

A diabetes mellitus cardiovascularis szövődményei és diagnózisuk

Nieszner Éva, Bárdos Petra, Baranyi Éva, Préda István

Annak ellenére, hogy az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség ma már jól kezelhető, szövődményei még ma is vezető helyet foglalnak el a halálozási statisztikában. A változatlanul magas mortalitás 80%-ban cardiovascularis eredetű. Ennek okaként elsősorban a hyperglykaemia következtében kialakult micro- és macroangiopathia jelentőségét hangsúlyozzák. Diabeteses anyagcserezavarban szenvedő beteg kivizsgálásakor – a betegség stádiumától függetlenül – ma általánosan elvárható követelmény a teljes cardiovascularis állapot felmérése, a kis- és nagyerek státusának értékelése. Ez részben a krónikus szövődmények (myocardialis infarctus, obliteratív érbetegség) kiterjedésének, részben a még dinamikus paraméterek (endotheldiszfunkció) felmérését jelenti, amelyek alapján kialakulhat a kezelési stratégia és az egyidejűleg megkezdett primer vagy szekunder prevenció.

cukorbetegség, érszövődmények, diagnosztikai módszerek

THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS

In spite of establishing new therapeutical approaches in the medical care of type 1 and type 2 diabetic patients, the complications of diabetes still remain as one of the leaders in mortality statistics. The main problem is the high rate of cardiovascular mortality (80%) originating from hyperglycemia induced micro- and macroangiopathy. With the development of new diagnostic methods the cardiovascular impairment of diabetic patients is expected to be fully screened. The assessment of late complications and the incipient functional alterations in vasoregulation should also be part of the screening. The treatment strategy, primary and secondary preventive care are also based on the screening of advanced vascular complications and simultaneously existing endothelial functional alterations.

diabetes mellitus, vascular complications, diagnostical methods

dr. Nieszner Éva (levelező szerző/correspondent), dr. Bárdos Petra:
Országos Gyógyintézeti Központ, Cardiovascularis és Belgyógyászati Osztály/
National Health Service Center, Department of Cardiology and Internal Medicine;
H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: nieszner@hiete.hu
dr. Baranyi Éva: Országos Gyógyintézeti Központ, Speciális Diabétesz Szakrendelés/
National Health Service Center, Ambulancy of Diabetology; Budapest
dr. Préda István: A Magyar Tudományos Akadémia és a Semmelweis Egyetem Cardiovascularis
Kutatócsoportja/Cardiovascular Research Unit of Hungarian Academy of Sciences
and Semmelweis University; Budapest

Érkezett: 2005. április 21. Elfogadva: 2005. augusztus 2.

Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség ma már jól kezelhető, azonban a betegek életminőségét és élettartamát elsősorban az alapbetegséggel kapcsolatos érszövődmények befolyásolják. A halálzási statisztikában a változatlanul magas mortalitás körülbelül 80%-a cardiovascularis eredetű (1). Mára már igazolást nyert, hogy a micro- és macroangiopathiák kialakulásában az emelkedett vércukorszintnek döntő szerepe van, és a normoglykaemia helyreállítása a szövődmények csökkenését eredményezi mind az 1-es, mind a 2-es típusú betegségben (2, 3). A multifaktoriális prevenció szükségessége a Steno vizsgálatot követően vált ismertté (4). A UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) vizsgálatban a 2-es típusú cukorbetegség észlelésekor a betegek 33%-ánál a nagyérszövődmények mellett már jelen voltak a microangiopathiás eltérések is. Ez hívta fel a figyelmet a szubklinikus, még nem diagnosztizált hyperglykaemia veszélyére, valamint a kis- és nagyérszövődmények együttes előfordulása mellett mind a kóros szénhidrátanyagcsere-állapot, mind a következményes szív- és érszövődmények progresszív jellegére (3).

Az endothelium szerepe

Az endothelsejteknek meghatározó szerepük van az érfa adaptációs folyamataiban (remodelling). A sejtmembránban található komplex receptorok révén egyaránt érzékelik a hemodinamikai és a metabolikus változásokat (szenzor-transzducer-mediátor). Regulációs feladatot töltenek be az értónus, az érfa permeabilitás, a sejtnövekedés, a simaizom-proliferáció, a thrombogenesis, a koaguláció-fibrinolízis folyamatában (5).

A diabeteses kis- és nagyérszövődmények patomechanizmusában a kóros endothelműködés a közös kiindulási alap, amelyben kulcsfontosságú szerepet tulajdonítunk az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) csökkent aktivitásának, ezáltal a gátolt nitrogén-monoxid-kínálatnak. Mindezek kórosan befolyásolják, a microvascularis szabályozáson túl, az akcelerált, diffúz atherogenesis folyamatát (5, 6), valamint a gyakran egyidejűleg jelen lévő hypertonia és szívelégtelenség patomechanizmusát is (7, 8).

A magas vércukorszint kiváltja az endothelsejtekben az adhézis molekulák expresszióját (ICAM-1: intercelluláris adhézis molekulá-1; VCAM-1: vascularis sejtheadhézis molekulá-1). Ennek következtében fokozódik a trombocyták és monocyták adhézioja, és fokozódik a prokoaguláns, valamint csökken a fibrinolitikus aktivitás. Ezek a folyamatok az atheroscleroticus plakk instabilitásához vezetnek és fokozzák a thrombogenesis (9). A von Willebrand-faktor emelkedett szérumszintje – független prediktorként – érbetegség hiányában is jelzi a fokozottabb endothelsejt-aktivációt a diabetes mellitus mindkét típusában (9).

Cukorbetegségben megfigyelhető az intracelluláris jelátvitelben szereplő diacylglicerol-proteinkináz-C reakcióút aktivációja, amelynek következménye az

erek adaptációs készségét (kontraktilitás, permeabilitás stb.) befolyásoló, a struktúrát is érintő sejtproliferáció, citokin- és sejtmatríxképzés. A proteinkináz enzimek anyagcsere-érzékenységének és az eNOS-aktivitást gátló hatásának is tulajdonítható, hogy a 2-es típusú diabetes igen korai szakaszában, az inzulinrezisztencia állapotában, kimutathatók – még csupán a postprandialis vércukorszint emelkedéséhez kapcsolódóan vagy már a multimetabolikus szindróma részeként – a kóros endothelműködés jelei (9).

Korábbi kísérletes munkákból számos, a diabeteses anyagcserezavarral összefüggésbe hozható patológiás érreakciót ismerünk (10). Az elmúlt évtizedben fejlesztették ki azokat a nem invazív és invazív diagnosztikai, illetve laboratóriumi módszereket, amelyek napjainkban már a rutindiagnosztikában is elérhetőek. Ezek segítségével nemcsak a késői ér- és szívizom-károsodások (és nem csupán cukorbetegség esetében) deríthetők fel, hanem a betegség korai stádiumára jellemző funkcionális eltérések is kimutathatók. Ennek eredményeként egyes módszerek prognosztikai jelentőségűek, ezáltal a preventív szemléletű gondozás eszközévé válhatnak (11).

Ma már általánosan elvárható, hogy a beteg diabeteses anyagcsere-állapotának stádiumától függetlenül elvégezzük a teljes cardiovascularis állapot felmérését, amely a kialakult szervkárosodás mellett a dinamikus paraméterek (endothelfunkció, -diszfunkció) értékelését is jelenti. Ezek alapján kialakulhat a kezelési stratégia és az egyidejűleg megkezdett primer vagy szekunder prevenció.

Microalbuminuria

A hyperglykaemia mint az endothelfunkciót gátló tényező, a microalbuminuria független rizikófaktora. A microalbuminuriát ezért sokáig a diabeteses vesebetegség prediktorként értékeltük, mivel a veseszövődmény folyamata az albumin-, illetve proteinkiválasztás fokozásával követhető, a glomerulusfiltrációs ráta csökkenésével együtt pedig a progresszió egyes állomásait is jelöli (11, 12). Ugyanakkor dinamikus, korai laboratóriumi paramétere az anyagcsere-állapot és az intraglomerularis filtrációs nyomás függvényében változó glomerularis endotheldiszfunkciónak. Ezáltal a microalbuminuria a vesekárosodás klinikailag legkorábban mérhető markere, amely megelőzi a már morfológiai eltérésekkel járó vesekárosodást. Napi 30–300 mg albuminkiválasztás esetén beszélünk microalbuminuriáról.

Még a microalbuminuria kialakulása előtt megjelennek a vizeletben – feltehetően a felborult glomerularis podocytametabolizmusnak tulajdoníthatóan – a podocytamentumok (podocalyxin, podocin) (13) és glomerularis eredetű fehérjék (nefrin, 185 kDa), ame-

A beteg diabeteses anyagcsere-állapotának stádiumától függetlenül ma már általánosan elvárható a teljes cardiovascularis állapotfelmérés.

lyek már a fokozott cardiovascularis veszélyeztetettségre utalnak (13). A cardiovascularis mortalitás a microalbuminuria stádiumában már 2,2-szerese, macroalbuminuria esetében 3,4-szerese, előrehaladott veseelégtelenségben pedig 13,9-szerese a nephropathiában nem szenvedők halálzásának. Ezért ma a microalbuminuria – a vesekárosodás jelzésén túl – erős, független előrejelzője mind a coronariabetegségnek, mind a cardiovascularis eredetű halálzásnak (12). A fenti összefüggés a nem cukorbeteg populációt tekintve is elfogadott, cukorbetegségben azonban a microalbuminuria az endotheldiszfunkció érzékenyebb markere.

A microalbuminuria – a vesekárosodás jelzésén túl – erős, független előrejelzője mind a coronariabetegségnek, mind a cardiovascularis eredetű halálzásnak.

A HOPE vizsgálat tanulságai szerint 2-es típusú diabetes mellitusban az anyagcsere romlása – a glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}) 0,9%-os emelkedése – a microalbuminuria előfordulásának 8%-os növekedését eredményezte (14). Jelenléte a major cardiovascularis események relatív rizikóját (RR) 1,83-szorosára és a kongesztív szívelégtelenség miatti kórházi kezelések számát háromszorosára növeli (RR: 3,23) (15), előrejelzője a coronariabetegség okozta halálzásnak és a diabeteses betegek ösmortalitásának is (16). Azt már tudjuk, hogy 1-es típusú cukorbetegségben az anyagcsere-állapot rendezésével egyidejűleg, az intenzív és effektív inzulinkezelés eredményeként, megszüntethető a microalbuminuria és javítható a multiplex microangiopathiás betegcsoport cardiovascularis prognóza is (17). A javulás következtében a cardiovascularis események prognóza ebben a betegcsoportban hasonlóvá válhat a nem albuminuriás betegekéhez (17).

Mivel a microalbuminuria mértékéből következtethetünk a cardiovascularis veszélyeztetettség mértékére (18), nélkülözhetetlen az endotheldiszfunkció korai szűrése, különösen a betegek nagyobb részét kitevő 2-es típusú diabetes mellitusban.

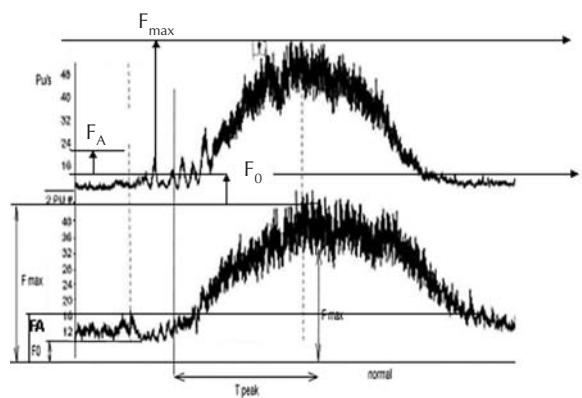
A mikrocirkuláció és az endothelfunkció mérése

Lézer-Doppler-módszer

A lézer-Doppler-vizsgálat során a lágy lézersugarat kibocsátó készülék a vér alakos elemeiről a Doppler-elv alapján visszaverődő optikai sugárnyalábot érzékeli. A transzducer a bőr mikrocirkulációjában a hullámhosszában és intenzitásában megváltozott fénysugár relatív fluxusváltozását közvetíti, amely az endothelműködés függvényében, az arteriolákban és a kapillárisokban létrejött áramlásváltozást reprezentálja. Így az endotheldiszfunkciót eredményező kóros anyagcsere-állapotok a fluxusváltozás paramétereivel jellemezhetőek (1. ábra).

1. ÁBRA

Posztokklúzív hyperaemia teszttel (PORH) kimutatható endotheldependens vasodilatatio. Az alkar bőrén mért 2 perc/200 Hgmm-es leszorítással provokált vasodilatatio során elérhető fluxusváltozás (δF) jellemzi a mikrocirkuláció vasodilatációs rezervekapacitását ($\delta F = F_{max}/FA\%$)



F_{max} : a PORH során elért maximális fluxus; F_A : alapáramlás mellett mért fluxus; F_0 : okklúzió alatt mérhető fluxus; T_{peak} : a maximális fluxusváltozás kifejlődéséhez szükséges idő

A módszer az anyagcsere-állapot függvényében felszabaduló szöveti mediátorok (például a szerotonin, hisztamin, nitrogén-monoxid) által előidézett, illetve a lokális axonreflex által modulált vasodilatatio mértéke-dinamikája által alkalmas az értágulat differenciáldiagnosztikájára. A vizsgált érszakaszra jellemző a döntően nitrogén-monoxid-mediált endotheldependens, illetve a simaizomsejt-relaxáció következményeként létrejött endothelindependens értágulat dinamikája, ami konszenzus alapján elfogadott módszerekkel reprodukálható, detektálható [PORH- (post-occlusive reactive hyperaemia) teszt, acetil-kolinprovokáció, noradrenalin iontoforézis teszt] (19). Előrehaladott neuropathia esetén a kóros neurotransmisszió következményeként mind az endothelfüggő vasodilatatio, mind a vasoconstrictio károsodott lehet (20). Tekintettel arra, hogy az endothelium által termelt mediátorok 20–30 szekundumon belül már kifejtek hatásukat, a módszer egyaránt alkalmas a kóros anyagcsere-állapotok endothelre kifejtett hatásának dinamikus tesztvizsgálatára és a krónikus defektállapotok regisztrálására.

Pletizmográfia

Az alkar-pletizmográfias mérések során számítógép segítségével, az R-hullámhoz korigálva, intravasalis vérnyomásméréssel kiegészítve mérjük, illetve számoljuk a végtagi ér ellenállását. Kettős vénás leszorítás alkalmazásával kizárjuk a kéz keringését, valamint az arteriovenosus söntáramlást. Az adott érszakasz ellenállásának változásáról a mért áramlásérték- és volumenváltozások, illetve a vérnyomásértékek aránya ad információt (21).

Döntően az endothelfüggő vasodilatatio elmaradása jelzi a mikrocirkuláció károsodását e két vizsgálóeljárás során cukorbetegségben (22). Ennek hátterében a diabeteses anyagcserezavar következtében csökkent eNOS-aktivitás áll, de megfigyelhető a TNF- α - (tumornekrózis-faktor) és von Willebrand-faktor emelkedett szintje mellett az endothel működését szintén befolyásoló gyulladáshoz kapcsolódó citokinek (IL-6, IL-1 β), az adhéziós molekulák (ICAM, VCAM-1) hatása is. A nem invazív vizsgálómódszerekkel a mikrocirkulációról nyerhető, jól reprodukálható eredmények szoros korrelációt mutatnak a cardiovascularis rizikófaktorokkal (23), a diabeteset kísérő obesitással, hypertóniával, de már a diabeteset megelőző inzulinrezisztencia állapotával is (24).

A mikrocirkuláció diffúz károsodásának ismételt bizonyítéka, hogy a végtagi kiserek szintjén kimutatott perfúziókárosodás mellett, 2-es típusú cukorbetegségben, egyidejűleg egyéb szervek endotheljében is detektálható szignifikáns áramláscsökkenés (24). A mikrocirkulációban megfigyelhető fokozott rezisztenciakészséget befolyásolja az érfalban a hyperglykaemia kiváltotta simaizom-diszfunkció is (25, 26). Ma a periférián észlelt, a coronariaáramlással és a hypertóniával korrelációt mutató endotheldiszfunkciónak cardiovascularis prognosztikus jelentőséget tulajdonítunk.

A középnyag artériák ultrahangvizsgálata

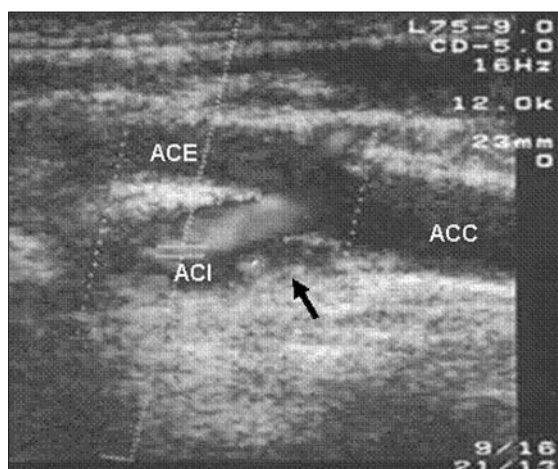
A cukorbeteg várható élettartama mintegy nyolc évvel kevesebb, mint az egészséges anyagcseréjű populációé (26). A közel 80%-ot elérő szív- és érrendszeri eredetű halálozás hátterében a középnyag artériák – arteria carotis, perifériás erek, koszorúerek – morfológiai elváltozásai már a diabetes diagnózisának pillanatában jelen lehetnek. A cukorbetegek majd 90%-át kitevő 2-es típusú diabetesben szenvedőknél ezért ma már elengedhetetlen szűrővizsgálat a középnyag artériák kétdimenziós ultrahangvizsgálata (7,5–10,5 MHz transzducerrel az arteria carotisok és a perifériás erek területén), valamint a perifériás erek Doppler-vizsgálata. (Tekintettel az ultrahang-diagnosztika széles körű ismertségére, ennek metodikai leírásától eltekintünk.)

1979-ben a Framingham tanulmányban beszámoltak arról, hogy a szénhidrát-anyagcsere zavara esetén a coronariabetegség férfiaknál kétszer, nőknél négyszer, stroke férfiaknál háromszor, nőknél kétszer gyakrabban fordul elő, mint a nem cukorbeteg átlagpopulációnál. A perifériás obliteratív érbetegségek kialakulásának valószínűsége férfiaknál háromszor, nőknél kilencszer gyakoribb, mint a nem diabeteseseknél (27). A Bruneck tanulmányban (2000-ben) a carotisartériák érintettségét férfiaknál és nőknél egyaránt ötször gyakrabban figyelték meg, mint a nem cukorbeteg esetében. Ez is hangsúlyozza a muscularis típusú artériák diabetesben megfigyelt károsodásának rendkívüli jelentőségét (28).

Noha ismert tény, hogy a cukorbetegség fennálltával és az életkor előrehaladtával – különösen, ha egyidejű-

2. ÁBRA

Az arteria carotisok ábrázolása ultrahangvizsgálattal. Szűkületet okozó, lágy morfológiát mutató plakk (nyíl) az arteria carotis interna kezdeti szakaszában



ACC: arteria carotis communis; ACE: arteria carotis externa; ACI: arteria carotis interna

leg neuropathia is fennáll – szignifikánsan gyakrabban alakul ki perifériás érbetegség, az Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association – ADA) 2003-as konszenzusában megfogalmazták, hogy e betegség diagnosztikája még nem kielégítő. Ennek az az oka, hogy a döntően az alsó végtagokra lokalizálódó, perifériás érbetegség klinikailag gyakran atípusos vagy tünetszegény, emiatt az esetek jelentős részében csak akkor észleljük a kritikus végtagi ischaemiát, amikor már amputálni kell a végtagot (29, 30).

Alsó végtagi Doppler-szűrővizsgálattal 40 év felett a diabeteses betegek mintegy 20%-ánál, 50 év felett 29%-ánál lehet obliteratív érbetegséget kimutatni (31). A perifériás érbetegség már a diffúz érbetegség tünete cukorbetegségben, és azért fontos, mert erőteljes progresszió jellemzi. Figyelemre méltó adat, hogy a perifériás érbetegségben szenvedő cukorbetegek 30%-a öt éven belül elhalálozik, mintegy 20%-uknál pedig nem fatális szívizominfarktus vagy stroke alakul ki (31). Kritikus végtagi ischaemia esetén a betegek 30%-ánál kell számolni a végtag elvesztésével, és 20%-uk fél éven belül meghal (26).

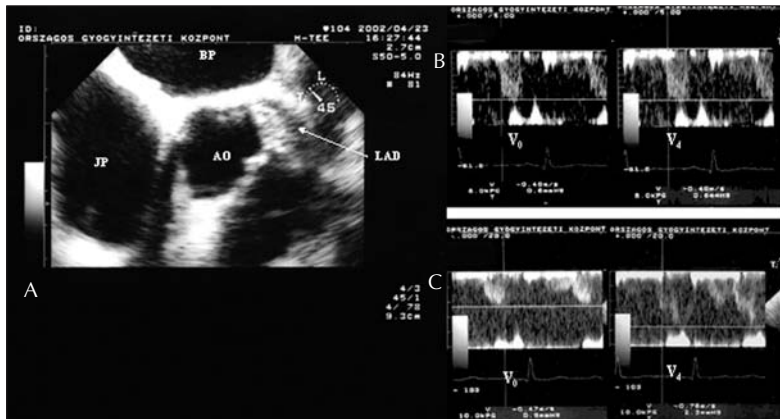
A carotisartériák ultrahangvizsgálata ma már szűrővizsgálat, és segítségével megítélhetjük a plakkok morfológiáját és a szűkületek mértékét (2. ábra). A cerebrovascularis eseményt elszenvedett diabeteses betegek körülbelül 60%-ában érintett az arteria carotis interna. A szűkület mértéke és a cukorbetegség időtartama, valamint az elszenvedett stroke súlyossága között azonban nincs összefüggés (30).

Az arteria carotisok falában a fokozott intima-media

A cukorbetegek mintegy 55%-a 40 éves kor felett egyidejűleg koszorúérbetegségben is szenved; a nők veszélyeztettsége kifejezettebb.

3. ÁBRA

A coronariaáramlás vizsgálata transoesophagealis echovizsgálat során alkalmazott dipiridamoltesztrel. Nyugalomban (V_0), majd dipiridamol hatására a negyedik percben (V_4) mért áramlási sebesség tájékoztat a coronariaáramlás rezervoarkapacitásáról. a) Az aortagyökből eredő LAD echoképe. b) Inzulínrezisztencia állapotában a $V_0 = V_4$, azaz rossz a vasodilatációs kapacitás. c) Inzulínkezelés hatására a $V_0 < V_4$, tehát javult a vasodilatációs készség



LAD (left anterior descending artery): ramus descendens anterior; AO: aorta; BP: bal pitvar; JP: jobb pitvar

vastagodás a progresszív atherosclerosis jele. Mindkét nemben, egyéb rizikófaktortól független módon, fokozott veszélyeztetettséget jelent az ischaemiás szívbetegség (RR: férfiaknál 1,17, nőknél 1,38) és agyi történések kialakulása tekintetében (32). Nőknél a magas vérnyomással, férfiaknál a vesebetegséggel mutat szoros korrelációt (33).

Az arteria carotis érintettségének indirekt jele diabetes mellitusban, ha a *transcranialis Doppler-vizsgálat* során csökkent áramlási sebességet, valamint megnövekedett Fourier-féle pulzatis indexet mérünk az arteria cerebri mediában.

A kóros vazoreguláció az arteria carotisokban is, a diabetes típusától függetlenül, az endothelfüggő mechanizmusok károsodását jelenti; a károsodás mértéke a hyperglykaemia súlyossági fokával, a diabeteses anyagcserezavart kísérő egyéb rizikófaktorokkal és már az ezeket megelőző inzulínrezisztenciával is korrelációt mutat (34).

Az alsó végtag artériáinak morfológiai elváltozásait az invazív *angiográfiával* jeleníthetjük meg. Hasonló kaliberű ereken végezhetünk nem invazív funkcionális vizsgálatot is. Például az alkaron az arteria brachialis kétdimenziós ultrahangvizsgálata során kvalitatív és kvantitatív vagy gyógyszeresen érzékenyített tesztvizsgálatokkal értékelhetjük a vazomotorfunkciót (PORH). Az érátmérők, az áramlási sebesség változásai, illetve a vasodilatációs kapacitás csökkenése utalnak a funkcionális károsodásra (34).

A *transoesophagealis echokardiográfia* mint újabb nem invazív vizsgálómódszer segítségével lehetővé vált a koszorúerek (főtörzs, LAD és jobb coronaria) kétdimenziós ábrázolása, és a pulzatis Doppler alkalmazásával mérni tudjuk a vér áramlási sebességét. Ezzel a módszerrel nemcsak a kóros anyagcsere-állapotok (hy-

perglykaemia, hypercholesterinaemia, inzulínrezisztencia), hanem az alkalmazott terápiák (orális antidiabetikumok, inzulin, antihipertenzív szerek) coronaria-vérátáramlásra kifejtett hatása is értékelhetővé vált, bár még nem rutinszerűen (3. ábra).

A diabetesben gyors progressziójú, diffúz coronariabetegség kimutatására ma már rutinszerűen alkalmazzák – az arteria carotidok töltésével együtt – a kontrasztanyag, invazív *koronarográfiás* vizsgálatot.

Speciális morfológiai kérdések esetén segítséget nyújthat az invazív vizsgálat kiegészítéseként alkalmazott *intravasculáris ultrahang* (IVUS). A katéter segítségével az intravasculis térbe juttatott transzducerrel (30 MHz) rotációs mozgást végezve az ultrahangvizsgálat fizikai törvényein alapuló képet nyerhetünk az érfalak struktúrájáról. Ily módon ábrázolható az artériák jellegzetes felépítése (elasztikus, muscularis típusú), illetve a patológiás érstruktúra, az atherosclerosis jegyei, a plakk morfológiája (4. ábra).

A hasi erek érintettsége is figyelmet érdemel cukorbetegségben a hypertonia jelentős arányú előfordulása miatt. A *veseartériák* szignifikáns, 50%-nál nagyobb szűkületének gyakorisága 15–17%, ez minimálisan meghaladja a coronariaér-festések során, a nem diabeteses populációban észlelt gyakoriságot (10–15%). Perifériás érbetegség miatt invazív vizsgálatra került betegek 30–40%-ánál, a 75 év feletti betegek 45%-ánál mutatták ki az arteria renalis szűkületét legalább az egyik oldalon.

A cukorbetegség kardiológiai szövődményei és diagnózisuk

A cukorbetegéknél gyakran lépnek fel coronariatörténések, és mivel náluk a diffúz érbetegség miatt a percután intervenciók eredményei szerényebbek, a betegek életkilátásait elsősorban a myocardialis infarctus okozta halálozás determinálja (35). A cukorbeteg mintegy 55%-a 40 éves kor felett egyidejűleg koszorúér-betegségben is szenved, a nők veszélyeztetettsége kifejezettebb (RR: nő vs. férfi: 5,7 vs. 3,2) (36). A kétórás postprandialis vércukorérték mutatja a legszorosabb összefüggést a cardiovascularis végpontokkal, azonban a hyperglykaemia minden formájában fokozott cardiovascularis rizikóval kell számolni (36). Míg 1-es típusú cukorbetegségben a tartósan fennálló anyagcserezavar késői kísérőbetegségeként észleljük, addig 2-es típusú diabetesben, a diffúz endothelkárosodás következtében, a coronariabetegség már jelen lehet az egyértelmű hyperglykaemia észlelése előtt, az inzulínrezisztencia időszakában (33, 35).

A mortalitást tekintve a diabeteses anyagcserezavar önmagában ugyanakkora epidemiológiai jelentőségű rizikófaktor, mint egészséges anyagcserejű populációban

az elszívódott myocardialis infarctus (37, 38). Ezért cukorbetegként myocardialis infarctust elszívódni halmozott veszélyeztetettséget jelent. Ezen betegek halálzási aránya a myocardialis infarctus akut fázisában és hosszú távon is nagyobb, mint az egészséges embereké (38). A túlélési kilátások megítélésében a bal kamra szisztolés funkciója és a fehérjeürítés mértéke a vizeletben talán a terhelési kapacitás megítélésénél is fontosabb prognosztikai tényező. Az életkor is meghatározó: akut infarctus esetében 50 éves kor alatt öt éven belül a mortalitás még 5%, de 60–70 év között már 13%-ra emelkedik.

További diagnosztikai nehézséget jelent a cardiovascularis betegségek sorában a – részben a cardialis autonóm neuropathiával összefüggő – tünetmentes („silent”) ischaemia kimutatása. A DIAB tanulmány keretében 2004-ben vizsgálták, hogy van-e összefüggés a középnyag artériák érintettsége és a myocardialis történések kialakulása között. Azoknál a cukorbetegknél, akiknél perifériás ér-, illetve carotisbetegséget igazoltak, szignifikánsan gyakrabban (42,5%) lehetett coronariabetegséget is kimutatni, mint akiknél nem találtak érbetegségre utaló elváltozásokat (2,1%) (OR: 9,6; 95%-os CI; $p < 0,001$). Diabetes mellitusban a perifériás érbetegség coronariabetegségre vonatkozó prediktív értéke nagyságrendben azonos súlyú a terheléses EKG (OR: 3,9; 95% CI; $p < 0,008$) vagy az izotópdiaгностика prediktív értékével (OR: 3,8; 95% CI; $p < 0,009$) (OR: esélyhányados; CI: megbízhatósági tartomány)(39). A panaszt nem okozó ischaemiás szívbetegség kimutatására az izotóppal érzékenyített terheléses EKG-vizsgálat javasolt, ennek pozitív prediktív értéke cukorbetegségben eléri a 63,6%-ot (40, 41).

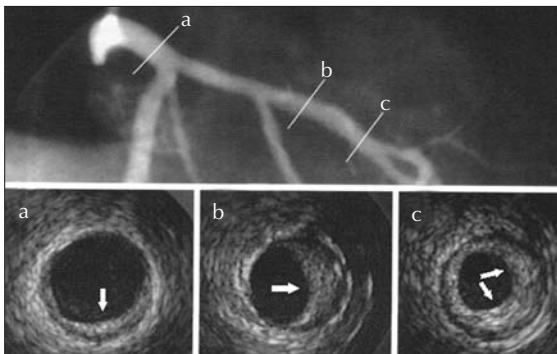
Akut myocardialis infarctus gyakori szövödménye a *szívelégtelenség*, amely gyakran már a meglévő diasztolés diszfunkcióra épülő szisztolés dekompenzáció következménye. Háttérben az epicardialis erekben az emelkedett vércukor-, vérsír- és tenzióértékek következtében kialakult diffúz atherosclerosis, a mikrocirkulációs adaptációkészség hiánya és a diabeteses eredetű cardialis autonóm neuropathia áll. Patofiziológiáját tekintve jelentős, hogy a szívizomsejt metabolikus zavara következtében csökken a miozin-ATP-áz aktivitása, fokozódik a kóros intracelluláris kalcium-anyagcsere mellett a myocyták, az endothelsejtek és a fibroblastok apoptózisa.

Klinikai és epidemiológiai tanulmányokban többször megerősítették, hogy szénhidrátanyagcsere-zavar esetén körülbelül 33%-kal gyakoribb a cardialis dekompenzáció előfordulása, mint hiányában (42), ez egyúttal a diabeteses betegek körében az egyik vezető halálok. A cukorbetegség életkilátásai az egészségesekhez viszonyítva már a diabetes mellitus diagnózisának felállításakor is mintegy 30%-kal rosszabbak (37, 42).

A Framingham tanulmányban a szívelégtelenség kettő-ötször gyakrabban – a fiatal korosztályban még magasabb arányban – fordult elő a cukorbetegség között a nem diabetesesekkel összehasonlítva. A rossz prognózis ellenére a cardialis dekompenzáció – tünetmentesség esetén még ma is – akár 50%-ban diagnoszt-

4. ÁBRA

Invazív diagnosztika: koronarográfia és intravasculáris ultrahang alkalmazása; a) ép főtörzs, minimális félhold alakú plakkal; b) ép ramus descendens anterior coronarogram mellett az IVUS jelentős kiterjedésű, félhold alakú plakkot igazol; c) a lument jelentősen beszűkítő körkörös plakk



IVUS: intravasculáris ultrahangvizsgálat

tizálatlan marad. Előfordulása évente 3,3%-kal nő (RR: 1,3), prevalenciája a korrall és az átlagos vércukorértékkel (HbA_{1c}) arányosan emelkedik (42).

Az *echokardiográfiás* vizsgálat során az 1990-es évekig a diabetesben gyakori coronariabetegség és az ezt kísérő hypertonia együttes következményének tulajdonított átstrukturálódás (remodelling) jezeit keresték és dokumentálták. A diabeteses betegek többségében a bal kamrai dilatáció, vagy a megtartott üregi méretek mellett is kimutatható regionális falmozgászavar került leírásra. A Doppler-módszerrel lehetővé vált a gyakran izolált diasztolés diszfunkció értékelése. Az echokardiográfia azonban ebben az időben nem tudott választ adni arra, hogy a kóros relaxáció önálló vagy az anyagcserezavar következményeként kialakult kóros funkciózavar-e, netán az anyagcserezavar következtében gyakran előforduló és gyors progressziót mutató társult szövödményekkel (ischaemiás szívbetegség, hypertonia) kapcsolatos eltérés.

A már szövettani jellegzetességekkel is alátámasztott diabeteses szív echokardiográfiás jellemzői: a más okkal nem magyarázható diasztolés (relaxációs, illetve compliance-károsodás, coronaria-rezervkapacitás-csökkenés), valamint szisztolés diszfunkció (falmozgászavar, circumferenciális roströvidülés, ejekciósfrakciócsökkenés) és a stressz alatt mérhető, kórosan fokozott regionális szisztolés működés. Ennek diagnosztizálására a *szöveti Doppler-* (TDI: tissue Doppler imaging) *vizsgálatot* tartjuk a legkorszerűbb módszernek. Segítségével képet nyerhetünk a subendocardium és a kamrafal középső rétegének differenciált igénybevételéről, a nyugalomban csökkent diasztolés és szisztolés sebességről, dipiridamollal vagy dobutaminnal érzékenyítve a diabeteses szív károsodott funkcionális rezervkapacitásáról (43). Diabetes mellitusban a myocardium funkcionális eltérései az anyagcserezavar laboratóriumi jellemzőivel szoros korrelációt mutat-

nak. Diabetese cardiomyopathiában döntően a szív-izom strukturális elváltozásai (kollagén-, illetve lipid-depozitumok, csökkent aktomiozin- és miozin-ATP-áz-aktivitás) és az endotheldiszfunkció következtében kialakuló mikrocirkulációs zavarok felelnek a diasztolés szívelégtelenség kialakulásáért. A sokszor még csak izolált formában jelen lévő, panaszt nem okozó diasztolés diszfunkció – a közös patomechanizmusból következően – már microalbuminuriával társul. A cukorbetegségben megfigyelhető nagy mortalitásnak nemcsak a magas vérnyomás és a szívelégtelenség az oka, hanem szerepet tulajdonítanak a fokozott neurohumoralis aktivációnak (RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer) és a myocardium adaptációs képességét tovább csökkentő kóros génexpresszióknak [ANP (pitvari natriuretikus peptid) szintjének fokozódása] is.

Az ismert coronariabetegség, a hypertonia és a lezajlott myocardialis infarctus jelentős rizikótényezők nemcsak a diasztolés, hanem a szisztolés szívelégtelenség kialakulása szempontjából is, és a rizikót fokozza a kor előrehaladása, a cukorbetegség fennállásának tartama és az obesitas.

Radionuklid ventrikulográfiával is diagnosztizálható a károsodott bal kamrai telődés: szignifikánsan meghosszabbodott telődési idő mellett mérsékelt végdiasztolés volumen figyelhető meg, miközben fokozódik a bal kamra munkavégzése. Szoros összefüggés észlelhető a diasztolés időindexek, valamint a kóros autonóm neuropathia tesztertek között (44).

Az ACC (American College of Cardiology) és az AHA (American Heart Association) ajánlásában a cardialis dekompenzáció kialakulását tekintve a cukorbeteg, még kifogástalan terápiavezetés mellett is, mint az egyik legveszélyeztetettebb betegcsoport szerepelnek (42). Az Amerikai Diabetes Társaság az ischaemia mértékének és a kamrafunkció minőségének megítélésére – az echokardiográfia mellett – a standard treadmillterhelés (járószőnyeg) vizsgálat elvégzését is javasolja ismert agyi és perifériás érbetegség, minor repolarizációs (ST-T) eltérések, kettő vagy több rizikófaktor esetén. A stresszperfúziós vizsgálat indikációja akkor áll fenn, ha a nyugalmi EKG-n ischaemiára vagy lezajlott myocardialis infarctusra utaló jelek láthatók (30, 31).

Stabil angina pectorisban a cukorbetegéknél elvégzett kerékpár-ergometriás vizsgálat nem olyan informatív, mint az egészséges populáció esetében, szenzitivitása csupán 50–60%, specificitása 75–80%. Nagyon fontos azonban, hogy negatív prediktív értéke 97%-os, így prognosztikai jelentőségű (33).

Diabetes mellitusban kifejezett érzékenységet tulajdonítanak a *stressz-echokardiográfiának* (szenzitivitása: 70–80%; specificitása: 85%). A kétdimenziós echokardiográfia a szív globális szisztolés funkciójának megítélése mellett alkalmas a nyugalmi, majd a terhelés utáni falmozgások értékelésére is, és akár 43%-kal több prognosztikus információt ad a fizikailag vagy gyógyszerrel indukált terheléses EKG-hoz képest (41).

A SPECT- (single photon emission computer to-

mography) vizsgálat során a stressznek a myocardium perfúziójára gyakorolt hatását, következményeit ábrázolhatjuk a kerékpár-ergometria vagy a treadmillterhelés, illetve a gyógyszerrel (adenozin, dipiridamol, dobutamin) érzékenyített terheléses vizsgálatnál alkalmazott izotópok (201-tallium: Tl²⁰¹; 99-technécium: Tc⁹⁹) segítségével. A vizsgálat érzékenysége (Tc⁹⁹ szenzitivitása: 85–90%; specificitása: 78%), így prognosztikai jelentősége is kiváló diabetese beteg esetében (40). Noha a SPECT-vizsgálat, a terheléses vizsgálatokkal ellentétben, nem szolgáltat mennyiségi adatokat, de az egyes myocardium régiók relatív vérátáramlásának és egymáshoz viszonyított életképességének ábrázolása a túlélés szempontjából igen informatív (40). A korábban myocardialis eseményt nem szenvedett diabetese betegek között SPECT-vizsgálattal 48–59%-ban kimutatható az aszimptomatikus coronariabetegség (40, 41).

A PET- (positron emission tomography) vizsgálat megítélhető a revascularisatio várható sikeressége által, hogy a coronariák átjárhatósága mellett a szívizom-sejtek életképességéről is kapunk információt (33).

Az autonóm neuropathia cardialis megjelenésének kimutatásában nagy előrelépést jelentett a SPECT- és PET-vizsgálat együttes alkalmazása. A radioaktív nor-epinefrin-analóg aktív sejtbe épülésével ábrázolhatóvá váltak a szimpatikus innerváció cardialis preszinaptikus idegvégződése. Az I-123-MIBG- (I-123-metaiodobenzilguanidin) izotópdiaosztika segítségével a hagyományos módszereknél lényegesen érzékenyebben és jóval korábban jelezhető a myocardium szimpatikus beidegzésének károsodása (diszinnerváció). Ezzel a metodikával dokumentálhatóvá vált a szimpatikus diszinnerváció pontos helye, a beidegzés heterogenitása, megjelenésének időpontja és progressziója is, szemben a hagyományos nem invazív cardialis reflextesztekkel és a 24 órás „heartrate-variability” vizsgálat, mint indirekt módszerekkel. Az eddig nagyrészt ismeretlen etiológiájú, akut cardiogen szövődmények szempontjából (megnyúlt QT-intervallum, late potencial, malignus ritmuszavar, hirtelen halál) nagy jelentőségű, hogy 2-es típusú cukorbetegségben ugyan kisebb gyakorisággal, de 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedőkben már a diagnózis felállításakor 9%-os gyakorisággal kimutatható a súlyos szimpatikus diszinnerváció (45, 46).

Összegzés

A klinikai diagnosztikában – ha még nem is általánosan – ma már rendelkezésünkre állnak azok a módszerek, amelyekkel felmérhetjük a cukorbetegségben szenvedők cardiovascularis állapotát a kezdeti funkcionális eltérésektől a súlyos végstádiumig. A korai, még reverzibilis endothelkárosodások felderítésére irányuló szűrővizsgálatokkal, a szövődmények korai kezelésével, a kívánatos primer és a hatékony szekunder prevenció eszközeivel élve lehetőség nyílt a diabetese betegek cardiovascularis prognózisának eredményes alakítására.

IRODALOM

1. Fonesca VA. Risk factors of coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133(2):154-6.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
4. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pederson O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
5. Porta M. Endothelium: the main actor in the remodelling of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia* 1996;39:739-44.
6. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: A clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2001;22:36-52.
7. Mullen MJ, Thorne SA, Deanfield JE, Jones CJH. Non-invasive assessment of endothelial function. *Heart* 1997;77(4):297-8.
8. Kaur J, Singh P, Sowers JS. Diabetes and cardiovascular disease. *Am J Ther* 2002;9:510-5.
9. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455-69.
10. Pogátsa G. Adatok a vércukorszökkenő szulfanilurea vegyületek közvetlen szív- és érhatásaihoz. *Orvosképzés* 1993;68:185-91.
11. Parving HH, Chaturvedi NM, Viberti GC, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2000;5:6-11.
12. Harvey JN. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:317-22.
13. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003;18:487-91.
14. Heart Outcome Prevention Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
15. Gernstein HC, Mann JF, Yi O, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
16. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction, a strong predictor for 1-year mortality. *EHJ* 2001;22:2097-101.
17. Mühlhauser I, Sawicki PT, Blank W, Overmann H, Bender R, Berger M. Prognosis persons with type 1 diabetes on intensified insulin therapy in relation to nephropathy. *J of Internal Medicine* 2000;248:333-41.
18. Hillege HL, Fidler V, Diercks G, Gilst WH, Zeeuw D, et al for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary Albumin Excretion predicts noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
19. Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A, Feihl F. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J of Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(5):640-8.
20. Mäkimattila S, Mäntysaari M, Groop PH, Summanen P, Virkamäki A, Schlenzka A, et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in IDDM. *Circulation* 1997;95:618-25.
21. Chang PC, Van Brummelen P. Calibration and variability of forearm blood flow measured by strain-gauge plethysmography. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:123-5.
22. Thorne S, Mullen MJ, Clarkson P, Donald AE, Deanfield JE. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: different responses to L-Arginine. *JACC* 1998;32(1):110-6.
23. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactivity hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertension* 2002;20:1753-957.
24. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000;247(4):425-31.
25. Williams SB, Goldfine AB, Timini FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-701.
26. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD): TASK Working Group: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
27. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672-6.
28. Bonora E, Kiech S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Meggev M, et al. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43(2):156-64.
29. Inzucchi S. Noninvasive assessment of the diabetic patient for coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1519-21.
30. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
31. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
32. Winkler G, Salamon F, Porochnavec M, Solymosi D, Demeter J, Simon K, et al. Intimal/medial thickness of the carotid artery in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20(12):1923-4.
33. Bloomgarden Z. Approaches to cardiovascular disease and its treatment. *Diabetes Care* 2003;26(12):3342-8.
34. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of the endothelial-dependent flow-mediated of the brachial artery. *JACC* 2002;39(2):257-65.
35. Ghosh J, Weis MB, Kay RH, Frishman WH. Diabetes mellitus and coronary artery disease. Therapeutic considerations. *Heart Disease* 2003;5(2):119-28.
36. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscard H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Medicine* 1996;13:80-3.
37. Haffner SM, Lehto S, Rinönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease subjects with type II diabetes and in non diabetic subjects with and without prior MI. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
38. Malmberg K, Yusuf S, Gernstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al for the OASIS Registry Investigators: Impact of diabetes on long term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1014-9.
39. Wackers FJT, et al. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
40. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ, Minn R. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004;147:890-6.
41. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattani S, Ramadan A, Meddah D, et al. Detecting silent coronary stenosis and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med* 2004;21:342-8.
42. Bell D. Heart failure: The frequent, forgotten and of the fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2433-41.
43. Marwick TH. Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:442-6.
44. Didangelos TP, Arsovska GA, Karamitsos DT, Aaathyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy. A radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003;26:1955-60.
45. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E. Reduced myocardial 123-I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996;45:801-5.
46. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AL, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-901.