

Pacjent z zawałem serca i zespołem metabolicznym

Patient with myocardial infarction and metabolic syndrome

Włodzimierz J. Musiał¹,
Jolanta B. Prokop¹,
Beata Telejko²

¹Klinika Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

²Klinika Endokrynologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Na zespół metaboliczny składa się wiele zaburzeń metabolicznych, takich jak: otyłość trzewna, zaburzenia lipidowe, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz hiperglikemia. Wiąże się on z podwyższonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, predysponuje do rozwoju miażdżycy oraz chorób układu krążenia. Przedstawiony przypadek dotyczy 52-letniego otyłego pacjenta z zawałem serca i z kumulacją wielu czynników ryzyka, u którego w ostrym okresie zawału stwierdzono nieprawidłowe wartości glikemii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 505–514

słowa kluczowe: zespół metaboliczny, upośledzona tolerancja glukozy, zawał serca

ABSTRACT

Metabolic syndrome consists of some metabolic abnormalities including visceral obesity, lipid disorders, elevated blood pressure and hyperglycaemia. It is associated with risk of type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular disease. In the presented case, 52-years old patient with obesity and myocardial infarction and associated many risk factors, in phase of acute myocardial infarction abnormal values of glycaemia were observed.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 505–514

key words: metabolic syndrom, abnormal glucose tolerance, myocardial infarction

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna, 52 lata, z zawodu rolnik, hospitalizowany z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego — zawału serca ściany przedniej z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*).

Dane z wywiadu: pacjent dotychczas w poczuciu zdrowia, nieleczony, palący papierosy od około 20. roku życia — 20 szt./dobę, przyjęty na OIOK w 3. godzinie od wystąpienia silnego typowego bólu w klatce piersiowej.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jolanta B. Prokop
Klinika Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
e-mail: jb.prokop@wp.pl
tel. 602 444 922

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

W badaniu przedmiotowym stwierdzono otyłość brzuszna (masa ciała — 115 kg, wzrost — 180 cm; BMI [*body mass index*] — 36, obwód pasa — 112 cm), podwyższone ciśnienie tętnicze — 160/110 mm Hg.

Rozpoznanie zawału serca ściany przedniej z uniesieniem ST postawiono na podstawie typowego obrazu klinicznego, zmian w EKG oraz dodatnich markerów martwicy miokardium.

Na podstawie wykonanej w trybie pilnym **koronarografii** wykazano chorobę jednona-czyniową — 100-procentowe zamknięcie proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej (GPZ), który poddano angioplastyce (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z założeniem stentu metalowego. W pozostałych tętnicach wieńcowych nie stwierdzono istotnych zmian miażdżycowych.

W badaniu echokardiograficznym (ocena w 2. dobie hospitalizacji) stwierdzono powiększoną do 60 mm lewą komorę (LK), upośledzenie jej globalnej funkcji skurczowej z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości odpowiadającymi strefie zawału, frakcję wyrzutową — 35%, cechy przerostu ścian LK: przegroda międzykomorowa — 14 mm, tylna ściana LK — 13 mm.

Wyniki badania laboratoryjnych wykazały (krew pobrano kolejnego dnia na czczo, przed upływem 24 godzin od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [OZW], pacjenta przyjęto w godzinach popołudniowych):

- mieszaną hiperlipidemię (TC — 276 mg/dl, TG — 225 mg/dl, LDL-C — 183 mg/dl, HDL-C — 48 mg/dl);
- glikemię przy przyjęciu — 165 mg%, dobowy profil glikemii poniżej 200 mg% w pierwszych 2 dobach zawału, HbA_{1c} — 5%;
- w doustnym teście tolerancji glukozy wykonanym w 5. dobie hospitalizacji stwierdzono: stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej — 114 mg/dl, w 120. minucie po podaniu glukozy — 132 mg/dl,

co pozwala na rozpoznanie upośledzonej tolerancji glukozy.

Leczenie farmakologiczne:

1. w ostrym okresie do PCI stosowano heparynę niefrakcjonowaną, nasycającą dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 300 mg i klopidogrel w dawce 300 mg;
2. w kolejnych dniach hospitalizacji stosowano ASA 75 mg 1 × dobę, klopidogrel 75 mg 1 × dobę, simwastatynę 40 mg/dobę, enarenal 2 × 10 mg, metoprolol 2 × 50 mg, a następnie beta-adrenolityk o przedłużonym działaniu oraz pętłowe leki moczopędne.

Przebieg zabiegu był niepowikłany, chorego uruchomiono w 2. dobie, rehabilitowano ruchowo bez nawrotu dolegliwości dławicowych. W EKG obserwowano ewolucję zawału z wytworzeniem się patologicznego załamka Q w odprowadzeniach V1–V3.

Pacjenta wypisano w 6. dobie z rozpoznaniem:

- ostry zawał serca ściany przedniej z uniesieniem odcinka ST (STEMI), leczony pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją metalowego stentu (BMS, *bare-metal stent*),
- nadciśnienie tętnicze I stopnia,
- hiperlipidemia mieszana,
- otyłość.

Zalecono:

1. dalszą ambulatoryjną pozawałową rehabilitację ruchową;
2. zaprzestanie palenia papierosów;
3. redukcję masy ciała;
4. dietę ubogocholesterolową z ograniczeniem cukrów prostych;
5. leczenie farmakologiczne:
 - ASA 75 mg,
 - klopidogrel 75 mg 1 × 1 tabl. — kontynuacja przez 4 tygodnie,
 - ramipril 1 × 5 mg,
 - bispoprolol 1 × 5 mg,
 - spironolakton 25 mg,
 - simwastatyna 40 mg/dobę.



U chorych obciążonych największym ryzykiem wskazane jest osiągnięcie docelowych stężeń LDL-C poniżej 70 mg/dl

Komentarz kardiologa

Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta z chorobą niedokrwienną serca, u którego zawał był jej pierwszym objawem. Należy przyjąć, że występowanie licznych czynników ryzyka choroby wieńcowej i cukrzycy typu 2: otyłość brzuszna, insulinooporność, hiperglikemia, dyslipoproteinemia oraz nadciśnienie tętnicze, doprowadziło do przedwczesnego rozwoju miażdżycy i jej objawienia się w postaci ostrego zespołu wieńcowego. Czynniki ryzyka mogą występować pojedynczo lub łącznie. Ich niekorzystne działanie dodatkowo nasilają palenie tytoniu (co miało miejsce w prezentowanym przypadku) i mała aktywność fizyczna. Stwierdzone zaburzenia dotyczące lipoprotein obejmowały: zwiększenie stężenia triglicerydów (TG), niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i zwiększoną liczbę małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL (LDL-C). Wspomniana kumulacja czynników ryzyka (nieprawidłowa glikemia, podwyższone stężenie triglicerydów, otyłość brzuszna i nadciśnienie tętnicze) nakazuje rozpoznanie u prezentowanego chorego zespołu metabolicznego. Za rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego wymagającego farmakoterapii (w tym przypadku nie stosowanej wcześniej) świadczy oprócz podwyższonej wartości ciśnienia systemowego, obecność zmian narządowych — cech przerostu LK. Należy przypuszczać, że wcześniejsze zastosowanie zasad prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej, których pacjent nie przestrzegał, mogło spowolnić postęp miażdżycy i wpłynąć na jej przebieg.

Podkreślenia wymagają zalecenia dotyczące prewencji wtórnej choroby wieńcowej u pacjenta ze świeżo przeżytym zawałem oraz zespołem metabolicznym, ponieważ powinny one być szczególnie restrykcyjne i obejmować:

1. Leczenie hipolipemizujące z uzyskaniem docelowych wartości LDL-C poniżej 70 mg/dl (1,8 mmol/l), a cholesterolu nie-HDL-C poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Jako lek pierwszego rzutu zalecana jest statyna. We wcześniejszych badaniach wykazano, iż leczenie statynami mające na celu obniżenie stężenia LDL-C wyraźnie ogranicza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą oraz bez niej. U chorych obciążonych największym ryzykiem, do których należy przedstawiany pacjent, wskazane jest osiągnięcie docelowych stężeń LDL-C poniżej 70 mg/dl.
2. Kontrolę ciśnienia tętniczego z uzyskaniem optymalnych wartości poniżej 130/80 mm Hg. Cel terapeutyczny udaje się zwykle osiągnąć w wyniku złożonej terapii hipotensyjnej. Pacjenta po STEMI leczono rutynowo beta-adrenolitykiem i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). Otrzymywał on również lek moczopędny. W trakcie hospitalizacji uzyskano zadawalającą kontrolę ciśnienia tętniczego. W niektórych przypadkach dla osiągnięcia pożądaných wartości ciśnienia konieczne jest dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego. Terapia przeciwnadciśnieniowa lekiem złożonym (indapamid/perindopril) zmniejsza śmiertelność ogólną i sercowo-naczyniową u pacjentów z cukrzycą. Ponadto zaobserwowano, że leczenie hipotensyjne ma najsilniejszy wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy, a kontrolę ciśnienia należy utrzymać przez wiele lat (UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*), gdyż największe korzyści odnoszą pacjenci leczeni intensywnie kompleksowo — terapia hipotensyjna i hipoglikemizująca.
3. Postępowanie w dysfunkcji skurczowej lewej komory i/lub niewydolności serca po zawałe obejmuje rutynowe stosowanie



**Terapia
przeciwnadciśnieniowa
lekiem złożonym
(indapamid/perindopril)
zmniejsza śmiertelność
ogólną i sercowo-
naczyniową u pacjentów
z cukrzycą**

beta-adrenolityków i ACE-I (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Gdy frakcja wyrzutowa LK wynosi $\leq 40\%$ i występują objawy niewydolności serca lub cukrzyca, celowe jest dodanie antagonistów aldosteronu (klasa I, poziom B).

LECZENIE W OSTRYM OKRESIE ZAWAŁU

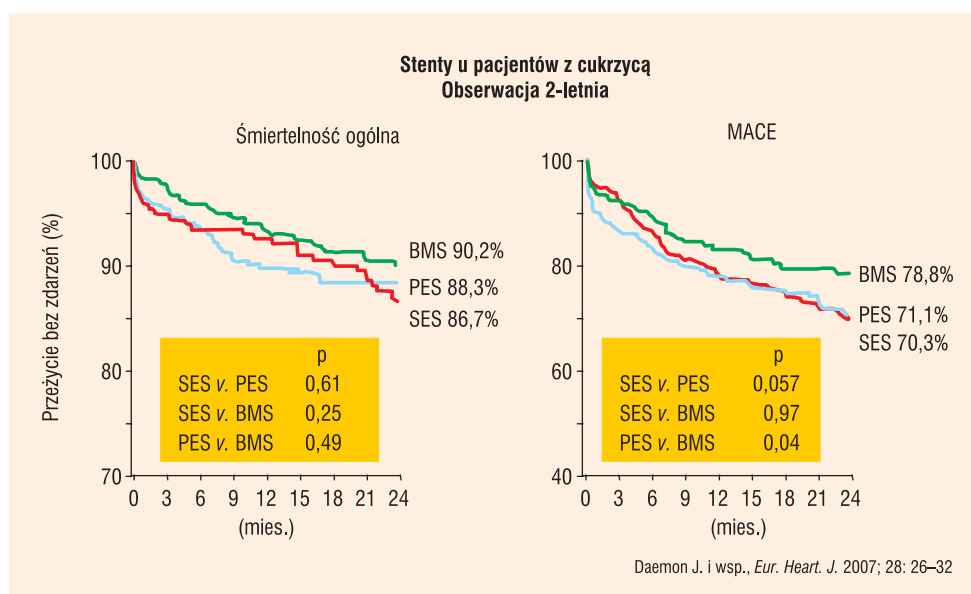
Typowe postępowanie u wszystkich chorych ze STEMI w okresie poniżej 12 godzin od początku objawów, z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub świeżym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa obejmuje leczenie reperfuzyjne (klasa I, poziom A). Opisywanego pacjenta poddano PCI z implantacją BMS.

Można dyskutować, czy w leczeniu interwencyjnym nie powinien być użyty stent powlekany/uwalniający? W przypadku omawianego pacjenta rozpoznano zespół metaboliczny, co może w obserwacji odległej prowadzić do wyższego odsetka restenozy w porównaniu z osobami bez zaburzeń metabolicznych. Poza tym zawał dotyczył ważnej tętnicy, jakim jest proksymalny odcinek GPZ. Rutynowo w STEMI zalecane są sten-

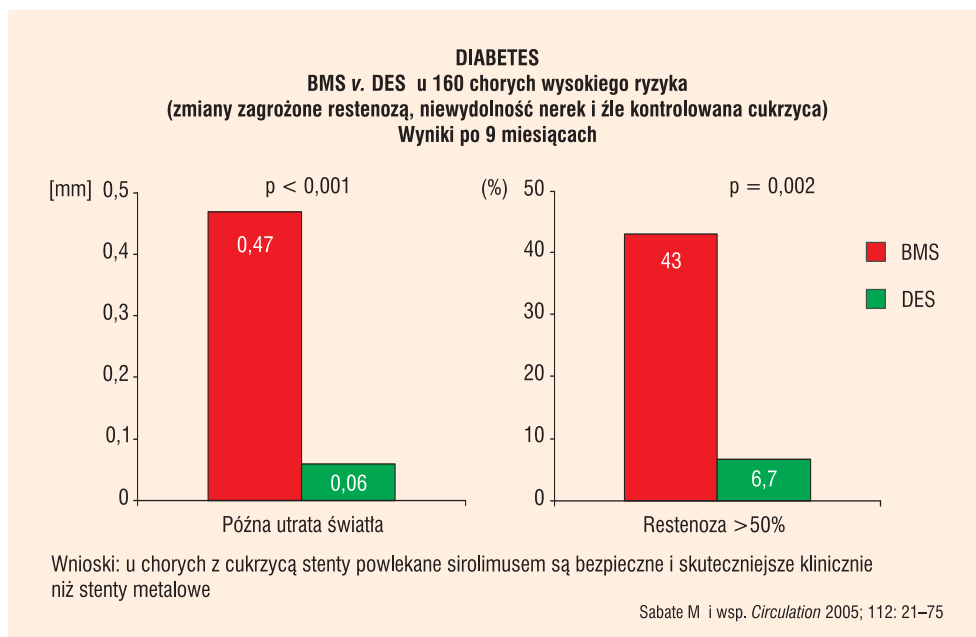
ty metalowe, których implantacja ogranicza częstość nawrotów niedokrwienia, zmniejszając konieczność powtórnej rewaskularyzacji, nie wpływając jednak na redukcję śmiertelności czy zmniejszenie częstości ponownego zawału serca. Stenty uwalniające lek w porównaniu z metalowymi zmniejszają jeszcze w znacznie większym odsetku ryzyko restenozy i ponownych interwencji. Nie wpływają natomiast na proces zakrzepicy w stencie, ryzyko ponownego zawału serca czy zgon (ryc. 1, 2). W chwili obecnej nie ma wskazań do ich rutynowego użycia podczas PCI u chorych z zawałem serca.

W leczeniu przeciwplatekowanym rutynowo podaje się ASA — pierwsza dawka 300 mg w formie rozpuszczalnej łącznie z nasycającą dawką klopidogrelu 300 lub 600 mg, większa dawka klopidogrelu wykazuje szybszy efekt działania.

U chorych wysokiego ryzyka, w tym pacjentów z cukrzycą, dodatkowo wskazane jest stosowanie leków z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa — blokujących końcowy szlak agregacji płytek krwi. W licznych próbach klinicznych oceniano ich efekt w okre-



Rycina 1. Wpływ stentów powlekanych na redukcję śmiertelności ogólnej i incydentów naczyniowych u chorych z cukrzycą w 2-letniej obserwacji. MACE — Major Adverse Cardiac Event Rates; BMS — bare-metal stent; PES — paclitaxel-eluting stent; SES — sirolimus-eluting stent



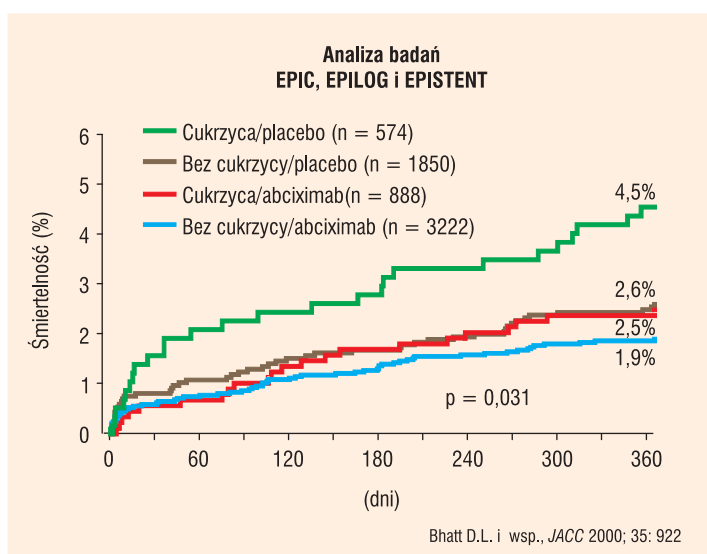
Rycina 2. Badanie DIABETES — porównanie wszczęcia stentów powlekanych sirolimusem (DES, *drug-eluting stent*) i stentów metalowych (BMS, *bare-metal stent*) u chorych z wysokim ryzykiem restenozy — obserwacja 9-miesięczna

się okołozabiegowym, jako uzupełnienie dla ASA i heparyny. Na podstawie metaanalizy tych badań wykazano, że abciximab zmniejszał śmiertelność 30-dniową o około 32% bez wpływu na ryzyko udaru krwotocznego i poważnych powikłań krwotocznych (ryc. 3). W przypadku przedstawianego chorego z racji rozpoznania zespołu metabolicznego, należało rozważyć takie leczenie. Tym bardziej, że stwierdzono całkowitą niedrożność tętnicy, a zmiana dotyczyła proksymalnego odcinka GPZ, co wiązało się z wysokim ryzykiem rekluzji. Operator przed wykonaniem angioplastyki nie dysponował jednak pełną oceną zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Chory nie leczył się wcześniej, a rozpoznanie cukrzycy postawiono dopiero w kolejnych dniach hospitalizacji.

W dalszym przebiegu zawału nie obserwowano wystąpienia powikłań, doszło jednak do znaczącego uszkodzenia lewej komory. Być może byłyby one mniejsze w przypadku zastosowania inhibitorów receptora glikoproteinowego. Ograniczeniem ich rutynowego stosowania jest niewątpliwie wyso-

ka cena leków z tej grupy. Podjęta w kolejnych etapach i kontynuowana w warunkach ambulatoryjnych wielokierunkowa farmakoterapia może wpłynąć na poprawę funkcji LK oraz zapobiec jej niekorzystnej pozawałowej przebudowie (remodeling).

”
U pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą sugeruje się zastosowanie większej — do 150 mg/dobę — dawki ASA



Rycina 3. Korzyści z zastosowania inhibitora receptora glikoproteinowego u chorych z cukrzycą leczonych interwencyjnie — zbiorcza analiza badań EPIC (*Evaluation of c7E3 for prevention of Ischemic complications*), EPILOG (*Evaluation in PTCA to improve long-term outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade*) i EPISTENT (*Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial*)

Kolejne nasuwające się w związku ze zwiększonym ryzykiem kardiometa-boliznym pytanie to, jak długo należy podawać kłopidogrel: przez 4–6 tygodni, 12 miesięcy, a może podobnie jak ASA — do końca życia.

Leczenie przeciwplatek z użyciem ASA w dawce 75–325 mg jest od dawna standardem u chorych po STEMI. Dowiedziano również, że mniejsze dawki ASA mają porównywalną skuteczność, powodują natomiast mniej działań niepożądanych. U pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwinną serca i cukrzycą sugeruje się zastosowanie większej — do 150 mg/dobę — dawki ASA. Zaś u chorych z wszczepionym BMS istnieją wskazania do co najmniej 6-tygodniowej podwójnej terapii przeciwplatekowej z użyciem ASA i kłopidogrelu. Kłopidogrel podawany łącznie z ASA w okresie 12 miesięcy zmniejszał o 20% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego. Nie ustalono jeszcze ostatecznie optymalnego czasu leczenia kłopidogrelem u chorych po STEMI. Wytyczne *European Society of Cardiology* z 2008 roku wyraźnie wskazują, iż czas ten powinien wynosić 12 miesięcy niezależnie od rodzaju OZW i wszczepionego stentu. Zalecony okres podawania kłopidogrelu nie odpowiada niestety czasowi jego refundacji proponowanemu przez NFZ.

Zaprzestanie palenia oraz redukcja masy ciała to podstawowe elementy niefarmakologicznych zaleceń u chorych po zawale serca.

Osoby palące tytoń w porównaniu z niepalącymi charakteryzują się 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ponownego zawału. Jest to związane z silnym wpływem prozakrzepowym nikotyny. Rzucenie palenia jest uważane za najskuteczniejszą metodą wtórnej prewencji i dlatego w każdym przypadku należy podjąć wysiłek, aby osiągnąć ten cel.

PODSUMOWANIE

U młodego pacjenta, mimo wysokiego ryzyka kardiometa-boliznego, stwierdzono chorobę jednonaczyniową, a nie — jak można było przypuszczać — rozległe wielonaczyniowe zmiany miażdżycowe. Mimo szybko podjętego leczenia inwazyjnego angioplastyką z implantacją stentu w przebiegu zawału doszło do znaczącego uszkodzenia LK. Założenie BMS było właściwą decyzją. Wcześniejsza ocena i rozpoznanie cukrzycy nie stanowiły wskazania do założenia stentu powlekanego. Leczenie inwazyjne należało połączyć z podaniem leków blokujących receptory GP IIb/IIIa. Uszkodzenie LK, obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz liczne czynniki ryzyka stanowiły wskazanie do zastosowania pełnej złożonej farmakoterapii w okresie zawału serca i po nim. Farmakoterapia prowadzona była prawidłowo, zgodnie ze standardami *European Society of Cardiology*. Niezwykle istotna jest kontynuacja przez chorego leczenia farmakologicznego i bezwzględne przestrzeganie zasad wtórnej profilaktyki.

PIŚMIENNICTWO

1. Bates E.R. Zaktualizowane europejskie wytyczne postępowania w świeżym zawale serca u chorych z uniesieniem odcinka ST. *Medycyna Praktyczna* 2009; 2 (216): 17–20.
2. Inhibitory GPIIb/IIIa w codziennej praktyce klinicznej. *Kardiologia po Dyplomie* 2009; 3.
3. Silber S. on behalf of the ESC-PCI Guidelines Task Force. Guidelines for PCI *European Society of Cardiology. Eur. Heart J.* 2005; 26: 804.
4. Rydén L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
5. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767.
6. Daemen J., Garcia-Garcia H.G., Kukreja N. i wsp. The long-term value of sirolimus — and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 26–32.
7. Sabaté M., Jiménez-Quevedo P., Angiolillo D.J. i wsp. Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stent for Percutaneous Coronary Revascularization in Diabetic Patients: The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2175–2183.

Komentarz diabetologa

Przedmiotem dyskusji jest postępowanie w przypadku 52-letniego otyłego pacjenta z zawałem serca, dotychczas nieleczonego powodu cukrzycy, u którego w momencie przyjęcia do szpitala glikemia wynosiła 165 mg/dl, natomiast wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — 5,0%.

POSTĘPOWANIE W OSTRYM ZESPOLE WIĘNCOWYM

■ Leczenie hipoglikemizujące

Według aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w stanach „względnej hiperglikemii”, za którą uznaje się wartość powyżej 140 mg/dl u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą i powyżej 180 mg/dl u osób bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, rekomendowana jest szybka normalizacja glikemii za pomocą dożylnego wlewu insuliny.

W omawianym przypadku wartość glikemii przy przyjęciu nie przekraczała 180 mg/dl, a zatem leczenie insuliną nie było konieczne.

Należy jednak pamiętać, że według cytowanych wcześniej zaleceń, u każdego pacjenta bez zdiagnozowanych uprzednio zaburzeń tolerancji glukozy, hospitalizowanego z powodu OZW, przed wypisem do domu należy przeprowadzić doustny test tolerancji glukozy w dawce 75 g.

W tym przypadku test wykonany w 5. dobie hospitalizacji wykazał stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej wynoszące 114 mg/dl, natomiast w 120. minucie po podaniu glukozy — 132 mg/dl, co pozwala na rozpoznanie upośledzonej tolerancji glukozy.

W tym momencie powstaje pytanie, czy istotnie u każdego pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym, a bez cukrzycy w wywiadzie, należy wykonać diagnostykę zaburzeń tolerancji glukozy już w 4.–5. dobie hospitalizacji oraz czy test przeprowadzony w okresie „burzy metabolicznej” pozwala na wiarygodne rozpoznanie nieprawidłowej tolerancji glukozy?

W badaniach klinicznych dowiedziono, że hiperglikemia, a szczególnie hiperglikemia poposiłkowa, stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W 7-letnich badaniach fińskich wykazano, że ryzyko incydentu wieńcowego u pacjenta z cukrzycą, ale bez zawału serca w wywiadzie jest takie samo, jak u pacjenta bez rozpoznanej cukrzycy, ale po przebyłym zawałe, a zatem cukrzyca — jako ekwiwalent choroby niedokrwiennej serca — klasyfikuje pacjenta do grupy najwyższego ryzyka ostrych zespołów wieńcowych (> 20% w ciągu następnych 10 lat). Wykazano także, że pacjenci z zawałem serca i świeżo zdiagnozowanymi zaburzeniami tolerancji glukozy charakteryzują się znamienne zwiększonym ryzykiem incydentów i zgonów wieńcowych w porównaniu z chorymi z prawidłową tolerancją glukozy. Należy podkreślić, że dotyczy to również osób z „podprogowymi”, czyli niediagnostycznymi wartościami glikemii. Co więcej, zaobserwowano dodatnią korelację między wartością glikemii w chwili przyjęcia do szpitala z powodu zawału serca a śmiertelnością odległą, i to zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez rozpoznanej cukrzycy.

W badaniu *Glucose Tolerance in Acute Myocardial Infarction* (GAMI) wykazano, że wśród pacjentów bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, 35% spełniało kryteria upośledzonej tolerancji glukozy, natomiast 31% — cukrzycy typu 2. W 3 miesiące po zawałe serca proporcje te wynosiły odpowiednio: 40% i 35%. Istotnymi wskaźnikami zaburzeń tolerancji glukozy w 3. miesiącu po zawałe serca były: wartość HbA_{1c} oraz glikemia na czczo w 4. dobie hospitalizacji. Wyniki następnych badań, przeprowadzonych po 12 miesiącach, dowiodły, że 93% pacjentów z cukrzycą rozpoznaną w trakcie hospitalizacji wykazywało nadal nieprawidłową tolerancję glukozy (64% — cukrzyce,



**Hiperglikemia
poposiłkowa stanowi
niezależny czynnik ryzyka
chorób układu sercowo-
naczyniowego**



Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia cukrzycy zmniejszało się o 16% na każdy utracony kilogram masy ciała

29% — upośledzoną tolerancję glukozy), natomiast u 60% pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy bezpośrednio po zawale serca utrzymywała się normoglikemia; chociaż — z drugiej strony — u 12% z nich rozwinęła się w tym okresie cukrzyca typu 2. Zaobserwowano, że pacjenci, u których w ciągu 12 miesięcy po zawale stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy, charakteryzowali się wyższymi wartościami HbA_{1c}, glukozy, triglicerydów oraz wskaźnika insulinooporności HOMA-IR w porównaniu z osobami, u których w tym czasie nie stwierdzono zaburzeń tolerancji glukozy.

Dane z cytowanych badań doprowadziły do wniosku, że u każdego pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym i bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy należy przed wypisem do domu wykonać doustny test tolerancji glukozy w dawce 75 g i określić profil „glukometaboliczny”, z uwzględnieniem stężenia HbA_{1c}, lipidów oraz — w miarę możliwości — wrażliwości/oporności na insulinę.

POSTĘPOWANIE

PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA

■ Profilaktyka cukrzycy typu 2 u pacjenta ze stanem przedcukrzycowym

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na możliwość skutecznego zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym dzięki leczeniu nefarmakologicznemu i/lub farmakologicznemu.

■ Modyfikacja stylu życia

W jednym z największych i najczęściej cytowanych badań — *US Diabetes Prevention Program* (DPP) — wykazano, że zastosowanie diety i umiarkowanego wysiłku fizycznego u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i/lub nieprawidłową glikemią na czczo spowodowało redukcję rozwoju cukrzycy o 58% i redukcję występowania zespołu me-

tabolicznego o 41% w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia cukrzycy zmniejszało się o 16% na każdy utracony kilogram masy ciała. W innym badaniu populacyjnym — *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) również potwierdzono wysoką, czyli 43-procentową skuteczność modyfikacji stylu życia w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy u pacjentów ze stanami przedcukrzycowymi, przy czym obserwowany efekt pozostawał istotny jeszcze przez 7 lat po zakończeniu badania.

■ Metformina

W badaniu DPP zastosowanie metforminy spowodowało redukcję progresji stanów przedcukrzycowych do jawnej klinicznie cukrzycy średnio o 31%, przy czym skuteczność metforminy była wyraźnie wyższa (50%) u otyłych pacjentów, ze stosunkowo wysokimi wyjściowymi wartościami glikemii. Działanie metforminy, jako leku obniżającego ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, potwierdzono również u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową.

■ Akarboza

W badaniu *Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM) wykazano 25-procentową redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów leczonych akarbozą, jednak fakt, że ponad 30% osób z grupy otrzymującej lek nie ukończyło badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, znacznie ogranicza wartość cytowanych wyników, jak również możliwość rekomendowania akarbozy w profilaktyce cukrzycy typu 2. W badaniu STOP-NIDDM zaobserwowano ponadto 49-procentową redukcję względnego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej farmakologicznie, jednakże ostatnio opublikowane systematyczny przegląd i metaanaliza 41 badań nie wykazały istotnego wpływu akarbozy na ryzyko występowania incydentów i zgonów sercowo-naczyniowych.

■ Glitazony

Wykazano, że zastosowanie rosiglitazonu u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym spowodowało zahamowanie rozwoju cukrzycy u 62% i powrót do prawidłowych wartości glikemii u 50% leczonych, jednak liczne działania niepożądane, obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej (obrzęki, wzrost masy ciała oraz większa liczba przypadków niewydolności serca), poważnie ograniczyły możliwość zastosowania glitazonów w profilaktyce cukrzycy typu 2.

■ Inne leki

Wyniki niektórych badań sugerowały wysoką (40–52%) skuteczność orlistatu w zapobieganiu cukrzycy typu 2 u otyłych osób, jednak lek ten nie znalazł szerszego zastosowania ze względu na złą tolerancję i często występujące działania niepożądane. Duże nadzieje wiązano również ze stosowaniem ACE-I, a szczególnie ramiprilu, jednak w badaniu *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)* nie potwierdzono istotnego wpływu tego leku na rozwój cukrzycy typu 2 u pacjentów z grupy ryzyka. Natomiast działanie profilaktyczne statyn, sugerowane na podstawie wyników niektórych analiz, nie zostało do dziś potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych. Zaobserwowano natomiast wysoką skuteczność zabiegów bariatrycznych, które „odwracają” przebieg cukrzycy nawet u 64% pacjentów otyłych.

AKTUALNE ZALECENIA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) I POLSKIEGO TOWARZYSTWA DIABETOLOGICZNEGO (PTD) DOTYCZĄCE PREWENCJI CUKRZYCY TYPU 2

Według aktualnych rekomendacji, największą skuteczność w profilaktyce cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanami przedcukrzycowymi wykazuje postępowanie niefarmakologiczne. Zalecana jest stopniowa re-

dukcja masy ciała o 5–10% za pomocą diety w połączeniu z umiarkowaną aktywnością fizyczną (przynajmniej 150 minut na tydzień lub 30 minut dziennie).

U pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy można dodatkowo rozważyć leczenie metforminą. Włączenie metforminy należy rozważyć u osób otyłych, w wieku poniżej 60 lat, u których występuje jednocześnie nieprawidłowa glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy oraz dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, HbA_{1c} powyżej 6%, niskie stężenie HDL-C, a wysokie TG oraz cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia.

DLACZEGO WŁAŚNIE METFORMINA?

Metformina jest pochodną biguanidu, a jej działanie hipoglikemizujące wynika głównie ze zmniejszenia insulinooporności w wątrobie i mięśniach szkieletowych, a w mniejszym stopniu w tkance tłuszczowej. Metformina hamuje glukoneogenezę wątrobową, zwiększa o 20–30% obwodowy wychwyt glukozy, hamuje oksydację kwasów tłuszczowych w adipocytach i pośrednio — poprzez zmniejszenie glukotoksyczności — poprawia czynność komórek beta wysp trzustkowych. Wyniki najnowszych badań sugerują, że metformina może działać także za pośrednictwem osi inkretynowej, poprzez zwiększenie stężenia glukagonopodobnego peptydu-1 (*GLP-1, glucagon like peptide-1*).

Co więcej, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych dowiedziono, że metformina wykazuje wiele korzystnych działań zmniejszających ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu UKPDS u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 otrzymujących metforminę obserwowano istotną redukcję wszystkich zgonów oraz zgonów związanych z cukrzycą, jak również redukcję zawałów serca o 39%. Natomiast wyniki licznych badań obserwacyjnych potwierdziły korzystne działanie metforminy u pacjentów z już roz-



Metformina wykazuje wiele korzystnych działań zmniejszających ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

poznany mi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Na przykład w badaniu *Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO)* wykazano istotną redukcję wszystkich incydentów klinicznych oraz zgonów i zawałów serca (choć nie re-waskularyzacji) w grupie pacjentów z chorobą wieńcową otrzymujących metforminę.

Metformina wywiera korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy poprzez:

- zmniejszenie insulinooporności,
- poprawę profilu lipidowego (obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz triglicerydów),
- redukcję masy ciała i otyłości trzewnej,
- nasilenie fibrylizacji: obniżenie stężenia PAI-1 (inhibitora aktywatora plazminogenu 1), spadek aktywności czynnika VII i XIII oraz agregacji płytek krwi,
- działanie antyoksydacyjne,
- hamowanie powstawania końcowych produktów glikacji,

- zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) i selektyny E,
- hamowanie różnicowania komórek zapalnych w kierunku makrofagów,
- spadek wychwytu lipidów przez makrofagi,
- poprawę mikrokrążenia.

Ponadto metformina jest lekiem tanim i stosunkowo bezpiecznym. Najczęściej obserwowane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są wywołane zwykle zbyt intensywnym zwiększaniem dawki, natomiast — jak wykazał systematyczny przegląd 184 badań, obejmujących ponad 60 000 pacjentów — ryzyko rozwoju kwasicy ketonowej nie jest większe niż w trakcie stosowania innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, a więc znikome. Należy jednak przypomnieć, że w Polsce, podobnie jak w większości krajów, metformina jest lekiem zarejestrowanym do terapii cukrzycy typu 2, nie zaś stanów przedcukrzycowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. *Diabetologia Praktyczna* 2009; 10 (supl. A): A17–A18.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 32: 405–412.
3. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. i wsp. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus. Particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 813–819.
4. DECODE Study Group, for the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–405.
5. Haffner S.M., Lehto S., Ronnernaa T. i wsp. Mortality from coronary artery 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.
6. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A. i wsp. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 190–197.
7. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y. i wsp. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
8. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. i wsp. Glucose metabolism in patients with myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140–2144.
9. Wallander M., Malmberg K., Norhammar A. i wsp. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice. *Diabetes Care* 2008; 31: 36–38.
10. Crandall J.P., Knowler W.C., Kahn S.E. i wsp. The prevention of type 2 diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 382–393.
11. Ratner R.E., Christophi C.A., Metzger B.E. i wsp. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4774–4779.
12. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. i wsp. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
13. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformina therapy and clinical uses. *Diabetes Vasc. Disc. Res.* 2008; 5: 157–167.