiky, někdy v kombinaci s inzulínem. Metformin je lékem první volby u obézních diabetiků 2. typu, neboť prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Pro ovlivnění postprandiální hyperglykémie jsou výhodná sekretaloga (repaglinid, nateglinid) nebo inzulínová analoga (inzulín lispro, inzulín aspartat) s rychlým a dočasným účinkem užívaná bezprostředně před jídlem. Je tím sníženo riziko hypoglykémie při vynechání jídla.

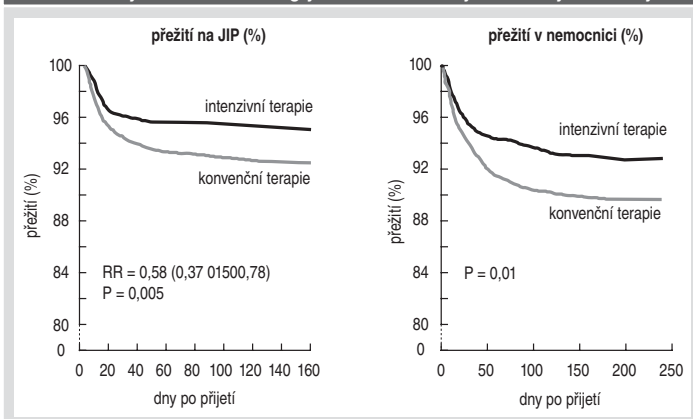
Léčba inzulinorezistence

Při volbě optimální léčby je třeba mít na paměti, že antidiabetická léčba může zvyšovat hladiny inzulínu, které jsou už tak u diabetiků 2. typu většinou zvýšené. Hyperinzulinémie je přitom rizikovým faktorem pro intimální hyperproliferaci a pro vznik restenózy po PCI. Navíc nadměra inzulínu může vést k obezitě. Hladiny inzulinémie i stupeň inzulinorezistence lze měřit. Obě se však mění v závislosti na hladině glykémie. Měření je proto nutno provádět za definovaných podmínek, je poměrně složité a běžně se neprovádí. Vychází se z klinického stavu. Inzulinorezistence vzniká totiž v naprosté většině následkem obezity. Pokud je tedy diabetik 2. typu obézní, je téměř jistě také inzulinorezistentní a má zvýšené hladiny inzulínu. Takovému pacientovi proto jako první lék nepodáme inzulín nebo deriváty sulfonylurey, které zvyšují vylučování inzulínu v pankreatu. Naopak výhodné je těmto nemocným podat antidiabetika zvyšující citlivost vůči inzulínu. Mezi inzulín-senzitizery patří deriváty metforminu a thiazolidindiony. Inzulín ordinujeme, pokud jsou hladiny lačných glykemií dlouhodobě neuspokojivé i přes mnohokrát důrazně opakovanou edukační léčbu. Úplně nejlepší léčbou obézního diabetika 2. typu je však minimalizace tukové tkáně a maximalizace svalové hmoty, které ve většině případů vedou k obnovení citlivosti na inzulín, tj. vymizení inzulinorezistence a většinou i normalizaci glykemií. Doporučuje se 30 minut rychlejší chůze denně a redukce hmotnosti alespoň o 5 kg.

Obrázek 4. Pokles mortality nemocných s AIM v mnichovském registru po zavedení intenzivní glykometabolické léčby



Obrázek 5. Význam intenzivní glykemické kontroly u kriticky nemocných



Pokud je však špatně kompenzovaný diabetik 2. typu hubený, pravděpodobně má nedostatek inzulínu a je potřeba inzulín dodat.

Ke zodpovězení otázky, zda je pro diabetiky s koronární nemocí výhodnější léčba inzulínem nebo inzulín-senzitizéry, probíhá studie BARI 2D.

Perorální antidiabetika a ischemický prekondicioning

Jako ischemický prekondicioning se označuje určité přizpůsobení myokardu na opakovanou ischemii. Vysvětluje pozorování, kdy opakovaná ischemie myokardu má lehčí průběh než ischemie počáteční. Typickým příkladem jsou menší ST změny na EKG při druhé dilataci, respektive uzavěru koronární tepny balónkem ve srovnání s první dilatací během koronární angioplastiky.

Za základní mechanismus ischemického prekondicioningu se považuje uvolnění adenosinu z adenosin trifosfátu (ATP) během první periody ischemie. Zvýšené hladiny adenosinu a snížené hladiny ATP způsobí otevření ATP-senzitivních draslíkových kanálů (KATP) na myocytech a v buňkách hladkého svalstva (25). Otevření těchto kanálů přispívá k vazodilataci cév a k přípravě myokardu na následnou ischemii (15, 26).

V pankreatu se KATP kanály uplatňují při regulaci hladiny glykémie. Nadměra glukózy způsobuje ve slinivce zvýšenou produkci ATP a jeho vysoká hladina vede k uzavěru KATP kanálů beta buněk. Kalium nemůže proudit intracelulárně, hromadí se na vnějším povrchu membrány a působí její depolarizaci. Následkem depolarizace membrány se otevírají vápníkové kanály a přísun kalcia do beta-buněk spouští uvolnění inzulínu exocytózou.

Preparáty sulfonylurey se na povrchu beta-buněk v pankreatu váží na specifickou podjednotku KATP kanálů označovanou jako sulfonylurea receptor 1 (SUR1) (27). Tím podobně jako hyperglykémie způsobí uzavěru KATP kanálů a uvolnění inzulínu. Stejným mechanismem však může sulfonylurea indukovat uzavěru KATP kanálů a snížení kaliového transportu do myokardiálních buněk. Tím může inhibovat prekondicioning myocytů a hypoxickou vazodilaci

věnitých tepen (28). V experimentu na zvířatech sulfonylurea zvětšuje rozsah infarktu a urychluje nekrózu myocytů (29). U lidí bylo při užívání sulfonylurey pozorováno vymizení prekondicioningu během koronární angioplastiky i na izolovaném myokardu (30).

Některá sledování naznačila, že dlouhodobé používání sulfonylurey zvyšuje kardiovaskulární mortalitu (31), jiná sledování to však nepotvrdila (32). Podobně byl v některých studiích pozorován vzestup mortality u diabetiků užívajících sulfonylureu po prodělaném infarktu (33), a v jiných nikoliv (34). Také studie DIGAMI I naznačila, že nemocní léčení sulfonylureou mají při vzniku infarktu zvýšené riziko. Studie DIGAMI II naopak neprokázala žádné výhody převedení nemocných na inzulin.

Ve francouzském registru USIC 2000 měli diabetici s akutním infarktem myokardu, léčení před přijetím preparáty sulfonylurey, významně nižší hospitalizační mortalitu (10 % vs. 17 %) než diabetici léčení jinými antidiabetiky. Glykémie při přijetí byla v obou skupinách stejná. V případě, že byla sulfonylurea nahrazena během hospitalizace inzulínem, mortalita se nezměnila. Častější inzulinoterapie ve skupině nemocných bez sulfonylurey (33,5 % vs. 6 %) sice mohla znamenat hlubší poruchu glukózového metabolismu, ale obě skupiny se v žádných sledovaných rizikových faktorech nelišily (35).

Zajímavá jsou data z evropského registru AKS z roku 2004/2005 (Euro Heart Survey ACS 1). Mezi 690 léčeními diabetiky s akutním infarktem myokardu měli nemocní léčení preparáty sulfonylurey nižší hospitalizační mortalitu 9,3 % vs. 16,5 % i roční mortalitu 13,5 % vs. 23,9 %.

Ve skupině 664 diabetiků, kteří do té doby nebyli léčení inzulínem, bylo nasazení inzulínu během 24 hodin po přijetí (29 %) spojeno s vyšší hospitalizační (12,4 % vs. 7,9 %) i roční mortalitou (17,6 % vs. 11,9 %). V těchto velkých registrech tedy nebyla léčba sulfonylureou při přijetí spojena s vyšší mortalitou a nové nasazení inzulínu nemocným nevedlo ke zlepšení prognózy.

Otázka vlivu sulfonylurey na prognózu nemocných tedy není definitivně zodpovězena. V recentně publikované retrospektivní studii, která hodnotila vliv předchozí antidiabetické léčby na průběh infarktu myokardu, bylo na souboru 6738 nemocných zjištěno, že riziko smrti a recidivy infarktu do 30 dnů bylo nejvyšší u nemocných léčených inzulínem. Jejich riziko bylo 2,5x vyšší než riziko nediabetiků. U nemocných, kteří před AIM užívali starší preparáty sulfonylurey (glibenclamid, glipizid a tolbutamid), bylo riziko významně vyšší (2,07x) než u nemocných, kteří používali nové formy sulfonylurey (glimepirid a gliclazid) (1,36x) nebo jiná antidiabetika (1,38x). 30denní mortalita nemocných, kteří užívali starší formy sulfonylurey, byla o 29 % vyšší než u nemocných, kteří užívali preparáty nové (36). Ukazuje se, že nové formy sulfonylurey, které selektivně působí pouze v pankreatu, jsou u nemocných po AIM výhodnější. Studie DIGAMI II prokázala, že léčba metforminem neovlivňuje mortalitu nemocných s AIM. Prospektivní studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) naopak zjistila redukcí makrovaskulárních příhod podáním metforminu, který snižuje inzulínovou rezistenci u obézních pacientů s diabetem 2. typu.

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom nazývaný též syndrom inzulínové rezistence je soubor klinických projevů a biochemických odchylek, které zvyšují riziko aterosklerózy. Je charakterizován hyperinzulinémií, centrální obezitou, esenciální hypertenzí, dyslipidémií, poruchou glukózové homeostázy, hyperurikémií, poruchou hemokoagulace a endoteliální dysfunkcí (37). Součástí je chronický subklinický zánět vyjádřený zvýšením C-reaktivního proteinu (38). Klinickým kritériem pro diagnózu je obvod pasu nad 94 cm u mužů (nad 80 cm u žen) a zároveň přítomnost dvou z následujících kritérií (zvýšené triglyceridy nad 1,7 mmol/l, snížený HDL cholesterol pod 1 mmol/l u mužů, pod 1,3 mmol/l u žen, hypertenze nebo glykémie nad 5,6 mmol/l). Klinický význam metabolického syndromu spočívá ve zvýšení rizika výskytu kardiovaskulárního onemocnění, ve zvýšení rizika celkové morbi-

dity a mortality. Při léčbě metabolického syndromu je dle výsledků intervenčních randomizovaných studií doporučena intenzivní léčba všech jeho jednotlivých složek. Kromě režimových opatření (zvýšení fyzické aktivity, redukce hmotnosti, nekouření), se snažíme dosáhnout normoglykémie, optimálních hodnot krevního tlaku a cílových hodnot krevních lipidů. V případě inzulinorezistence je v našich podmínkách diskutabilní podávání thiazolidindionů. Pacientům neopomeneme nasadit antiagregační terapii.

Závěr

Abychom mohli nemocné s AKS se současnou poruchou glukózového metabolismu správně léčit, je nutné o její přítomnosti vědět. Zároveň by bylo škoda nevyužít vysokou šanci zachytit diabetes nebo prediabetes, která se nám při hospitalizaci těchto nemocných nabízí. Pro záchyt diabetu je kromě lačné glykémie a glykémie při přijetí nutno vyšetřit také glykémii po jídle před propuštěním. Pokud tak neučiníme, zůstane neodhaleno asi 10–15 % diabetiků a většina nemocných s poruchou glukózové tolerance. Pro přes-

né stanovení poruchy glukózového metabolismu je třeba provést vyšetření glykémie po požití standardního množství glycidů, tedy provést OGTT. Jeho modifikace s užitím rohlíků je jednoduchá a pro pacienty přijatelná. Postprandiální glykémie poskytuje důležité prognostické informace a může být lepším prediktorem zvýšené mortality než doposud standardně vyšetřovaná glykémie nalačno.

Alespoň ve zjednodušené verzi by se OGTT měl stát rutinní součástí vyšetřovacího algoritmu všech nemocných s AKS i všech nemocných indikovaných ke koronarografii, u kterých dosud nebyl jinou metodou diabetes diagnostikován. Znalost glykometabolického stavu pacientů by měla ovlivnit jejich další léčbu, která má velký potenciál zlepšit dlouhodobé výsledky (prognózu).

Důsledná kontrola glukózového metabolismu je nezbytnou součástí akutní péče o nemocné s AKS, i když pozitivní vliv infuze glukózy, inzulinu a kalie se nepodařilo prokázat. Úprava životního stylu a důsledná kontrola glykémie zásadně ovlivňují dlouhodobé výsledky naší kardiologické léčby.

Literatura

- Morrish NJ, Stevens LK, Head J et al. A prospective study of mortality among middle-AGEsd diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics). I. Causes and death rates. *Diabetologia* 1990; 33: 538–541.
- Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 2067–2073.
- 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 Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa A et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788–1794.
- Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome of acute myocardial infarction in thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171–179.
- Grundey SM, Howard B, Smith S et al. Prevention Conference IV: Diabetes and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 105: 2231–2239.
- Bartnik, Ryden et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1990–97.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004 Nov; 25(21): 1880–1890.
- Yan MZ, Hu DY, Yu JM et al. Newly diagnosed abnormal glucose tolerance in patients with acute coronary syndrome and without known diabetes mellitus, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86:1256–9.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002 Jun 22; 359(9324): 2140–4.
- Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5): 1182–1186.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI II): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005 Apr; 26(7): 650–61.
- Meier JJ, Deifuss S, Gallwitz B et al. Influence of impaired glucose tolerance on long-term survival after acute myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 May 24; 127(21): 1123–1129.
- Henareh L, Berglund M, Agewall S et al. Should oral glucose tolerance test be a routine examination after a myocardial infarction? *I J Cardiol* 2004; 97: 21–24.
- Lankisch M, Futh R, Schotes D, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95(2): 80–87.
- Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, et al. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J*. 2003;145:285–91.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment („cooling-of“ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593–1599.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effect of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
- HOPE/HOPE-TOO study investigators. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
- Malmberg K, McGuire DK. Diabetes and acute myocardial infarction: the role of insulin therapy. *Am Heart J* 1999;138:S318–386.
- Sodi Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL et al. Effect of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 66–181.
- Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98: 2227–2234.
- VanderBerghetal. Intensiveinsulintreatmentincriticallyillpatients. *NEJM*2001;345:1350–1362.
- Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 1996; 94: 2297–2301.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950–956.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423–426.
- Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 1996; 94: 2297–2301.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950–956.
- Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic AGEsnts prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29–32.
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE et al. A study of the effects of hypoglycemic AGEsnts on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789–830.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119–124.
- Klamann A, Sarfert P, Launhardt V et al. Myocardial infarction in diabetic vs. non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (gliabenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220–229.
- Danchin N. Results from nationwide French survey, The USIC 2000 registry. *Diab. Met. Res. Rev.* 2005; 21: 143.
- Rungby J. MI and death risk with antidiabetic drugs, *EASD* 2004, Mnichov.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453–458.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.