

# Kontrola glykemie u pacientů s akutním infarktem myokardu

Jan Šoupal, Martin Prázný

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Z mnoha observačních studií vyplývá, že pacienti s diabetem mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění včetně infarktu myokardu. Těsná kompenzace diabetu vede v dlouhodobém horizontu ke snížení rizika rozvoje kardiovaskulárních komplikací a pacienti s diabetem z ní jednoznačně profitují. Naproti tomu, naše znalosti o přínosu striktní kontroly glykemie u pacientů s akutním infarktem myokardu jsou doposud limitované i přesto, že stresová hyperglykemie je u nich častým nálezem. Některé studie v posledních letech ukazují, že hyperglykemie kriticky nemocných je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou a že intenzivní inzulinová terapie vede například u kardiochirurgických pacientů v pooperačním období k její redukci. Dosud však není zcela jasné, jestli tomu tak může být také u pacientů hospitalizovaných pro akutní infarkt myokardu. Limitujícími faktory pro léčbu hyperglykemie u pacientů s akutním infarktem myokardu jsou v současné době neznalost optimálního cílového glykemického rozmezí a chybění bezpečného dávkovacího algoritmu pro inzulin. Největší překážkou, která limituje dosažení těsné kontroly glykemie, je vysoké riziko hypoglykemie. Z některých studií provedených u kriticky nemocných pacientů vyplývá, že výskyt hypoglykemií může prognózu pacientů naopak zhoršovat. Prioritou je proto vytvoření bezpečného aplikačního režimu pro intenzivní kontrolu glykemie – tzv. inzulinového protokolu. Vývoj zatím směřuje k plně automatickému uzavřenému systému – „closed loop system“, pomocí něhož by bylo možno automaticky dávkovat inzulin na základě znalosti aktuální glykemie, a to s minimálním rizikem rozvoje hypoglykemie.

**Klíčová slova:** hyperglykemie, akutní infarkt myokardu, kriticky nemocný pacient.

## Glycaemic control in patients with acute myocardial infarction

Numerous observational studies indicate that patients with diabetes are at a higher risk of developing cardiovascular diseases including myocardial infarction. In the long term, tight diabetes control leads to a reduced risk of developing cardiovascular complications and diabetic patients clearly benefit from it. However, our knowledge of the benefits of tight glycaemic control in patients with acute myocardial infarction remains limited even though these patients are frequently found to have stress hyperglycaemia. Some of the recent studies have shown that hyperglycaemia in the critically ill is associated with a higher morbidity and mortality and that, for instance in cardiac surgery patients, intensive insulin therapy results in reduced hyperglycaemia in the postoperative period. However, it is still not entirely clear whether this can also be the case in patients hospitalized for acute myocardial infarction. Limiting factors for the treatment of hyperglycaemia in patients with acute myocardial infarction currently include the lacking knowledge of the optimal target range for glycaemic control and the lack of a safe dosing algorithm for insulin. A major obstacle in achieving tight glycaemic control is the high risk of hypoglycaemia. Some studies performed in critically ill patients suggest that the presence of hypoglycaemia may worsen the prognosis of patients. Therefore, it is a priority to create a safe administration schedule for intensive glycaemic control, the so-called insulin protocol. The trend so far has been towards a fully automatic closed-loop system which would enable automatic dosing of insulin based on the current level of glycaemia and with a minimal risk of developing hypoglycaemia.

**Key words:** hyperglycaemia, acute myocardial infarction, critically ill patient.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(2): 67–71

## Úvod

Přechodná hyperglykemie je u pacientů s akutním infarktem myokardu častým nálezem, spojeným se vzestupem morbidity a mortality (1, 2, 5). Stresová hyperglykemie (hyperglykemie kriticky nemocných) je obvykle definována jako přechodné zvýšení glykemie nad fyziologickou mez v akutní fázi těžkých onemocnění, a to jak u doposud zdravých jedinců, tak u pacientů s diabetem (7). Několik velkých observačních studií prokázalo výskyt hyperglykemie při přijetí u 50–60 % pacientů s AIM. Asi ve 40 % případů hyperglykemie perzistuje dokonce po celou dobu hospitalizace (2, 8).

Etiologie vzniku hyperglykemie kriticky nemocných je komplexní. Velmi důležitým patofyziologickým podkladem je rozvoj inzulinové rezistence, podpořené především vyplavením kontraregulačních stresových hormonů (katecholaminů, glukagonu, kortizolu a růstového hormonu) a prozánětlivých cytokinů (9, 10). Na porušeném metabolismu glukózy se podílí také zvýšená produkce glukózy v játrech (glykogenolýza, glukoneogeneze) a později i parenterální přívod glukózy infuzemi. Nezanedbatelný vliv má také nutriční podpora a podávané léky, především katecholaminy a kortikoidy. Nutno podotknout, že na udržování hyperglykemie

se podílí také mnohdy přehnaná obava lékařů z hypoglykemie.

V minulosti byla hyperglykemie kriticky nemocných mylně považována za protektivní reakci organismu na akutní inzult, tento koncept v pojetí vnímání stresové hyperglykemie změnila definitivně až první Leuvenská studie profesorky Van den Berghe publikovaná v roce 2001, která prokázala pravý opak (12).

Dnes víme, že hyperglykemie poškozuje organismus mnoha mechanismy. Aktivuje oxidační stres (15, 16), vede ke vzniku endotelové dysfunkce (10, 18), působí imunosupresivně (17), navozuje protrombogenní stav organismu

a zvyšuje spotřebu kyslíku již tak v ischemickém myokardu (10, 11). Při hyperglykemii se také zvyšuje koncentrace volných mastných kyselin, jejichž oxidací vzrůstají nároky na spotřebu kyslíku, což vede k dalšímu prohloubení hypoxie v myokardu (13).

Není však zcela jasné, zda je hyperglykemie u pacientů s AIM jednoduše markerem závažnosti onemocnění, nebo je přímo odpovědná za zvýšení rizika úmrtí a zda tedy těsná kontrola glykemie u pacientů s akutním infarktem myokardu povede k lepším výsledkům léčby.

### Vliv stresové hyperglykemie na morbiditu a mortalitu pacientů s AIM

Řada studií se zabývala vlivem stresové hyperglykemie na morbiditu a mortalitu pacientů s AIM. Byla hodnocena jednak prediktivní hodnota glykemie při přijetí a byl zkoumán také vliv hyperglykemie perzistující po celou dobu hospitalizace.

#### Hyperglykemie při přijetí

V rozsáhlé epidemiologické studii provedené na kohortě přibližně 141 680 pacientů byl hodnocen dopad glykemie při přijetí na mortalitu u pacientů s AIM. Studie prokázala významné zvýšení mortality u pacientů s hyperglykemií při přijetí po 30 dnech a dále po 12 měsících od AIM. I další velké klinické studie potvrdily tyto závěry (1, 2), které byly později prokázány u kompletního spektra akutních koronárních syndromů – STEMI, NSTEMI, nestabilní AP (3, 6).

Také rozsáhlá metaanalýza studií u pacientů s AIM bez předchozí anamnézy diabetes mellitus prokázala 3,9násobné zvýšení rizika úmrtí při vstupní glykemii nad 8,0 mmol/l ve srovnání s pacienty s normální glykemií (2, 5). Riziko mortality navíc vzrůstá se závažností hyperglykemie (1).

Hyperglykemie při přijetí je tedy prokazatelně spojena se vzestupem mortality u pacientů s AKS. Možné vysvětlení přináší studie zahrnující 460 pacientů se STEMI léčených primárně PCI. Pacienti s hyperglykemií měli signifikantně nižší pravděpodobnost plně obnoveného průtoku koronární arterií (TIMI-3) po PCI, než tomu bylo u pacientů bez hyperglykemie. Porušený průtok koronárními arteriemi může být důsledkem hyperglykemií navozenou endotelovou dysfunkcí a protrombogenním stavem.

#### Perzistující hyperglykemie za hospitalizace

V roce 2008 publikoval Mikhail Kosiborod studii zahrnující přibližně 17 000 pacientů, ve kte-

ré prokázal, že také perzistující hyperglykemie během hospitalizace je spojena s vyšší mortalitou a že je dokonce prognosticky důležitější, než hyperglykemie při přijetí (18). Zajímavé je, že vyšší mortalita byla dokumentována ve skupině pacientů s AIM bez anamnézy diabetu na rozdíl od skupiny se známým diabetem, což patrně souvisí s adaptací pacientů s DM na chronickou hyperglykemii a může poskytnout určité vodítko také při terapii stresové hyperglykemie u pacientů s AIM.

### Význam těsné kontroly glykemie u pacientů s AIM

Velmi důležitým faktem je, že doposud není zcela jasné, zda je hyperglykemie u pacientů s AIM jednoduše markerem závažnosti onemocnění, nebo je přímo odpovědná za zvýšení mortality, a zda tedy těsná kontrola glykemie u pacientů s AIM povede k lepším výsledkům léčby. Odpověď na tyto otázky je pochopitelně nutno hledat v doposud provedených studiích. Doporučení pro klinickou praxi přitom vycházejí ze tří typů studií. Z experimentálních patofyziologických studií, ze studií kontroly glykemie provedených na širokém spektru kriticky nemocných pacientů a zejména ze studií kontroly glykemie u pacientů s AIM.

#### Základní studie vlivu hyperglykemie na kardiovaskulární aparát

Z patofyziologických studií víme, že hyperglykemie vede k zvýraznění protrombogenního stavu organismu (10, 11), podporuje procesy vedoucí k endotelové dysfunkci (10, 18), aktivuje oxidační stres (15, 16) a zvyšuje spotřebu kyslíku již v tak ischemickém myokardu. Hyperglykemie je také spojena s vyšší koncentrací volných mastných kyselin, při jejichž oxidaci se zvyšují nároky na spotřebu kyslíku, což je pro hypoxický myokard opět velmi nevýhodné (13). Hyperglykemie negativně ovlivňuje kontraktilitu myokardu a též podporuje apoptózu kardiomyocytů (5). V důsledku všech těchto mechanismů může dojít ke zvýšení rozsahu nekrotické oblasti myokardu.

#### Klinické studie kontroly glykemie u pacientů s AIM

Přestože patofyziologické studie přinášejí zajímavá data, odpověď musíme hledat především v klinických studiích zabývajících se kontrolou glykemie u pacientů s AIM. Bohužel zatím nebyla provedena žádná velká a dobře naplánovaná randomizovaná klinická studie zabývající se touto problematikou. Každá doposud provedená studie týkající se kontroly glykemie u pacientů

s AIM měla vážné nedostatky. Přesto lze určité závěry učinit i z těchto několika menších doposud provedených studií (9).

V roce 1995 byla publikována studie **DIGAMI** (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), ve které bylo 620 pacientů s diabetem a akutním infarktem myokardu randomizováno do dvou větví. První skupina pacientů byla léčena standardní terapií, druhá skupina byla v akutní fázi léčena infuzí glukózy s inzulinem a následně 3 měsíce inzulinem podávaným subkutánně. Cílem v intenzivně léčené větvi bylo udržet glykemii v rozmezí 7–10,9 mmol/l. Ve studii bylo dosaženo statisticky významného rozdílu dosažené glykemie mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou (9,6 proti 11,7 mmol/l). Mortalita byla signifikantně nižší jeden rok od zařazení do studie (19 proti 26 %), přičemž po 3,4 letech dosahovalo snížení mortality ještě 11 % (33 vs. 44 %). Diskutabilní je, zda za snížením rizika úmrtí stála lepší periinfarktová nebo spíše dlouhodobá postinfarktová kompenzace glykemie (26).

Odpověď na tuto otázku se snažila přinést navazující studie **DIGAMI 2**. Tato studie pracovala se třemi skupinami pacientů s diabetem 2. typu. První skupina byla léčena infuzí inzulinu v akutní fázi a následně dlouhodobě intenzivní inzulinovou terapií. Druhá skupina byla léčena nejprve infuzí s inzulinem a po dimisi standardní terapií. Třetí skupina pacientů byla léčena standardní terapií za hospitalizace i po dimisi, dle zvyklostí daného pracoviště (27). V této studii však nebylo dosaženo statisticky významného rozdílu glykemie mezi jednotlivými skupinami a mortalita byla ve všech třech skupinách podobná.

**HI-5 studie** (Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction) zkoumala možný benefit intenzivní inzulinové terapie u pacientů s AIM a diabetem nebo hyperglykemií při přijetí (více než 7,8 mmol/l). Obdobně jako u DIGAMI 2, i u této studie byl základním problémem fakt, že nebylo dosaženo signifikantního rozdílu glykemie mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou pacientů. Navzdory tomu u intenzivně léčené skupiny bylo dokumentováno snížení výskytu reinfarktu a došlo ke snížení rizika rozvoje srdečního selhání (28).

Protože klinické studie kontroly glykemie u pacientů s AIM nepřinesly jasnou odpověď, zda intenzivní inzulinová terapie u těchto pacientů přináší benefit, je snahou získat informace ze studií provedených na ostatních kriticky nemocných pacientech.

### Studie kontroly glykemie u kriticky nemocných

První průlomovou studií, která prokázala významné snížení morbidity a mortality vlivem těsné kontroly glykemie, byla tzv. **Leuvenská studie** profesorky Van den Berghe, publikovaná v roce 2001 (29). Do studie bylo zařazeno 1 548 pacientů hospitalizovaných na kardiokirurgické jednotce intenzivní péče. Jednalo se prospektivní randomizovanou klinickou studii, ve které byli pacienti jednoho pracoviště rozděleni do dvou skupin. První skupina pacientů byla léčena intenzivní inzulinovou terapií s cílem udržet glykemii v rozmezí 4,4–6,1 mmol/l. Druhá skupina byla léčena konvenčním režimem, kdy léčba kontinuální infuzí inzulinu byla zahájena až při glykemii nad 12 mmol/l se snahou udržet glykemii v rozmezí 10–11,1 mmol/l. Studie prokázala snížení mortality o 42 % (na 4,6 %) proti pacientům léčeným konvenčně s mortalitou 8 % (10). K podobným závěrům sice dospěly i další klinické studie, a to nejen na chirurgických pacientech (39, 40), nicméně existují i jiné, které byly mortalitně neutrální a některé prokázaly dokonce zvýšení mortality u pacientů se striktní kontrolou glykemie.

Proti konceptu původní Leuvenské studie je postavena především studie **NICE-SUGAR** publikovaná v roce 2009. Tato velká multicentrická mezinárodní studie, do které bylo zařazeno 6 104 pacientů hospitalizovaných na JIP, porovnávala intenzivní a konvenční léčbu stresové hyperglykemie. Překvapivě se prokázalo zvýšení mortality pozorované u skupiny pacientů s intenzivní kontrolou glykemie vůči skupině léčené konvenčně (27,5 % vs. 24,9 %) a v této skupině pacientů bylo také zaznamenáno více případů závažné hypoglykemie.

Otázkou je, proč dosud publikované studie přinášejí tak rozdílné výsledky. Možné vysvětlení dává poměrně problematický design studie NICE-SUGAR. Proti Leuvenské studii byla kupříkladu porovnávána „velmi intenzivní“ kontrola glykemie s „dobrou“ kontrolou (4,5–6,0 vs. 8,0–10,0 mmol/l). V době provádění Leuvenské studie byla hyperglykemie ještě považována za adaptační reakci organismu na stres a byla ovlivňována až při hodnotách okolo 12 mmol/l, zatímco v době provedení studie NICE-SUGAR byly již tyto hodnoty glykemie neakceptovatelné (30). Problematický byl také způsob měření glykemie, zatímco ve studii Leuven bylo standardizováno měření glykemie z arteriální krve, ve studii NICE-SUGAR byla glykemie stanovována v kapilární, venózní i arteriální krvi – a to různými typy glukometrů a analyzátorů. Dalším

**Tabulka 1.** Nejčastější příčiny hypoglykemie u kriticky nemocných pacientů léčených intenzivní inzulinovou terapií (10)

|                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Změny v inzulinové rezistenci</b>                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Odeznění účinků léků zvyšujících inzulinovou rezistenci (katecholaminy, kortikoidy atp.)</li><li>■ Pokles inzulinové rezistence v důsledku ústupu „stresové“ reakce</li></ul> |
| <b>Změna v rychlosti přívodu výživy</b>                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Zpomalení či zastavení výživy bez dostatečného snížení dávky inzulinu</li><li>■ Vynechání jídla</li></ul>                                                                     |
| <b>Metabolické příčiny</b>                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Jaterní selhání</li></ul>                                                                                                                                                     |
| <b>Iatrogenní poškození</b>                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Selhání algoritmu pro těsnou kontrolu glykemie</li><li>■ Nesprávný odhad dávky inzulinu</li><li>■ Nesprávné nastavení infuzní pumpy s inzulinem či výživou</li></ul>          |

problémem bylo rozdílné spektrum pacientů zařazených do studie (Leuven – pouze chirurgičtí pacienti vs. NICE-SUGAR – 2/3 nechirurgických pacientů), což opět znesnadňuje porovnání pacientů z obou hlavních studií. Důležité je, že hlavní klinické studie provedené na kriticky nemocných pacientech přinášejí protichůdné výsledky pocházející z velmi heterogenní populace pacientů, z nichž pouze zlomek byl hospitalizován pro AIM. Z tohoto důvodu nemohou být výsledky těchto studií jednoduše aplikovány na pacienty s AIM.

### Zajištění kontroly glykemie u pacientů s AIM Význam hypoglykemie

Největší překážkou, která limituje dosažení těsné kontroly glykemie, je vysoké riziko hypoglykemie. Její etiologie u kriticky nemocných pacientů je multifaktoriální (tabulka 1). Závažná hypoglykemie může vést k rozvoji encefalopatie nebo přispět ke vzniku maligní komorové arytmie (23, 24, 25). Situace je navíc ztížena tím, že běžné klinické příznaky hypoglykemie jsou u kriticky nemocných pacientů často zastřeny.

Výše zmíněná velká Kosiborodova studie z roku 2008 demonstrovala parabolickou závislost (J nebo U tvar křivky) mezi průměrnou glykemií během hospitalizace a mortalitou. Znamená to tedy, že vedle perzistující hyperglykemie je také perzistující hypoglykemie spojena s vyšší mortalitou. Podobný vztah byl ještě o něco dříve pozorován také mezi mortalitou a hypoglykemií při přijetí u pacientů se STEMI (19) i NSTEMI (22). Z těchto dat však ještě není zcela jasné, zda je iatrogenní hypoglykemie navozená inzulinovou terapií přímo odpovědná za zvýšení mortality, nebo zda-li je „pouze“ markerem závažnosti onemocnění. Existuje velká studie, která prokazuje vzestup nemocniční mortality pouze u pacientů se spontánní

hypoglykemií (pacienti s jaterním selháním, sepsí, cirkulačním šokem atp.). Zvýšení mortality nebylo naopak pozorováno u pacientů s iatrogenní hypoglykemií navozenou inzulinovou terapií (20). Také retrospektivní analýza dat ze studií DIGAMI 2 a CREATE-ECLA neprokázala signifikantní souvislost mezi hypoglykemií a zvýšením mortality (21, 38).

### Optimální glykemické rozmezí

Ačkoliv specifická hodnota glykemie, při které by měla být zahájena terapie inzulinem, zůstává předmětem debat, současná doporučení u hyperglykemických pacientů s AIM se většinou shodují na hodnotě 10 mmol/l (31, 32). Pokud je léčba inzulinem zahájena, je doporučováno udržovat glykemii v rozmezí 7,7–10 mmol/l (2, 32), přičemž je lepší udržovat glykemii blíže k dolní hranici daného rozmezí. Samozřejmě snahou by mělo být vyhnout se hypoglykemii definované jako glykemie pod 3,9 mmol/l (32).

### Zajištění bezpečnosti inzulinové terapie

Dynamika hyperglykemie u kriticky nemocných pacientů je obecně velice variabilní, a to jednak díky individuálním rozdílům rozvoje inzulinové rezistence, ale i díky dalším vlivům, jako jsou například farmakologické intervence (30).

U kriticky nemocných je metodou volby kontinuální nitrožilní infuze inzulinu lineárním dávkovačem, eventuálně doplněná bolusy (5), k léčbě se používá pouze krátkodobě působící (krystalický) inzulin. Největším problémem je konstrukce kvalitního inzulinového protokolu umožňujícího pružně reagovat na mnohdy extrémní výkyvy glykemie.

Přes méně efektivní tzv. „ad hoc“ protokoly, kdy byla dávka inzulinu ponechána na úsudku ošetřujícího lékaře, a tzv. „klouzavé“ protokoly založené na fixní rychlosti inzulinové infuze pro dané rozmezí glykemie, je dnes patrný posun

k dynamickým protokolům, které jsou v současné době jednoznačně preferovány. Tyto protokoly umožňují lépe reagovat na změny inzulinové senzitivity. Tento problém řeší tím, že každému glykemickému rozmezí je přiřazena změna rychlosti inzulinové infuze proti předchozí rychlosti, navíc někdy této změně předchází dodatečný bolus inzulinu. Interval mezi měřeními je rovněž určen protokolem, pohybuje se od 1 do 4 hodin v závislosti na hodnotě glykemie a její stabilitě (30). Tyto protokoly také dávají specifické instrukce zdravotnímu personálu, jak postupovat v jednotlivých situacích, například jak se zachovat při hypoglykemii. Ačkoliv jsou zkušenosti s těmito typy protokolů u pacientů s AIM relativně limitované, data z Mid America Heart Institute (MAHI) ukazují, že tyto protokoly (např. Yale protokol) mohou být po určité modifikaci adaptovány na pacienty s AIM (33). Řada dynamických protokolů je běžně k dohledání na internetu (včetně modifikovaného Yale-MAHI protokolu), většina z nich však směřuje k dosažení glykemie v rozmezí 5,0–6,6 mmol/l, což je hodnota, která není v současné době akceptována. Ve světle nověji provedených studií, které přinášejí rozporuplné výsledky, je na doporučení většiny odborných společností současná hodnota optimálního glykemického rozmezí posunuta na 7,7–10 mmol/l.

### Závěr a doporučení

V současnosti nemáme k dispozici velkou, dostatečně statisticky silnou a dobře provedenou klinickou studii kontroly glykemie u pacientů s AKS (37). Tato studie je jednoznačně potřeba a je dalším logickým krokem při studiu této problematiky. Dokud nebudou takové studie provedeny, nelze s jistotou podat dostatečně spolehlivé klinické doporučení postavené na pevných klinických důkazech. Na základě těchto skutečností upravily velké profesní organizace svá předchozí doporučení pro kontrolu glykemie u pacientů s AKS (34, 35, 36). Shodují se na tom, že kontrola glykemie je nutná, ale místo dříve doporučované striktní kontroly glykemie volí spíše „dobrou“ kontrolu glykemie ve vyšším cílovém rozmezí.

Lze tedy shrnout:

- léčba kontinuální nitrožilní infuzí inzulinu by měla být zahájena při glykemii > 10 mmol/l
- optimální glykemické rozpětí stanovené na základě dosud provedených studií je 7,7–10,0 mmol/l
- vhodné je použití bezpečného a prověřeného aplikačního režimu pro intenzivní kontrolu glykemie – inzulinového protokolu
- vývoj zatím směřuje k plně automatickému uzavřenému systému – „closed loop system“, pomocí něhož by bylo možno automaticky dávkovat inzulin na základě znalosti aktuální glykemie, a to s minimálním rizikem rozvoje hypoglykemie

### Literatura

1. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000; 355(9206): 773–778.
3. Foo K, Cooper J, Deane A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003.
4. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003.
5. Křemen J, Mráz M, Roubíček T, et al. Hyperglykemie v intenzivní péči u kardiologických pacientů. Postgraduální medicína – mimořádná příloha. Srdce a diabetes 2009.
6. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, et al. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2009.
7. Rybka J. Kontrola glykemie u kriticky nemocných pacientů je oprávněná a účinná. *Vnitřní lékařství* 2010.
8. Kosiborod M, Deedwania P. An overview of glycemic control in the coronary care unit with recommendations for clinical management. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2009.
9. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short and long term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1674–1679.
10. Roubíček T, Křemen J, Bláha J, et al. Hyperglykemie a její normalizace intenzifikovanou inzulinovou terapií u kriticky nemocných pacientů. In: Haluzík M (ed). *Trendy soudobé diabetologie*, sv. 12. Praha: Galén, 2008: 13–30.
11. Dungan K, Braithwaite S, Preiser J. Stress hyperglycemia. *The Lancet*; 373(9677): 1798–1807.
12. Van den Berghe, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 354: 1359–1367.
13. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1983; 2(8347): 419–422.
14. Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem*. 2000; 275(23): 17728–17739.

15. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8): 2970–2973.
16. Butler SO, Btaichwe IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 936–976.
17. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005; 112(2): 179–184.
18. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose metrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008; 117(8): 1018–1027.
19. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1): 178–180.
20. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 301(15): 1556–1556.
21. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart*. 2009; 95(9): 721–727.
22. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005; 26(13): 1255–1261.
23. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the „dead in bed“ syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009; 52(1): 42–45.
24. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrophysiol*. 2008; 13(2): 97–105.
25. Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3(6): 1242–1249.
26. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(1): 57–65.
27. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005; 26(7): 650–661.
28. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006; 29(4): 765–770.
29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1359–1367.
30. Kopecký P, Bláha J, Haluzík M. Hyperglykemie u kriticky nemocných pacientů. *Technologie v diabetologii* 2010.
31. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): 1191–1191.
32. Nesto R, Inzucchi S. Glycemic control for acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *UpToDate*, 2010.
33. Kosiborod M, Inzucchi S, Hamburg M, et al. Feasibility, effectiveness and safety of intensive glucose control in critically ill hyperglycemic patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 116(16): 3529–3529.



34. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008; 117: 1610–1619.
35. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 120: 2271–2306.
36. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*. 2009; 15: 1–17.
37. Kosiborod M, McGuire DK. Inpatient Management of Patients With Acute Coronary Syndromes Glucose-Lowering Targets for Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010; 122: 2736–2744.
38. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart*. 2009; 95: 721–727.
39. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290(15): 2014–2047.
40. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(8): 992–1000.

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2011

---

**MUDr. Jan Šoupal**

3. interní klinika VFN a 1. LF UK

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

jan.soupal@seznam.cz

---