

A coronariakalcifikáció vizsgálata kettős sugárforrású, sokszeletes komputertomográfiával 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedők körében

MAUROVICH-HORVAT Pál, KERECSEN Gábor, MÓRI Terézia Júlia, FÖVÉNYI József, SALLAI Tamás, SOÓS Pál, PRÉDA István, MERKELY Béla, JERMENDY György

MEASUREMENT OF CORONARY ARTERY CALCIFICATION IN ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING DUAL-SOURCE, MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY

BEVEZETÉS – A kalciumpontszám (score) a coronariakalcifikáció számszerű jellemzését biztosítja. Felnőttkorú, 1-es típusú cukorbetegek körében kardiológiai tünetmentesség esetén is számítani lehet a koszorúerek atherosclerosisára.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – Rendszeresen gondozott, 1-es típusú diabetesben szenvedő, felnőttkorú, kardiológiai szempontból tünetmentes betegeket (n=46) vizsgáltunk. A kettős sugárforrású komputertomográfia során a kalcifikáció mértékét Agatston-pontszámban (Agatston score, AS) fejeztük ki.

EREDMÉNYEK – Koszorúér-kalcifikációt (AS: 1-2353) találtunk 21 cukorbeteg esetében, míg 25 cukorbeteg kalciumdepozitumtól mentesnek (AS: 0) bizonyult. Az AS-pozitív betegek idősebbek voltak (51,0±9,9 vs. 42,8±7,8 év; p=0,0045), a diabetes hosszabb ideje állt fenn (30,6±9,2 vs. 24,2±8,6 év; p=0,0238), háskörfogatuk (87,9±11,5 vs. 79,7±9,4 cm; p=0,0146), testtömegindexük (26,2±2,9 vs. 23,8±3,1 kg/m²; p=0,0109), LDL-koleszterin- (3,35±0,32 vs. 3,01±0,68 mmol/l; p=0,0069) és húgysavszintjük (228,4±48,7 vs. 195,1±39,4 μmol/l; p=0,0437) nagyobb volt, mint az AS-negatív betegeké. Az AS-pozitív betegek körében gyakrabban fordult elő hypertonia (p=0,0144), mint az AS-negatív betegek között. A két csoport HbA_{1c}-értéke érdemben nem különbözött (7,97±0,85 vs. 8,26±1,28%; p=0,7491), a becsült inzulinérzékenység kisebb volt az AS-pozitív, mint az AS-negatív betegek körében (7,15±2,09 vs. 9,20±2,03 mg/kg/min; p=0,0017).

KÖVETKEZTETÉS – Felnőttkorú, 1-es típusú cukorbetegek körében a koszorúerek atheroscleroticus elváltozására idősebb életkor, hosszabb diabetestartam és cardiovascularis kockázati tényezők jelenléte esetén számíthatunk. A hosszú távú glykaemiás kontroll nem tűnik meghatározónak a coronariakalcifikáció alakulása szempontjából.

INTRODUCTION – Coronary artery calcification can be characterized non-invasively and numerically using computed tomography (CT). In adult patients with type 1 diabetes mellitus, coronary atherosclerosis may be present without clinical symptoms.

PATIENTS AND METHODS – Asymptomatic adults with type 1 diabetes mellitus (n=46) were investigated. Coronary artery calcification was expressed in Agatston-scores using a dual source CT scanner.

RESULTS – Twenty-one patients had a coronary artery calcification score of ≥1 (range 1-2353), while in 25 patients no detectable calcium (score 0) was observed. Patients with vs. without coronary artery calcification had a higher age (51.0±9.9 vs. 42.8±7.8 years; p=0.0045), a longer duration of diabetes (30.6±9.2 vs. 24.2±8.6 years; p=0.0238), a higher waist circumference (87.9±11.5 vs. 79.7±9.4 cm; p=0.0146), and a higher BMI (26.2±2.9 vs. 23.8±3.1 kg/m²; p=0.0109). Moreover, patients with vs. without detectable coronary artery calcification had higher serum lipid levels (LDL-cholesterol, 3.35±0.32 vs. 3.01±0.68 mmol/l; p=0.0069) and higher serum uric acid levels (228.4±48.7 vs. 195.1±39.4 μmol/l; p=0.0437). Hypertension was more common (p=0.0144) in patients with coronary artery calcification than in patients without it. There was no significant difference between the groups in HbA_{1c} (7.97±0.85 vs. 8.26±1.28%; p=0.7491), however, estimated insulin sensitivity was lower in patients with vs. without detectable coronary artery calcification (7.15±2.09 vs. 9.20±2.03 mg/kg/min; p=0.0017).

CONCLUSION – Our results suggest that coronary artery disease in type 1 diabetic patients is associated with higher age, longer duration of diabetes, and cardiovascular risk factors rather than with long-term glucose control.

1-es típusú diabetes mellitus, coronariasclerosis, komputertomográfia, coronariakalcifikáció, cardiovascularis kockázati tényezők

type 1 diabetes mellitus, atherosclerotic cardiovascular disease, computed tomography, coronary artery calcification, cardiovascular risk factors

dr. MAUROVICH–HORVAT Pál (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ, Pozitron Diagnosztikai Központ/Semmelweis University, Heart Center, Pozitron Diagnostic Center, Budapest
H-1122 Budapest, Városmajor út 68. E-mail: maurovich-horvat@gmail.com;
dr. KERECSÉN Gábor, dr. PRÉDA István: Állami Egészségügyi Intézet, Pozitron Diagnosztikai Központ/National Medical Center, Pozitron Diagnostic Center, Budapest;
MÓRI Terézia Júlia, dr. SOÓS Pál: Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ/Semmelweis University, Heart Center, Budapest
dr. FÖVÉNYI József, dr. SALLAI Tamás: Péterfy Sándor Utcai Kórház, Diabetes Szakambulancia/Péterfy Sándor Hospital, Clinic of Diabetology, Budapest;
dr. MERKELY Béla: Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ/Semmelweis University, Heart Center, Budapest;
dr. JERMENDY György: Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest/Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest

Érkezett: 2009. május 18. Elfogadva: 2009. június 30.

Napjainkban a coronariabetegség (a koszorúerek atheroscleroticus elváltozása) az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők vezető halál oka. Noha néhány évtizeddel ezelőtt ebben a betegcsoportban az uraemia állt a halál oki statisztikák élén, a nefrológia gyors fejlődése és a vesepótló kezelések széles körű hozzáférhetősége következtében mára a helyzet megváltozott, s a coronariabetegség került a halál oki kimutatások élére (1).

Az 1-es típusú diabetesben kialakuló coronariabetegség néhány klinikai jellegzetességben eltér az átlag- vagy nem cukorbeteg populációban megfigyelt coronariabetegségtől. Leírták, hogy 1-es típusú diabetesben a coronariák atheroscleroticus érintettsége azonos mértékben érinti a férfiakat és nőket (2), az elváltozás diffúzabb (3), gyakrabban vezet halálhoz (4), szívelégtelenséghez (5) vagy reinfarktushoz (6).

Összességében véve az 1-es típusú diabetesben kialakuló coronariabetegség rövidebb várható élettartammal jár (7). Régi keletű megfigyelés az is, hogy diabetesben a coronariabetegség – olykor súlyos elváltozás ellenére – panasz- és tünetmentesen lehet jelen, a kialakuló infarktus szerény vagy megtevesztő klinikai jelekkel manifesztálódhat (8, 9).

Az 1-es típusú diabetesben észlelhető coronariabetegség kialakulásának patomechanizmusa összetett, a részletek még nincsenek feltárva teljes mértékben. Egyes adatok szerint a kialakulásban a tartós glykaemiás kontrollnak van szerepe (10), más megfigyelések azonban a hagyományos cardiovascularis kockázati tényezők döntő szerepét hangsúlyozzák (11).

Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők gondozásának célja az idült szövődmények – köztük a coronariabetegség – kialakulásának megelőzése, illetve a progresszió gátlása vagy legalábbis csökkentése. Nyilvánvaló ezért, hogy nagy jelentőségű a coronariabetegség időben történő felismerése és a patomechanizmusban szerepet kapó tényezők azonosítása (12).

A képalkotó eljárások gyors technikai fejlődése révén ma már külföldön a klinikai kardiológiai gyakorlat-

ba is bevonult a kettős sugárforrású, sokszeletes komputertomográfia (13). A nem invazív vizsgálat során lehetőség nyílik a coronariák mérszartalmának meghatározására. *Agatston* és munkatársai írták le először azt a mérési módszert, amellyel a kalciumdepozitumok mennyisége azok maximális denzitásértéke és területe alapján számszerűleg meghatározható (14). A kettős sugárforrású, sokszeletes komputertomográfia (CT) a közelmúltban hazánkban is elérhetővé vált (15, 16).

A korszerű sokszeletes CT technológiája mára elérte a szív- és a koszorúerek pontos ábrázolásához elengedhetetlen térbeli és időbeli felbontóképességet. Az új generációs 16-64 szeletes és kettős sugárforrású CT-berendezések hazai elterjedése révén egyre gyakrabban lehetővé válik a noninvazív koronarográfia végzése. A koszorúér-szűkület azonosításán túlmenően a módszer korábban elképzelhetetlen pontossággal képes ábrázolni az atheroscleroticus plakkokat. A jelenleg zajló vizsgálatok fő irányvonala a plakk-quantifikáció és -karakterizáció fejlesztése, illetve a vulnérabilis plakk azonosítása. A kalciumdepozitumok önálló, kontrasztanyag adását nem igénylő vizsgálata további felhasználási lehetőség, amelyet elsősorban szűrővizsgálati jelleggel használnak meghatározott betegek körében (15).

A jelenlegi vizsgálat során egyrészt adatokat gyűjtötünk arról, hogy fokozott cardiovascularis kockázatú, kardiológiai szempontból tünetmentes, felnőttkorú, 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében milyen gyakran számíthatunk a koszorúerek elmeszesedésére, továbbá elemeztük, hogy a kalciumdepozitumok jelenléte mely klinikai vagy laboratóriumi adattal mutat összefüggést.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba diabetológiai szakrendelésen rendszeresen ellenőrzött, kardiológiai szempontból tünet- és panaszmentes, hosszú ideje (>12 év) 1-es típusú diabetesben szenvedő, felnőttkorú cukorbetegeket választottunk. A betegek ambuláns diabetológiai ellenőrzésének (évi legalább négy megjelenés) leletei számító-

gépben rendelkezésre álltak a jelenlegi vizsgálatot megelőző 6–21 év tartamra vonatkozóan. A betegek ($n=46$, 27 férfi, 19 nő) életkora $46,6 \pm 9,7$ év (szélső értékek 31 és 71 év), a diabetestartam $27,2 \pm 9,4$ év (szélső értékek 13 és 48 év), a testtömegindex $24,9 \pm 3,2$ kg/m² (szélső értékek 19,9 és 31,9 kg/m²) volt. Valamennyi beteg a diabetes felismerésétől kezdődően folyamatosan inzulinkezelésben részesült. Hypertonia 17 beteg kórelőzményében szerepelt, e betegek ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelésben (többször kombinált vérnyomáscsökkentő terápiában) részesültek. Tizenhárom beteg dohányzónak vallotta magát. Statint szedett 13 beteg, acetilszalicilsavat tíz beteg kapott. A vizsgált csoportban három microalbuminuriás és egy macroalbuminuriás beteg szerepelt, a többiek normoalbuminuriások voltak. Nem vontunk be a vizsgálatba olyan beteget, akiknek kórelőzményében átvészelt szívinfarktus vagy coronariaintervenció szerepelt.

A betegek szénhidrát- és lipidanyagcsere-helyzetének megítéléséhez az évekre visszanyúló mérési eredmények (HbA_{1c}, szérumsz- LDL- és -HDL-koleszterin-szint) átlagával számoltunk. A glykaemiás kontrollt átlagosan 47 HbA_{1c}-mérés (szélső értékek 21–61), a szérumlipidek kontrollját átlagosan 17 mérés (szélső értékek 8–29) eredménye alapján ítéltük meg. A szérumsz- Hg sav átlagos szintjének becsléséhez kevesebb mérési eredmény (szélső értékek 2 és 9) állt rendelkezésre. A betegek vesefunkciójának jellemzésére az utolsó szérumsz- kreatinin- és albuminuriaértéket használtuk. Az inzulinrezisztenciát (inzulinérzékenységet) a becsült glükózfelhasználás (eGDR) számértékével jellemeztük. A számítás az eredeti leírás (17) minimális módosításával az alábbiak szerint történt:

$$eGDR = 24,31 - 12,22 (\text{haskőrfogat}) - 3,29 (\text{hypertonia}) - 0,57 (\text{HbA}_{1c}),$$

ahol a haskőrfogat méterben megadva szerepel, a hypertonia számértéke 1, ha volt, és 0, ha nem volt.

Az alapvető laboratóriumi adatokat rutin laboratóriumi módszerrel, éhomi vénás vérmintát használva mértük. Az LDL-koleszterin értékét a Friedewald-formula (18) alapján számoltuk ki. A HbA_{1c}-értéket nagy nyomású folyadékkromatográfiával (high pressure liquid chromatography, HPLC) mértük (normális érték <6,0%). Az albuminuria mértékét 24 órán át gyűjtött vizeletből immunofelometriás módszerrel határoztuk meg, normoalbuminuriának minősítettük a <30 mg/nap, microalbuminuriának a 30–299 mg/nap, és macroalbuminuriának a ≥ 300 mg/nap értéket.

A CT-vizsgálat napján megmértük az antropometriai adatokat (testtömeg, testmagasság), fizikális vizsgálatot végeztünk és kiegészítő anamnesztikus adatokat vettünk fel. A testtömegindex (BMI) értékét a testtömeg és a testmagasság értékéből számítottuk. A haskőrfogatot standard módon mértük (19). A CT-vizsgálatot kettős sugárforrású CT-berendezéssel (dual-source CT, DSCT) végeztük (Somatom Definition, Siemens, Forchheim, Németország). A natív, azaz int-

ravénás kontrasztanyag nélkül készült CT-felvételek rekonstrukciója 3 mm-es szeletvastagsággal történt, B35f kernel alkalmazásával. A rekonstruált képeket számítógépes munkaállomásra (Wizard, Siemens Medical Solutions Software, Németország) továbbítottuk, ahol az Agatston-pontszám-meghatározást azonos vizsgáló, speciális szoftver (Syngo CaScore, Siemens) segítségével végezte.

A vizsgálatot az ETT TUKEB előzetes szakmai-etikai engedélyével folytattuk. Valamennyi beteg kellő felvilágosítást követően írásban hozzájárult a vizsgálat elvégzéséhez.

Az adatok statisztikai analízise során a csoportok összehasonlításakor folyamatos változók esetén a Mann-Whitney-próbát, a kategorikus változók esetén pedig a Fisher-féle egzakt tesztet használtuk. A folyamatos változók közötti összefüggést a Spearman-féle korrelációanalízissel ítéltük meg. Az adatokat átlag \pm szórással ($x \pm SD$) formában adjuk meg. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt.

Eredmények

A vizsgált csoportban 21 betegnél különböző súlyosságú (Agatston-pontszám 1–2353) coronariakalcifikációt találtunk (Agatston-pozitív betegek), míg 25 beteg coronariakalcifikációtól mentesnek (Agatston-pontszám 0) bizonyult (Agatston-negatív betegek). Az Agatston-pozitív betegek alcsoportjában ($n=21$) négy beteg (két férfi, két nő) esetében találtunk 200 feletti pontszámot. A kettős sugárforrású, sokszeletes komputertomográfiával igazolt, jelentős fokú coronariakalcifikációt az 1. ábra szemlélteti.

Az Agatston-pozitív betegek életkora nagyobb, diabetestartama hosszabb, BMI- és haskőrfogatértéke, szérumsz- és LDL-koleszterin-értéke, illetve húgysavértéke magasabb volt, mint az Agatston-negatív betegeké. Az Agatston-pozitív betegek körében a hypertonia gyakoribb volt, mint a negatív betegek között. A két csoport HbA_{1c}-értéke érdemben nem különbözött, a becsült inzulinérzékenység (becsült glükózfelhasználás) kisebb volt az Agatston-pozitív, mint a -negatív betegek körében (1. táblázat).

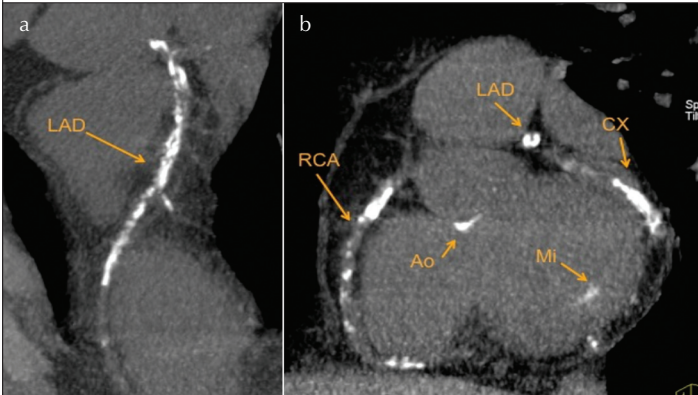
A teljes betegcsoportban ($n=46$) a koszorúér-kalcifikáció mértékét jelző Agatston-pontszám szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az életkorral, a diabetestartammal, a testtömegindex értékével, a haskőrfogattal, a szérumsz- és -LDL-koleszterin-értékkel és a szérumsz- Hg savval. Az Agatston-pontszám és a becsült glükózfelhasználás (eGDR) értéke között szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott (2. táblázat).

A vizsgálat során a betegek szívfrekvenciája 74 ± 10 /min (szélső értékek 53–96/min), az átlagos sugárterhelés $0,87 \pm 0,25$ mSv volt. A 10–15 percig tartó vizsgálat kapcsán szövődményt nem észleltünk.

Az Agatston-pontszám növekvő számértéke nagyobb mértékű coronariameszesedést jelent.

1. ÁBRA

Kettős sugárforrású, sokszeletes komputertomográfiával igazolt jelentős coronariakalcifikáció 1-es típusú cukorbetegségben. Kanyarodó multiplanáris rekonstrukció: A bal elülső leszálló ágban kiterjedt calcifikáció ábrázolódik (a). A pitvar-kamrai árok síkjában készült metszeten a jobb koszorúér és a bal körbefutó ág jelentős meszesedése, enyhe aorta- és mitralisbillentyű-meszesedés látható (b)



RCA: jobb koszorúér, LAD: bal elülső leszálló ág, CX: bal körbefutó ág, Ao: aortabillentyű, Mi: mitralis billentyű

A 200 feletti Agatston-pontszámú betegeket további kardiológiai vizsgálatokra hívtuk vissza.

Megbeszélés

Eredményeink igazolják, hogy fokozott cardiovascularis kockázatú, felnőttkorú, 1-es típusú cukorbetegség-

ben szenvedők körében kardiológiai panaszmentesség esetén is számíthatunk a koszorúerek calcifikációjára. Ebben a betegcsoportban a coronariakalcifikáció kialakulása a kardiometabolikus kockázati tényezőkkel hozható összefüggésbe. A hosszú távú glykaemiás kontrollnak nincs érdemi jelentősége a coronariakalcifikáció alakulása szempontjából.

A kettős sugárforrású, sokszeletes CT új diagnosztikai lehetőséget jelent a kardiológiai képalkotó vizsgálatok terén. A módszer előnye, hogy nem tekinthető invazív eljárásnak, a sugárterhelés nem jelentős [annak nagysága a szűrővizsgálat jellegű mammográfia sugárdózisával (0,7 mSv) megegyező]. A kettős sugárforrású technika lehetővé teszi, hogy nagyobb szívfrekvencia esetén is értékelhető képeket kaphassunk, így a szívfrekvencia csökkentése céljából nincs szükség béta-blokkoló előkezelésre. A vizsgálat a beteg számára kevésbé megterhelő, 10-15 perc alatt ambulánsan elvégezhető.

Az új képalkotó eljárással megbízhatóan azonosíthatók a koszorúerek kalciumdepozitumai. A számszerű meghatározáshoz az Agatston-pontszámot széles körben elfogadják (14, 20). Az elektronsugaras CT-vizsgálat a coronariakalcifikáció mérésének arany standard módszerévé vált, hiszen nagy időbeli felbontása (50 ms) révén mozdulatlan állapotban képes megjeleníteni a szívet és a meszes depozitumokat. A kiváló időbeli felbontás azonban mérsékelt térbeli (1,5–3 mm) felbontással párosul, amely megakadályozta a rendszer széles körű elterjedését. A multidetektoros spirál-CT (MDCT) gyors technikai fejlődése révén a kardiológiai képalkotás ígéretes eszközévé vált (nem invazív koronarográfia), és az elektronsugaras CT alternatívá-

1. TÁBLÁZAT

A koszorúér-kalcifikációtól mentes (Agatston-pontszám 0) és a különböző súlyosságú (Agatston-pontszám 1–2353) coronariakalcifikáció jeleit mutató 1-es típusú cukorbetegség fontosabb klinikai-laboratóriumi adatai (x±SD)

	Coronariakalcifikációtól mentes cukorbeteg (n=25)	Coronariakalcifikáció jeleit mutató cukorbeteg (n=21)	p-érték
Agatston-pontszám	0±0	297±587	0,0001
Férfi/nő	13/12	14/7	0,3769
Életkor (év)	42,9±7,9	51,0±9,9	0,0045
Diabetestartam (év)	24,3±8,7	30,7±9,2	0,0238
Kórelőzményben hypertonia (igen/nem)	5/20	12/9	0,0144
Dohányzás (igen/nem)	8/17	5/16	0,7437
Testtömegindex (kg/m ²)	23,8±3,1	26,2±2,9	0,0109
Haskőrfogat (cm)	79,7±9,5	87,9±11,5	0,0147
HbA _{1c} (%)	8,26±1,28	7,97±0,85	0,7491
Szérumösszcholeszterin-szint (mmol/l)	4,72±0,92	5,06±0,50	0,0188
Szérum-LDL-koleszterin-szint (mmol/l)	3,01±0,68	3,35±0,32	0,0069
Szérum-HDL-koleszterin-szint (mmol/l)	1,53±0,35	1,47±0,30	0,7491
Szérumhúgysavsztint (μmol/l)	195,1±39,5	228,5±48,7	0,0437
Szérumkreatinin-szint (μmol/l)	75,6±12,4	80,5±10,9	0,1144
Albuminuria (mg/nap)	10,1±12,3	49,1±126,5	0,4920
eGDR (mg/kg/min)	9,20±2,03	7,15±2,09	0,0017

eGDR: becsült glükózfelhasználás (estimated glucose disposal rate)

2. TÁBLÁZAT

A coronariakalcifikációt jelző Agatston-pontszám összefüggése a vizsgált paraméterekkel (korreláció r-értéke) 1-es típusú diabetesben szenvedők körében (n=46)

Vizsgált paraméter	Átlag	Szórás	Minimumérték	Maximumérték	Korreláció r-értéke	p-érték
Életkor (év)	46,6	9,7	31,0	71,0	0,4684	0,0010
Diabetestartam (év)	27,2	9,4	13,1	48,0	0,3861	0,0080
Testtömegindex (kg/m ²)	24,9	3,2	19,9	31,9	0,3782	0,0096
Haskőrfogat (cm)	83,5	11,1	62,0	105	0,3830	0,0086
HbA _{1c} (%)	8,12	1,11	6,29	11,93	0,0264	0,8615
Szérumösszcholeszterin-szint (mmol/l)	4,87	0,77	3,02	7,49	0,3653	0,0126
Szérum-LDL-koleszterin-szint (mmol/l)	3,17	0,57	1,47	4,71	0,4312	0,0028
Szérum-HDL-koleszterin-szint (mmol/l)	1,50	0,32	0,97	2,43	-0,0332	0,8267
Szérumhúgysavsavszint (μmol/l)	209,4	46,1	126,3	315,7	0,3388	0,0465
Szérumkreatinin-szint (μmol/l)	77,8	11,8	56,0	109,0	0,2109	0,1594
Albuminuria	27,9	87,1	1,0	561,0	0,1242	0,4109
eGDR (mg/kg/min)	8,27	2,28	3,13	12,2	-0,4589	0,0013

eGDR: becsült glükózfelhasználás (estimated glucose disposal rate)

jaként jelenleg az Agatston-pontszám meghatározásának a legelterjedtebb módszere. Az MDCT-k időbeli felbontása kisebb (165–250 ms), mint az elektronsugaras CT-berendezéseké (50 ms), azonban a térbeli felbontás sokat javult (0,4 mm). A dual-source vagy kettős sugárforrású CT (DSCT) megjelenésével a kiváló térbeli felbontáshoz az elektronsugaras CT sebességét megközelítő felvételezési sebesség (időbeli felbontás: 83 ms) társul (13). Fantomvizsgálatok eredménye szerint a DSCT-vel végzett Agatston-pontszám-meghatározás 50%-kal kevésbé érzékeny a szív mozgásából adódó műtermékre, így – az MDCT-hez viszonyítva – pontosabb, megbízhatóbb meghatározást biztosít (21).

Az Agatston-pontszám növekvő számértéke nagyobb mértékű coronariameszesedést jelent, általában a 200 feletti értéket tekintik klinikai értelemben véve jelentősnek (22), mások azonban a 400 feletti értéket tekintik inkább mérvadónak (12). Újabb adatok szerint a kalciumpontszám értéke önmagában, más cardiovascularis kockázati tényezőktől függetlenül előre jelzi a coronariaeseményeket. A 6722 tünetmentes résztvevő bevonásával végzett MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) vizsgálat átlagosan 3,8 éves követése során a cardiovascularis események független kockázata közel tízszer nagyobb volt a kalciumdepozitummal rendelkezők (Agatston-pontszám >300) csoportjában, a kalciumdepozitumoktól mentes csoporthoz viszonyítva (23). Az önálló, kontrasztanyag adását nem igénylő, alacsony sugárterheléssel járó kalciumscoring-vizsgálatot a nagy cardiovascularis kockázatú tünetmentes vagy cardiovascularis kockázattal közepes mértékben terhelt, atípusos tü-

tekkel jelentkező betegek vizsgálatában ítélik hasznosnak azokban az országokban, ahol ezzel a módszerrel már nagy tapasztalat gyűlt össze (20, 24). A 200 feletti Agatston-pontszámúak további kardiológiai vizsgálata – panaszmentesség esetén is – indokolt, ez esetben ischaemiaprovokációs teszt (ergometria, perfúziós myocardium-szcintigráfia), illetve echokardiográfia végzendő, s a lelettől függően tervezhető meg a további vizsgálat, s szükség esetén a kezelés menete.

A coronariabetegség kialakulásának patomechanizmusa 1-es típusú diabetesben összetett. Fokozottabb mértékű kalciumlerakódásra idősebb életkorban és hosszabb betegségtartam esetén számíthatunk (25, 26), ezt a ténytet mi is megfigyelhettük. Egyes vizsgálatokban a nők nagyobb arányú érintettségét dokumentálták (27), magyarázatként jelentősebb inzulinrezisztenciát tételeztek fel a szerzők.

Az 1-es típusú diabetesben eddig végzett két legjelentősebb követéses vizsgálat eredményei nem teljesen egybecsengők a coronariabetegség kialakulását elősegítő tényezők megítélésében. A DCCT-vizsgálatban csak a lezárást követő „post-trial” megfigyelés (DCCT-EDIC) során volt igazolható, hogy az intenzív inzulinkezeléssel biztosított jobb anyagcserehelyzet késői utóhatásaként csökken a cardiovascularis események gyakorisága a korábban hagyományosan kezelt, s így rosszabb anyagcsere-helyzetű csoporthoz képest (10). A DCCT-EDIC vizsgálatban külön elemezték a coronariákban a kalciumdepozitumok alakulását, miután a DCCT zárását követően az eredetileg bevont 1441 betegből 1205 esetben CT-vizsgálattal megállapították az Agatston-pontszámot (22). Kiderült, hogy a klinikailag jelentősnek tartható, 200 feletti Agatston-

A hosszú távú glykaemiás kontroll nem tűnik meghatározónak a coronariakalcifikáció alakulása szempontjából.

pontszámú betegek aránya számottevően kisebb volt az eredetileg intenzíven, mint a hagyományosan kezelt csoportjában (7,0% vs. 9,9%). Ez az adat a tartós glykaemiás kontroll jelentőségére utal. A Pittsburgh EDC (Epidemiology of Diabetes Complications) vizsgálatban szintén 1-es típusú diabetesben szenvedőket (n=603) követtek, a követés tartama 10 év volt, a cardialis eseményeket klinikai adatok (anamnézis, EKG, kórházi zárójelentések, válogatott esetekben koronarográfia) alapján állapították meg (11). Ebben a kohorszban azt találták, hogy a bekövetkezett coronariaesemények nem mutattak összefüggést a HbA_{1c}-érték alapján megítélt tartós glykaemiás kontrollal, elsősorban a cardiovascularis kockázati tényezőkkel és az inzulinrezisztencia mértékével mutatkozott összefüggés. Megemlítendő, hogy volt olyan vizsgálat 1-es típusú cukorbetegség körében, ahol a coronariák kalcifikációjának progresszióját részben az elégtelen glykaemiás kontrollal, részben az inzulinrezisztenciával hozták összefüggésbe (28). Noha vizsgálatunk keresztmetszeti jellegű volt, s az esetszám nem hasonlítható az említett két nagy klinikai vizsgálatéhoz, mégis, eredményeink első ilyen jellegű hazai adatként arra hívják fel a figyelmet, hogy 1-es típusú

diabetesben a klasszikus kardiometabolikus tényezőknek nagyobb jelentősége lehet a coronariabetegség kialakulása terén, mint a tartós glykaemiás kontrollnak. Ez a megfigyelésünk egybecseng más vizsgálatok eredményével (29), néhány más közlés (30, 31) eredményétől azonban eltér.

Vizsgálatunkban az Agatston-pozitív betegek becsült glükózfelhasználása kisebb mértékű volt, mint az Agatston-negatív betegeké. A már említett Pittsburgh EDC vizsgálatban is azt találták, hogy a coronariaesemények jelentkezése összefüggést mutatott az eGDR értékével megítélt inzulinrezisztencia mértékével (11). Az adat arra utal, hogy 1-es típusú diabetesben is jelentősége lehet az inzulinrezisztenciának a macroangiopathiás szövődmények kialakulásában. Érdeemes megemlíteni, hogy munkacsoportunk korábbi felmérésében, 1-es típusú diabetesben szenvedők körében (n=533) a metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága (ATP III kritérium alapján) 31,1%-nak adódott, s a metabolikus szindróma jelenléte elsősorban a haskőrfogat értékével mutatott összefüggést (32). Nem kétséges, hogy az abdominális elhízáshoz társuló inzulinrezisztencia szoros összefüggést mutat a 2-es típusú diabetes kialakulásával és a cardiovascularis morbiditás/halálozás fokozott kockázatával. Az abdominális obesitas egyre gyakrabban figyelhető meg azonban felnőtt, 1-es típusú (korábban sovány testalkatú) cu-

korbetegség körében is, főleg akkor, ha serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban kezdődő 1-es típusú diabetesben szenvedő beteg idősödik, betegségtartama eléri a néhány évtizedet, s testtömege nemkívánatos mértékben gyarapodik. Ilyenkor az obesitashoz társult 2-es típusú cukorbetegség számos ismérve megtalálható. Bár a patomechanizmus nem teljesen tisztázott, erre az állapotra javasolták a kettős diabetes (double diabetes) elnevezést (33). Kettős diabetesre utaló esetek a DCCT-EDIC kohorszban is megfigyelhetők voltak, a testtömeg-gyarapodásban elsősorban az inzulinadásnak tulajdonítottak szerepet (34). Az általunk vizsgált betegcsoportban az átlagéletkor 46,6 év, az átlagos diabetesstartam 27,2 év volt, az antropometriai adatok (BMI, haskőrfogat) szélső értékei (2. táblázat) arra utalnak, hogy egyes esetekben betegeink között is számolhatunk a kettős diabetes jelenlétével.

Bár vizsgálatunk keresztmetszeti jellegű volt, csak olyan, rendszeresen gondozott 1-es típusú cukorbetegket vontunk be a vizsgálatba, akikről jelentős időtartamra visszanyúlóan rendelkezésre álltak a legfontosabb laboratóriumi adatok, s a szénhidrát- és lipidanyagcsere helyzetének megítéléséhez e paraméterek átlagát használtuk. Ez a körülmény nem teszi a vizsgálatunkat prospektív jellegűvé, a keresztmetszeti vizsgálatból levonható következtetéseket azonban szilárdabb alapra helyezi. Vizsgálatunkban az esetszám szerény volt, ennek egyik magyarázata a szándékosan szűkített betegválasztás (csak cukorbeteg-gondozáson kellő gyakorisággal megjelent, felnőttkorú és hosszú diabetesstartamú, infarktust vagy coronariaintervenciót át nem élt betegeket vontunk be), másrészt a kettős sugárforrású, sokszeteles CT költsége is behatárolta lehetőségeinket.

Hazánkban elsőként ítéltük meg kettős sugárforrású, sokszeteles CT-vel 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében a coronariabetegség jelenlétét, a vizsgálat során az Agatston-pontszám értékének meghatározása a kalciumdepozitumok kvantifikációját is lehetővé tette. Eredményeink arra utalnak, hogy felnőttkorú, kardiológiai szempontból tünetmentes 1-es típusú cukorbetegség körében a koszorúerek atheroscleroticus elváltozására idősebb életkor, hosszabb diabetesstartam és cardiovascularis kockázati tényezők társulása (abdominális elhízás, inzulinrezisztencia, hypertonia, LDL-koleszterin- és húgysavszint növekedése) esetén számíthatunk. A hosszú távú glykaemiás kontroll nem tűnik meghatározónak a coronariakalcifikáció alakulása szempontjából.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatot a Magyar Diabetes Társaság támogatta. A statisztikai analízist Szakács László (Planiméter Kft.) végezte, fáradozását köszönjük.

IRODALOM

- Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-5.
- Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2160-7.
- Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1991;122:695-700.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Häfner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlieb AR, Lewis SM. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988;62:665-9.
- Chun BY, Dobson AJ, Heller RF. The impact of diabetes on survival among patients with first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1997;20:704-8.
- Portuese EI, Kuller L, Becker D, Ellis D, Lloyd CE, Orchard TJ. High mortality from unidentified CVD in IDDM: time to start screening? *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:223-31.
- Miller TD, Redberg RF, Wackers FJ. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease: why not? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:761-4.
- Jermendy Gy. Cukorbetegség szívműködési zavarának klinikai vonatkozásai. MTA doktori értekezés, Budapest, 1997.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26:1374-9.
- Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-36.
- Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. *J Nucl Med* 2006;47:797-806.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- Préda I, Kerecsen G, Maruvich-Horvat P. Nem invazív coronaria-angiográfia sokszeteles komputertomográfiával. *LAM* 2007;17:555-63.
- Maurovich-Horvat P, Kerecsen G, Préda I, Merkely B, Jermendy Gy. Nem invazív coronarographia és „Ca-scoring”-vizsgálat 2-es típusú cukorbetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2008;16:165-7.
- Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49:626-32.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Nádas J, Putz Zs, Kolev G, Nagy S, Jermendy Gy. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14:CR15-8.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007;115:402-26.
- Groen JM, Greuter MJ, Vliegenthart R, Suess C, Schmidt B, Zijlstra F et al. Calcium scoring using 64-slice MDCT, dual source CT and EBT: a comparative phantom study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:547-56.
- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556-65.
- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-9. Erratum in: *Arch Intern Med* 2008;168:1782.
- Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglus M, Garside DB, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008-12.
- Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243-52.
- Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz* 2001;26:239-44.
- Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes* 2003;52:2833-9. Erratum in: *Diabetes* 2004;53:2177.
- Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, MacKenzie T, Kinney G, Dabelea D, et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2923-8.
- Costacou T, Edmundowicz D, Prince C, Conway B, Orchard TJ. Progression of coronary artery calcium in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1543-7.
- Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K. Silent coronary atherosclerosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002;51:2637-41.
- Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1014-9.
- Nádas J, Putz Z, Fövényi J, Gaál Z, Gyimesi A, Hídvégi T, et al. Cardiovascular risk factors characteristic for the metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrin Diab* 2009;117:107-12.
- Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for “double diabetes”. *Lancet* 1991;337:361-2.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007;30:707-12.