

## Kardiodiabetologia – nowa gałąź medycyny

prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Pod koniec lat 90. XX wieku zaczęła się rozwijać nowa gałąź medycyny nazywana kardiodiabetologią. Inspiracją do jej utworzenia stały się wyniki wielu badań klinicznych, które ujawniły, że śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest zdecydowanie wyższa aniżeli w pozostałej populacji. Obserwacje te dotyczyły nie tylko chorych z cukrzycą typu 2, lecz również znajdujących się w okresie stanu przedcukrzycowego, a nawet młodych osób z wieloletnią cukrzycą typu 1. Pojawiły się w tym okresie doniesienia wykazujące, że notowana dzięki postępowi technik i metod leczenia poprawa rokowania u osób z CVD nie dotyczyła pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Kolejnym milowym krokiem w rozwoju kardiodiabetologii było badanie DIGAMI 1, które uświadomiło lekarzom praktykom, jak istotną rolę w zwiększonej śmiertelności osób z ostrym zespołem wieńcowym odgrywa hiperglikemia. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne uznało ideę rozwoju kardiodiabetologii za jedno z dziesięciu najważniejszych wydarzeń związanych z postępem kardiologii w 2002 r. W tym okresie w zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) pojawiły się już pierwsze rekomendacje dotyczące zapobiegania i leczenia choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą. W Polsce problem ten znalazł swój wyraz w opublikowanych po raz pierwszy *Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na rok 2005*. Chociaż w latach 2000–2006 wydano wiele podręczników z zakresu kardiodiabetologii, to jednak nie udało się ustalić odpowiednich zaleceń dla środowiska kardiologicznego. Z dużym uznaniem środowisko diabetologiczne przyjęło opublikowane w styczniu 2007 r. opracowanie przedstawiające wspólne w tym zakresie stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego (EASD). Dziwi jedynie, że wśród osób zaproszonych do opracowania zaleceń zabrakło wielu niekwestionowanych autorytetów w zakresie diabetologii klinicznej.

Rekomendacje ESC/EASD mogą być przyjęte przez diabetologów praktyków z mieszanymi odczuciami. Wytyczne zostały bowiem sformułowane w sposób mało precyzyjny. Większość tekstu stanowią przytaczane wyniki badań klinicznych, które są na ogół dobrze znane zarówno kardiologom, jak i lekarzom zajmującym się chorymi na cukrzycę. Z powodu obfitej podbudowy teoretycznej znalezienie odpowiednich wytycznych może czytelnikowi nastręczać dużych trudności. Z drugiej jednak strony opracowanie wnosi wiele praktycznych wartości i odważnych rekomendacji.

Autorzy zwracają uwagę na celowość rozpoznawania nie tylko cukrzycy, lecz również wcześniejszych etapów zaburzeń gospodarki węglowodanowej, do których zalicza się nieprawidłową glikemię na czczo oraz nieprawidłową tolerancję glukozy. Stanowią one tzw. stan przedcukrzycowy. Twórcy rekomendacji wskazują na istnienie liniowej zależności pomiędzy hiperglikemią a ryzykiem rozwoju CVD. Podzielają pogląd, że obniżenie punktu odcięcia dla prawidłowych wartości stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej z 110 mg/dl (6,1 mmol/l) do 100 mg/dl (5,6 mmol/l) jest bardzo kontrowersyjne. Nie wiadomo więc, która wartość graniczna zostanie ostatecznie zaakceptowana przez grono ekspertów WHO. Podobnie jak w rekomendacjach diabetologicznych autorzy sugerują, aby oznaczeń hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) nie wykorzystywać dla celów diagnostycznych, ale jako sposób monitorowania wyrównania metabolicznego cukrzycy.

W pierwszej części rekomendacji znalazły się dwa niezwykle istotne, nowatorskie zalecenia. Pierwsze z nich dotyczy obowiązku współpracy pomiędzy kardiologami i diabetologami. W każdym przypadku podejrzenia choroby niedokrwiennej serca u osoby z cukrzycą konieczna jest konsultacja kardiologiczna, natomiast u pacjentów z CVD, przy stwierdzeniu jakichkolwiek zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w proces planowania dalszej terapii powinien być włączony lekarz diabetolog. Druga godna podkreślenia rekomendacja wskazuje na inny niż w populacji ogólnej model postępowania diagnostycznego w kierunku cukrzycy u osób z CVD. W każdym takim przypadku niezwłocznie należy wykonać doustny test tolerancji glukozy i dopiero na tej podstawie rozpoznawać lub wykluczać zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Test ten powinien być przeprowadzany

nawet u osób, u których uprzednio stwierdzano prawidłowe wartości glikemii na czczo. Wiadomo bowiem, że u chorych z CVD i normoglikemią na czczo często pojawia się hiperglikemia poposiłkowa. Stanowi ona niezwykle istotny czynnik ryzyka chorobowości i zgonów z powodu CVD. Ślusznie się proponuje, aby dla celów przesiewowych, przed podjęciem działań diagnostycznych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wyodrębnić w ogólnej populacji grupy osób wysokiego ryzyka cukrzycy i CVD. Autorzy rekomendacji sugerują wykorzystywanie dla tych celów *Finish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), w wersji zmodyfikowanej przez Lindstroma i Tumilehto. Zwraca się też uwagę, że rozpoznanie zespołu metabolicznego, niezależnie od zastosowanej klasyfikacji, pozwala wyodrębnić osoby z wyższym ryzykiem rozwoju CVD. Zdaniem grupy ekspertów ESC/EASD, ten sposób ich identyfikacji nie wykazuje jednak przewagi nad wyliczeniem, powszechnie dotąd używanego, wskaźnika ryzyka wg *Framingham*.

Autorzy komentowanych rekomendacji podkreślają wyraźnie, że już w okresie stanu przedcukrzycowego rozwijają się powikłania naczyniowe o charakterze zarówno mikro-, jak i makroangiopatii. Dlatego też nawet wczesne stadia zaburzeń gospodarki węglowodanowej powinny być intensywnie leczone. Wskazują oni na potrzebę koncentrowania uwagi na wartościach glikemii poposiłkowej, silnego predyktora CVD. W mojej opinii, bardzo przydatne klinicznie są rekomendacje zamieszczone w rozdziale „Identyfikacja osób wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub cukrzycy”. Po raz pierwszy pojawiło się tam zalecenie, aby u chorych z dużym ryzykiem cukrzycy (stan przedcukrzycowy) zalecać nie tylko zmianę stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny), lecz również w razie potrzeby zastosować farmakoterapię redukującą ryzyko lub opóźniającą rozwój cukrzycy typu 2. Proponuje się, aby na wczesnym etapie zaburzeń gospodarki węglowodanowej rozważyć rozpoczęcie leczenia za pomocą metforminy, tiazolidinedionów lub akarbozy. Pojawienie się takich sugestii ma szczególne znaczenie dla lekarzy klinycystów. Pomimo braku odpowiednich rekomendacji w tym zakresie, wielu z nich stosowało już wcześniej metforminę u osób w okresie stanu przedcukrzycowego z innymi jeszcze czynnikami ryzyka CVD.

W komentowanych zaleceniach metformina została uznana za lek pierwszego rzutu we wszystkich przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy typu 2. Zalecenia te są zgodne z opublikowanym w sierpniu 2006 r. *Stanowiskiem Grupy Ekspertów Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Również ADA w swoich zaleceniach na rok 2007 rekomenduje stosowanie metforminy od samego początku rozpoznania cukrzycy typu 2, równoległe ze zmianą stylu życia. W wytycznych dotyczących terapii cukrzycy typu 2 znalazło się również miejsce dla innych grup leków hipoglikemizujących. Pochodne sulfonylomocznika, tiazolidinediony czy też insulinoterapię zaleca się

obecnie jako leczenie uzupełniające terapię metforminą, przy trudnościach w osiągnięciu docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> (<7,0%) za pomocą monoterapii. Autorzy zaleceń wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wczesnego rozpoczęcia insulinoterapii i podkreślają, że często dopiero zastosowanie insuliny umożliwia uzyskanie normoglikemii. Należy podkreślić, że wytyczne ESC/EASD zalecają wprowadzenie okresowej insulinoterapii u osób ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, u których przed ujawnieniem choroby zanotowano znacznego stopnia ubytek masy ciała lub też występują wyraźne objawy kliniczne w postaci wielomoczu i/lub wzmoczonego pragnienia. Sugeruje się, że wskazaniem do czasowego leczenia insuliną jest również w tych przypadkach wartość glikemii >250 mg/dl (>13,8 mmol/l). Trzeba jednak pamiętać, że u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 po uzyskaniu normoglikemii należy odstawić insulinę i zastosować leczenie zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Insulinoterapię w postaci iniekcji preparatów krótko działających, podawanych przed posiłkami, należy też wcześniej zastosować u pacjentów z trudną do opanowania hiperglikemią poposiłkową.

W omawianych rekomendacjach znalazło się także miejsce dla roli edukacji, zmiany stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny), samokontroli i prawidłowej regulacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w redukcji chorobowości i śmiertelności z powodu CVD. Środowisku kardiologicznemu zwraca się również uwagę na konieczność prawidłowego leczenia nie tylko cukrzycy typu 2, lecz również typu 1, dla której metodą z wyboru jest intensywna insulinoterapia.

Rekomendowane jest wieloczynnikowe leczenie osób ze stanem przedcukrzycowym lub z cukrzycą typu 2. Zalecenia dotyczące celów terapeutycznych oraz sposobu leczenia dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego są zgodne z wytycznymi opracowanymi wcześniej przez odpowiednie towarzystwa naukowe. Wśród leków hipolipemizujących nadal prym wiodą statyny i to nie tylko w prewencji wtórnej, ale też w pierwotnej. Fibraty, chyba niedoceniane, są rekomendowane jedynie jako leki uzupełniające, pomimo że jednocześnie podkreśla się wiodącą rolę niskich stężeń HDL-C w rozwoju CVD u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W części dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego zwraca uwagę twierdzenie, że u wszystkich chorych na cukrzycę w skład terapii przeciwnadciśnieniowej powinny wchodzić inhibitory enzymu konwertującego. Zaznaczono także, że blokery receptora angiotensyny również hamują rozwój i progresję cukrzycowych powikłań naczyniowych o charakterze mikro i makroangiopatii.

W komentowanych zaleceniach ustosunkowano się do leczenia ostrego zespołu wieńcowego u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Przypomina się, że leczenie fibrynolityczne u osób z cukrzycą powinno być stosowane w takim samym zakresie jak u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podkreśla się także

konieczność zwiększenia dla tej grupy pacjentów dostępności do angiografii i zabiegów rewaskularyzacyjnych. Wskazano na celowość stosowania u nich w prewencji wtórnej beta-blokerów, ACE-inhibitorów, aspiryny i/lub klopidogrelu. Mało wyraziste są natomiast rekomendacje dotyczące leczenia hipoglikemizującego w ostrych zespołach wieńcowych. Budzą one we mnie pewien niedosyt i rozczarowanie. Autorzy podkreślają co prawda, że dla poprawy dalszego rokowania konieczne jest możliwie szybkie osiągnięcie normoglikemii, nie precyzują jednak, w jaki sposób stan ten można uzyskać. Zdziwienie budzi zalecenie sugerujące, aby dożylną infuzję insuliny stosować jedynie u pacjentów z wyraźnie podwyższonymi wartościami stężenia glukozy we krwi w momencie przyjęcia do szpitala. Nie potrafię ustosunkować się do powyższego twierdzenia, ponieważ nie podano, jakie wartości glikemii autorzy mieli na myśli. Rekomendacja może się bowiem odnosić do wartości np. 145 mg/dl (7,2 mmol/l), 180 mg/dl (10,0 mmol/l), a może do >300 mg/dl (16,7 mmol/l). Tak nieprecyzyjne zalecenia sprzyjać będą z pewnością indywidualnym, często nietrafnym decyzjom terapeutycznym. Pojawiły się również wytyczne dotyczące pacjentów z cukrzycą i „względnie” prawidłowym stężeniem glukozy we krwi przy przyjęciu do szpitala. Autorzy zalecają w tych przypadkach terapię doustnymi lekami hipoglikemizującymi(?). Powyższa rekomendacja z pewnością będzie niezrozumiała dla lekarzy praktyków. Nie wyjaśnia ona bowiem, jakie powinno być prawidłowe postępowanie u pacjenta np. ze świeżo wykrytą cukrzycą w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego. Nie rozumiem, czy sugeruje się w tych przypadkach podanie leków doustnych, które ujawnią swoje działanie nie wcześniej niż po upływie 24 godz.? Autorzy nie precyzują też, jaką terapię zastosować u osoby z powikłanym (np. wstrząsem) przebiegiem ostrego zespołu wieńcowego. Czy w sytuacji, gdy pacjent leczony był dotychczas metforminą, terapię taką należy kontynuować? Wiadomo przecież, że w warunkach niedotlenienia tkanek istnieją bezwzględne przeciwwskazania do jej stosowania. Musi się też pojawić pytanie, czy w pierwszym dniu zawału u pacjenta leczonego dotychczas insulinią przy prawidłowej wartości glikemii także zastosować leki doustne? W tym miejscu należy przypomnieć, że doustne leki hipoglikemizujące wykazują różne czasy działania. W przebiegu zaburzeń hormonalnych (tzw. „burzy hormonalnej”) towarzyszących ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego nasila się insulinooporność, zdecydowanie pogarszająca dotychczasowe wyrównanie metaboliczne. Dlatego też normoglikemia stwierdzana np. w 2. godz. ostrego zespołu wieńcowego nie jest równoznaczna z utrzymywaniem stężenia glukozy we krwi na prawidłowym poziomie w kolejnych godzinach. Może się ujawnić wówczas zarówno hiper-, jak i hipoglikemia. Wiadomo, że obydwa te stany zdecydowanie negatywnie wpływają na dalsze rokowanie. Nie znalazłam w rekomendacjach ESC/EASD jakichkolwiek

zaleceń dotyczących monitorowania glikemii w 1. dobie zawału. Wystąpienie w tym okresie groźnych dla życia zaburzeń rytmu czy nagłej śmierci sercowej u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej często bywa związane ze stanem krótkotrwałej nawet hipoglikemii. Być może pewne niedomówienia w zaleceniach zawierają zawołowane przesłanie do kardiologów, aby przy trudnościach terapeutycznych poprosić o pomoc diabetologa.

Równie skromne są rekomendacje dotyczące udaru mózgu u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, mimo że – podobnie jak w ostrym zespole wieńcowym – hiperglikemia jest obecna u >65% pacjentów. Moje uwagi krytyczne są tym bardziej uzasadnione, że w rozdziale dotyczącym intensywnej opieki w stanach krytycznych rekomenduje się stosowanie intensywnej insulinoterapii (dożylna infuzja insuliny). Mało precyzyjne są również zalecenia dotyczące postępowania w niewydolności serca u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Zwrócono co prawda uwagę na toczące się dyskusje na temat stosowania w tych przypadkach insuliny, podkreślając jednocześnie, że złe rokowanie wynika z naturalnego przebiegu cukrzycy, a nie z rodzaju terapii. Nie znalazłam w komentowanych zaleceniach rekomendacji dotyczących leczenia metforminą tej grupy pacjentów. Nie ustalono bowiem dotychczas, czy bezpiecznie można ją stosować jeszcze w III okresie niewydolności serca wg NYHA i należy zrezygnować z terapii metforminą dopiero w IV okresie. Jest to o tyle istotne, że zgodnie ze wszystkimi obowiązującymi wytycznymi, u osób z cukrzycą typu 2 terapię metforminą utrzymuje się nawet w czasie długotrwałej insulinoterapii.

Mimo licznych uwag krytycznych i odczuwanego niedosytu uważam, że opublikowane zalecenia mają istotną wartość kliniczną. Powinny stanowić krok milowy w ustalaniu zasad terapeutycznych dla pacjenta „kardiodiabetologicznego”. Przypomniały one często zapomnianą prawdę, że problemy zdrowotne chorego są całością i nie można ich prawidłowo rozwiązywać, gdy kardiolog woli nie zauważać zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a diabetolog bezobjawowej choroby serca.

#### Piśmiennictwo

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 1): S4-S41.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A): A1-A49.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.