

PACIENT S DIABETES MELLITUS 2. TYPU PO INFARKTU MYOKARDU – DLOUHODOBĚ INTENZIFIKOVANÝ INZULINOVÝ REŽIM?

MUDr. Tomáš Fiala

Interní klinika IPVZ, Baťova nemocnice Zlín

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají po prodělaném infarktu myokardu vyšší kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než nediabetici. Článek se zabývá možností jak zlepšit jejich prognózu správnou dlouhodobou kompenzací diabetu, přičemž tato léčba by měla zahrnovat i korekci postprandiálních hyperglykemií, které se ukazují jako velmi významný rizikový faktor rozvoje aterosklerózy.

Klíčová slova: infarkt myokardu, diabetes mellitus 2. typu, postprandiální glykemie.

TYPE 2. DIABETIC PATIENT AFTER MYOCARDIAL INFARCTION – LONG-TERM INTENSIFIED INSULIN THERAPY?

Type 2. diabetic patients after myocardial infarction show higher cardiovascular mortality than nondiabetics. The article focuses on the possibility for improvement of their prognosis. This can be achieved by the appropriate compensation of diabetes, including therapy of postprandial hyperglycemia which proves to be a significant risk factor of atherosclerosis.

Key words: myocardial infarction, type 2. diabetes mellitus, postprandial glycemia.

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) po prodělaném infarktu myokardu mají při použití stejných terapeutických postupů vyšší kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než nediabetici. Tento trend bohužel trvá i po přechodu od léčby akutních stadií infarktu myokardu trombolýzou k léčbě angioplastikou a rozšíření preskripce statinů (1, 18, 19). Existuje možnost, jak prognózu těchto pacientů zlepšit?

Zdá se, že ano – správnou kompenzací diabetu – a to i přes v tomto směru skeptické závěry ze studií UKPDS, UGDP a VACS DM (primárně preventivní), které neprokázaly u lépe kompenzované skupiny (dle hodnot glykovaného hemoglobinu – HbA1c) snížení výskytu makrovaskulárních komplikací. Kouzlo je právě ve slově „správnou“, protože by nám nemělo jít jen o dosažení co nejnižší hodnoty HbA1c, ale i o korekci postprandiálních hyperglykemií, na což v těchto studiích nebyl brán zřetel (11).

Inspiraci i v současné době zůstává studie DIGAMI, kde měli pacienti s DM 2. typu a akutním infarktem myokardu, léčení iniciálně infuzí glukóza + inzulín + kalium a následně tři měsíce intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR), o 29% nižší jednoletou mortalitu než kontrolní skupina (2).

Otázka zní, zda byl úspěch dán iniciální infuzní léčbou, následným intenzifikovaným inzulínovým režimem či kombinací obou postupů při jinak shodné přídatné terapii v obou větvích této studie.

Výsledky samotné infuzní léčby nejsou jednoznačné: kromě studie DIGAMI se vlivem iniciální infuzní terapie na prognózu pacientů

s akutním infarktem myokardu zabývaly 2 velké randomizované studie, které obsahovaly podskupinu pacientů s diabetes mellitus 2. typu – GIPS (2002) a ECLA (1998). Ve studii GIPS poklesla třicetidenní mortalita pouze u pacientů ve skupině bez přítomnosti levostranné kardiální insuficience – hemodynamické stadium Killip I. ECLA studie sice prokázala snížení třicetidenní a jednoleté mortalit u pacientů v podskupině s dosaženou reperfuzí, byla zde však velmi vysoká 30denní mortalita (15,2%) vysoká mortalita, udaná procentuálně ve srovnání v kontrolní větvi (pacienti s dosaženou reperfuzí neléčené následně infuzí glukóza + inzulín + kalium), přičemž v jiných velkých studiích hodnotící efekt trombolýzy u pacientů s infarktem myokardu (GISSI-2, GUSTO-1, ISIS-2) se třicetidenní mortalita pohybovala v rozmezí 8–10%. Definitivní zodpovězení otázky významu iniciální infuzní terapie přinese zřejmě až právě probíhající studie DIGAMI 2 (13, 14, 17).

Naproti tomu existuje v současnosti několik důkazů o výhodnosti dlouhodobé léčby intenzifikovaným inzulínovým režimem z hlediska prevence výskytu kardiovaskulárních komplikací, neboť pomocí něj lze dosáhnout nejen dobré kompenzace diabetu dle HbA1c, ale současně dobře korigovat i postprandiální hyperglykemie, což obojí má pro další osud pacienta velký význam.

1. Lepší kompenzace diabetu

Na kongresu ADA v roce 2003 byla publikována analýza několika studií – s každým snížením HbA1c o 1% klesala významně incidence

ischemické choroby srdeční (ICHS). V již zmínované studii UKPDS (primárně preventivní) bylo v lépe kompenzované skupině o 16% méně nových infarktů myokardu (3, 4, 5, 16).

V roce 2004 publikovali Corpus et al. studii, kde pacienti s diabetes mellitus 2. typu po PCI (perkutánní koronární intervence) s HbA1c pod 7% měli významně nižší výskyt TVR (target vessel revascularisation – tj. recidiva ischemie) při sledování 12 měsíců než skupina s HbA1c nad 7% v době intervence (6).

Tato data ukazují, že alespoň co se týče koronárního řečiště, lze dobrou dlouhodobou kompenzací diabetu příznivě ovlivnit výskyt makrovaskulárních komplikací.

2. Korekce postprandiálních glykemií (PPG)

Tyto se ukazují jako velmi významný rizikový faktor rozvoje a progresu aterosklerózy (11), což podporuje několik publikovaných prací:

- Diabetes intervention study – pacienti s intenzivními režimovými opatřeními měli nižší potřebu přechodu na antidiabetickou terapii, ale vyšší incidenci infarktu myokardu při vyšších hodnotách PPG (7).
- Stop-NIDDM – akarbóza 3x denně snížila incidenci diabetu u pacientů s poruchou glukozové tolerance (IGT), ale vedla k poklesu kardiovaskulárních příhod při nižších hodnotách PPG (8).
- Decode Study Group – metaanalýza 10 studií – hodnoty PPG byly nezávislým a lepším prediktorem rozvoje a progresu kardiovaskulárních onemocnění než HbA1c a glykemie na lačno (10).

- Kumamoto study – srovnávala pacienty s DM2 léčené po dobu osmi let intenzifikovaným nebo konvenčním inzulínovým režimem – ve skupině s IIR byl signifikantně nižší výskyt kardiovaskulárních příhod (15).

Patofyziologie negativního působení postprandiálních hyperglykemií zahrnuje: tvorbu glykovaného LDL s vysokým aterogenním potenciálem, glykaci HDL vedoucí ke snížení jeho schopnosti zpětného transportu cholesterolu do jater, snížení tvorby NO a PGI₂ s poklesem vazodilatační funkce endotelu plus navození hyperkoagulačního stavu inhibicí tkáňového aktivátoru plazminogenu, elevací hladin tromboxanu A₂ a působením glykovaného LDL, který aktivuje trombocyty (9, 12).

Závěr

Kromě studie DIGAMI není bohužel v současné době k dispozici žádná jiná sekundárně preventivní studie srovnávající různé způsoby léčby diabetu u pacientů po proběhlém infarktu myokardu. Narůstající množství dat ze studií primárně preventivních však v korelaci s výsledky studie DIGAMI ukazuje, že ke snížení incidence kardiovaskulárních příhod je u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nutná nejen co nejlepší kompenzace diabetu (dle HbA_{1c}), ale současně je také velmi důležitá korekce postprandiálních glykemií (optimální hodnoty 5–7,5 mmol/60–120 minut po jídle, středně uspokojivé hodnoty 7,5–9,0 mmol/60–120 minut po jídle – jde o hodnoty v kapilární krvi). Obojího lze nejlépe dosáhnout pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu, který by proto měl být nabídnut pacientům

s DM 2. typu po prodělaném infarktu myokardu jako dlouhodobá léčba, nejlépe ještě před propuštěním do ambulantní péče.

Lze samozřejmě uvažovat i o záměně krátkodobého inzulínu za některé z nových perorálních anti-diabetik (repaglinid, nateglinid) – otázkou je jejich dostupnost, nebo se

pokusit o dosažení odpovídající kompenzace diabetu pomocí již zavedených perorálních anti-diabetik – v tom případě zde vyvstává otázka zodpovědného stanovení a vyhodnocení velkých glykemických profilů zahrnujících i hodnoty postprandiálních glykemií.

Literatura

1. Ghosh J, Melvin B. Weiss, Richard H. Kay, et al. Diabetes mellitus and coronary artery disease, *Heart Dis* 5(2):119–128, 2003.
2. Malmberg K, Ryden 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 Jul; 26(1): 57–65.
3. Arun S. Rajan. New paradigms for rational insulin therapy. ENDO 2002, The 84th Annual meeting of The Endocrine Society.
4. Selvin E, et al. Glycated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes. Program and abstracts of the 63rd Scientific Session of the American Diabetes Association, June, 2003.
5. Edelman S. Insulin treatment of type 2 diabetes. Symposium: New aspects of Insulin therapy. Program and abstracts of The 84th Annual meeting of The Endocrine Society; June 14–18, 2002. Abstract 214–OR.
6. Corpus et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II. diabetic patients undergoing elective PCI, *J Am Coll Cardiol* 2004 Jan 7; 43: 8–14.
7. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, et al. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; Apr, 14(4): 308–317.
8. Barclay L. Acarbose lowers cardiovascular risk in patients with impaired glucose tolerance, *JAMA* 2003; 290: 486–494.
9. Bucala R, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Rev* 1995; 3: 258–268.
10. Glucose tolerance and cardiovascular mortality, *Arch Intern Med.* 2001; 161: 397–405.
11. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl* 2002 Jul; (129): 5–11.
12. Francesco Cosentino, Mataso Eto, Paola De Paolis, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 1017.
13. Linda Brookes. Late-breaking clinical trials: GIPS. XXIVth Congress of the European Society of Cardiology.
14. Apstein S. Carl, Heart and metabolism, 2002, Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: a perspective.
15. Schichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2): B 21-B23, 2000.
16. 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.
17. Diaz P, Paolasso EC, Piegas LS, et al. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98: 2227–2234.
18. Sprafka JM, et al. Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991; 14: 537–543.
19. Darren K. Mc Guire, L. Kristin Newby, Manjstri V. Bhapkar, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 147(2): 246–252, 2004.