

Kontrola glikemii w przebiegu zawału serca u chorych na cukrzycę – nadal wiele wątpliwości

dr hab. n. med. Tadeusz Przewłocki, dr n. med. Rafał Rudko

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków



Związek pomiędzy cukrzycą a ryzykiem sercowo-naczyniowym został udokumentowany w niezliczonych publikacjach, a śmiertelność chorych na cukrzycę we wszystkich postaciach choroby wieńcowej, w tym zwłaszcza w ostrym zespole wieńcowym (ACS), nadal pozostaje znamienne wyższa niż u chorych bez cukrzycy, pomimo wprowadzania nowoczesnych metod rewaskularyzacji i farmakoterapii [1–5].

Analizując problem bardziej szczegółowo, zwrócono uwagę na gorsze rokowanie u chorych na cukrzycę z ACS, zależne od poziomu glikemii przy przyjęciu do szpitala [6–8] i w trakcie hospitalizacji [9–11]. Wykaza-

ność pomiędzy przeżyciem chorych zarówno w 30-dniowej, jak i odległej obserwacji a stężeniem glikemii przy przyjęciu i w trakcie hospitalizacji [12, 13]. Co więcej, nie obserwuje się wartości progowych glikemii, przy których śmiertelność wyraźnie wzrasta [7, 13], a poziom glikemii – co ciekawe – ma znaczenie prognostyczne także u chorych bez klinicznie jawnej cukrzycy [4, 8, 11, 14]. Ponadto potwierdzono, że spadek poziomu glukozy w ciągu pierwszej doby przebiegu ACS wiąże się z poprawą przeżycia zarówno w 30-dniowej, jak i 6-miesięcznej obserwacji [10]. Z drugiej strony istnieją doniesienia, że hipoglikemia w przebiegu ACS również ma negatywny wpływ na przeżycie chorych [13]. Powstaje więc problem określenia optymalnego profilu glikemii jako celu terapeutycznego w przebiegu leczenia zawału serca (MI), sposobu jego osiągnięcia i kontroli uzyskanego efektu.

Pracę M. Gąsiora i wsp. [15] należy widzieć również w tym kontekście, a próbę posłużenia się poziomem glukozy przy wypisie, czyli w wyniku pewnego procesu terapeutycznego – jako poszukiwanie nowego wskaźnika rokowniczego, w pewnym sensie weryfikującego poprawność leczenia cukrzycy w przebiegu MI.

Wszyscy chorzy z cukrzycą byli leczeni insuliną z założonym celem osiągnięcia wartości glikemii w ciągu doby <10 mmol/l, a więc podobnie jak w tego typu badaniach, w tym w badaniu DIGAMI 2. Nie wiadomo (opracowanie ma charakter retrospektywny), na ile udało się osiągnąć

założony cel. Chorzy byli leczeni zabiegiem rewaskularyzacji przeskórnej z wdrażaniem podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Przeprowadzona przez Autorów analiza wieloczynnikowa w całej grupie chorych co prawda nie wskazała poziomu glikemii przy wypisie jako niezależnego czynnika determinującego śmiertelność w jednorocznej obserwacji, jednak wśród chorych zmarłych w okresie obserwacji obserwowano silny trend statystyczny do wyższego średniego poziomu glikemii przy wypisie. Wśród chorych, u których zaistniała konieczność przedłużonego bądź stałego leczenia insuliną, zarówno glikemia, jak i śmiertelność jednoroczna były znamienne wyższe w porównaniu z chorymi leczonymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi po wypisie ze szpitala. Wśród chorych leczonych insuliną nie obserwowano różnic w poziomie glikemii pomiędzy zmarłymi a przeżywającymi w odległej obserwacji, natomiast w grupie leczonej środkami doustnymi poziom glikemii przy wypisie był znamienne wyższy wśród osób, które zmarły w ciągu rocznej obserwacji, a glikemia wypisowa okazała się niezależnym predyktorem zgonu wśród tych chorych. Wyniki uzyskane przez Autorów nie są łatwe do interpretacji, szczególnie rozbieżność dotycząca wypisowej glikemii jako predyktora zgonu pomiędzy chorymi leczonymi i nieleczonymi insuliną.

Związek pomiędzy poziomem glikemii w przebiegu ACS a odległym rokowaniem nie jest w pełni zrozumiały – brak jednoznacznego, przekonującego wytłumaczenia. Z jednej strony chorzy z wyższym poziomem glikemii na ogół dłużej chorują na cukrzycę, częściej mają niewydolność krążenia i niewydolność nerek, co może wpływać na odległe rokowanie [9, 13, 14]. Z drugiej strony prawdopodobne jest, że na rokowanie mają wpływ procesy bezpośrednio zachodzące w czasie „burzy neurohormonalnej” w przebiegu ACS [14]. W warunkach silnego stresu, jakim jest MI, dochodzi do gwałtownego pobudzenia układu neuroendokrynnego, w wyniku czego wzrasta stężenie wielu hormonów (katecholamin, glikokortykosteroidów, hormonu wzrostu, glukagonu), które zwiększają uwalnianie glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych do krwi, a to z kolei nasila glukoneogenezę i zmniejsza zużycie glukozy przez tkanki obwodowe. W efekcie poziom glikemii ulega znacznemu zwiększeniu, i to niezależnie od występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej przed MI. Ostra hiperglikemia urucha-

mia wiele mechanizmów patofizjologicznych, które mogą się przyczyniać do gorszego rokowania chorych z MI. Wśród nich wymienia się: intensywnie tworzenie produktów zaawansowanej glikacji, dysfunkcję śródbłonna, zwiększony stres oksydacyjny, zwiększenie aktywacji płytek, zwiększoną aktywację cytokin, wiele zmian w układzie krzepnięcia, czego skutkiem jest wzrost krzepliwości krwi i upośledzenie fibrynolizy. W efekcie obserwuje się zaburzenia mikrokrążenia i predyspozycję do zjawiska *no-reflow*, upośledzenie funkcji lewej komory, zmiany elektrofizjologiczne z wydłużeniem odstępu QT i możliwością powstania zaburzeń rytmu [15–23]. Te zaburzenia łatwo mogłyby tłumaczyć wpływ glikemii na śmiertelność wewnątrzszpitalną lub 30-dniową, trudniej zrozumieć ich wpływ na rokowanie odległe.

Wracając do komentowanej pracy, wydaje się, że poziom glikemii przy wypisie, choć nie jest tak przekonującym predyktorem rokowania i zagrożenia zgonem jak poziom glikemii przy przyjęciu czy w pierwszych dobach zawału, może jednak odzwierciedlać procesy i trendy zachodzące w przebiegu leczenia. Fakt, że najsilniejszym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie była konieczność stosowania insuliny w późniejszym przebiegu choroby, wymaga zastanowienia, tym bardziej że potwierdzają to inne badania cytowane przez Autorów. Jest doprawdy paradoksem, że w badaniu DIGAMI wykazano, iż intensywna insulinoterapia w okresie okołozawałowym znacząco zmniejsza śmiertelność zarówno wewnątrzszpitalną, jak i odległą [24]. Jednak rozbieżne wyniki badań DIGAMI 1 i 2 zachwiały wiarę w bezwzględnie dobroczynny efekt insulinoterapii w MI, jakkolwiek nie podważyły przekonania, że właściwa kontrola hiperglikemii jest związana z lepszym rokowaniem odległym, czego dowiodła również komentowana praca [24, 25]. Również w badaniu CREATE-ECLA nie wykazano korzyści ze stosowania mieszanki GIK u chorych z zawałem [26]. Co więcej, konieczność bezwzględnego stosowania insulinoterapii u wszystkich chorych na cukrzycę z MI poddała także w wątpliwość analiza kilku rejestrów. Na przykład w rejestrze *Euro Heart Survey ACS* stwierdzono, że wśród chorych na cukrzycę niestosujących insuliny wczesne włączenie insulinoterapii po MI wiązało się z większą śmiertelnością wczesną i odległą niż u chorych stosujących pochodne sulfonilomocznika [27].

Ponadto, badanie DIGAMI 2 [25], a także dane z rejestrów [26, 27] wykazały, jak trudno jest, nawet za pomocą intensywnej insulinoterapii, osiągnąć zakładany, docelowy poziom glikemii w warunkach „burzy neurohormonalnej”. Z drugiej strony dane z DIGAMI 1 i 2 i innych badań wskazują, że to stopień kontroli glikemii, a nie insulinoterapia jest czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych z MI [24, 25, 27]. Dane świadczące, że krzywa przeżycia w zawale w zależności od poziomu glikemii może mieć kształt litery U, wskazują na konieczność żmudnych badań, które określiłyby optymalny poziom glikemii i strategię terapeutyczną jej kontroli w leczeniu MI [13, 28]. Nie-

jasna jest wreszcie rola samej insuliny. Choć trudno sobie wyobrazić skuteczną kontrolę glikemii w ostrym okresie MI bez jej udziału, to jednak należy mieć na względzie rozbieżne wyniki badań dotyczących wpływu jej stosowania na śmiertelność odległą. Wydaje się jednak, co również wynika z omawianej pracy, że należy rozgraniczyć wpływ stosowania insuliny do kontroli glikemii w ostrym okresie zawału od wpływu, jaki wywiera konieczność przewlekłego jej stosowania na przeżywalność chorych.

Wszystkie poruszone zagadnienia nieuchronnie prowadzą do pytań: Jaki powinien być docelowy poziom glikemii w ostrym okresie zawału? Za pomocą jakich leków i działań go osiągnąć? Jak ścisła powinna być kontrola glikemii i jak zapobiegać epizodom hipoglikemicznym? Jak w prosty sposób kontrolować efektywność leczenia i jaki wskaźnik prognostyczny zastosować do określenia rokowania odległego?

Na żadne z tych pytań obecnie nie znajdujemy wystarczająco pewnej odpowiedzi, a kolejne badania raczej mnożą wątpliwości, pokazując, jak wiele jeszcze przed nami...

Piśmiennictwo

1. Coutinho M, Wang Y, Gerstein H, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, 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: 229-34.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
4. De Luca L, De Persio G, Minati M, et al. Effects of abciximab and preprocedural glycemic control in diabetic patients undergoing elective coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 149: e11-e18.
5. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 585-91.
6. Kosiborod M, Rathore SS, Krumholz HM, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078-86.
7. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 982-8.
8. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 99: 237-43.
9. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111: 754-60.
10. Goyal A, Mahaffey K, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1289-97.

11. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183-6.
12. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-54.
13. Svensson A, McGuire D, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-61.
14. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 328-31.
15. Gąsior M, Pres D, Stasik-Pres G, et al. Does glucose level at hospital discharge predict one-year mortality in patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction? *Kardiol Pol* 2008; 66: 1-8.
16. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 146-54.
17. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-7.
18. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 45: 508-14.
19. 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; 41: 1-7.
20. Ferrara R, Guardigli G, Ferrari R. Myocardial metabolism: the diabetic heart. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5: B21-B26.
21. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104-9.
22. Davi G, Catalano I, Aversa M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-74.
23. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.
24. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
25. 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: 650-61.
26. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. CEATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437-44.
27. Van den Berghe G. Insulin vs. strict blood glucose control to achieve a survival benefit after AMI? *Eur Heart J* 2005; 26: 639-41.
28. Abbate A, Biondi-Zoccai GG. The difficult task of glycaemic control in diabetics with acute coronary syndromes: finding the way to normoglycaemia avoiding both hyper- and hypoglycaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 1245-8.