

Metabolická paměť anebo hříchy minulosti?

Ateroskleróza a především koronární ateroskleróza je stále hlavní příčinou mortality v moderní společnosti. Mnohého bylo dosaženo jak na poli prevence, tak i léčby. Hypertenze je častěji detekována a máme účinné léky; koncentrace cholesterolu v populaci klesá, statiny se běžně užívají, kouření se stává společensky málo únosné. Koronární a cerebrovaskulární mortalita klesá. Ti, kteří dostanou koronární příhodu, jsou léčení koronární intervencí, díky které dnes klesla mortalita na infarkt myokardu v populaci z původních hodnot na čtvrtinu. Nevidíme již velká poinfarktová aneurysmata. Nemocní po infarktu mají lepší životní prognózu nejen díky časné intervenci, ale i díky hypolipidemiím, antihypertenzivům a moderní antiagregační léčbě. Nevidíme tak časté srdeční dekompenzace a i ti, kteří mají nízkou ejekční frakci nebo srdeční selhání, přežívají díky beta-blokátorům a inhibitorům angiotensin konvertujícího enzymu podstatně déle než dříve. Kardiologie slaví úspěchy. Vše je ale v pohybu, aneb jak praví klasik: „Sotva zdoláš jedny hory, hned se najdou jiné“. Vysoký cholesterol a vysoký krevní tlak umíme kontrolovat, v populaci se však šíří hrozivá tichá epidemie v podobě metabolického syndromu a diabetu 2. typu.

Data ukazují, že za posledních 20–30 let se zvýšil výskyt diabetu na dvojnásobek a prognóza je taková, že za dalších 20–30 let stoupne výskyt cukrovky o dalších 100 %. Až dnešním maturantům bude padesát let, bude mít každý pátý dospělý člověk cukrovku a na koronárních jednotkách bude mít polovina nemocných diabetes. Je to tedy diabetes a většinou jemu předcházející metabolický syndrom, které budou dominantním rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční. „Čím níže, tím lépe“, říká slogan, který propaguje snižování koncentrace LDL-cholesterolu, ale i krevního tlaku. Tak jako existuje vztah mezi koncentrací lipidů, resp. výší krevního tlaku a mortalitou na ischemickou chorobu srdeční, tak existuje i zřetelný vztah mezi hodnotou glykovaného hemoglobinu a mortalitou na ischemickou chorobu srdeční. Tak proč by toto heslo nemělo platit i pro koncentraci krevního cukru? Zdá se to tak logické. Můžeme jmenovat čtyři studie, které se snažily tento princip prokázat. Jsou to studie známé pod akronymy UKPDS, ADVANCE, ACCORD a VADT. Ve studiích byl sledován výskyt mikrovaskulárních a makrovaskulárních (aterosklerotických) komplikací u diabetiků 2. typu léčených standardně a u diabetiků léčených intenzifikovaným režimem, který vedl k optimální koncentraci glykovaného hemoglobinu. Výsledky studií jsou shodné, intenzivní režim vedl téměř vždy ke snížení mikrovaskulárních komplikací, nikdy však nevedl ke snížení výskytu komplikací makrovaskulárních. Koronární mortalita a morbidita nebyly ovlivněny. Studie ACCORD musela být dokonce po 3,5 letech předčasně ukončena pro vyšší mortalitu ve skupině intenzivní léčby. O překvapujících výsledcích se diskutuje. Je to způsobeno tím, že je doba sledování příliš krátká? Přichází intenzifikovaná léčba příliš pozdě? Je příznivý účinek nízké glykemie zastřen nepříznivým účin-

kem častějších hypoglykemií, které mohou vysvětlit i vyšší mortalitu?

Na druhé straně však máme údaje o tom, že přísná kontrola glykemie nemusí být marná. V roce 2005 byla publikována studie DCCT/EDIC. V letech 1983–1993 bylo v této randomizované studii 1 441 mladých diabetiků 1. typu léčeno po 6,5 roku buďto intenzivním, nebo standardním postupem. Po skončení studie byli všichni převedeni na standardní režim. Původní rozdíl v glykovaném hemoglobinu (7,4 % vs. 9,1 %) vymizel a diabetici byli dále sledováni v průměru po dalších 17 let. Při skončení studie nebyl zaznamenán žádný rozdíl v kombinovaném ukazateli (nefatální infarkt, mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulární příčiny), pak se však začaly křivky rozbíhat a na konci sledování byl zaznamenán rozdíl ve výskytu kombinovaného ukazatele 57 %. Tento oddálený účinek intenzivní léčby autoři označili jako metabolickou paměť. Druhý příklad podobného oddáleného účinku můžeme nalézt v desetiletém sledování nemocných publikovaném v loňském roce, kteří se účastnili již zmíněné studie UKPDS. Na konci studie nebyl mezi intenzivně a standardně léčenými pacienty rozdíl ve výskytu srdečního infarktu ani v celkové mortalitě. Po skončení studie a po převedení všech pacientů na standardní léčbu se do roka hodnoty glykovaného hemoglobinu vyrovnaly, začal se však projevovat rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu infarktu. Tento oddálený prospěch intenzivní léčby autoři označují jako „legacy effect“. Legacy můžeme přeložit jako dědictví, odkaz. U nás se v tomto kontextu hovoří o paměti. Je to skutečně paměť? Jedno z vysvětlení je, že nedostatečně kompenzovaná glykemie vede k hromadění glykovaných látek, jejichž účinek se projeví teprve v pozdějším období. Pak by tento fenomén zapadal spíše do kategorie hříchů minulosti než do kategorie metabolické paměti. Noxa působí a její účinek se projeví později. Přestaneme pít alkohol, nicméně riziko cirhózy a pankreatitidy určitou dobu přetrvává. Přestaneme kouřit, zvýšené riziko karcinomu plic přetrvává řadu let. Přestaneme pracovat v rizikových provozech, oddálený vznik azbestózy, silikózy nebo karcinomu z radiace se může objevit. Přestaneme se nezřízeně opalovat, riziko vzniku melanomu se může projevit teprve po letech...

Na druhé straně něco jako metabolická paměť může existovat. Ischemický preconditioning je vlastně krátkodobá metabolická paměť myokardu. Nízká porodní váha, která disponuje k pozdější ateroskleróze, je geneticky zakódovaná nebo jde jen o pozdní účinek časných adaptací v prenatálním období, tedy jakousi metabolickou paměť? Je to u cukrovky jen nedostatečná kontrola glykemie a/nebo i léta předcházející metabolický syndrom, který zvyšuje riziko infarktu?

Ať je tomu tak nebo tak, přátelé, buďte ohleduplní a šetrní ke svému tělu, tělo si dobře pamatuje. Na druhé straně snaha polepšit se nemusí (někdy) být marná!

Marina Kocik