

Dr. Juhász Márta Nóra

Kardiovaszkuláris megbetegedés-e a 2-es típusú cukorbetegség?

„A T2DM olyan állapot, mely korai halállaljárés hiperglikémiával társul.” (Fischer S. 1998. – Technical University Dresden)

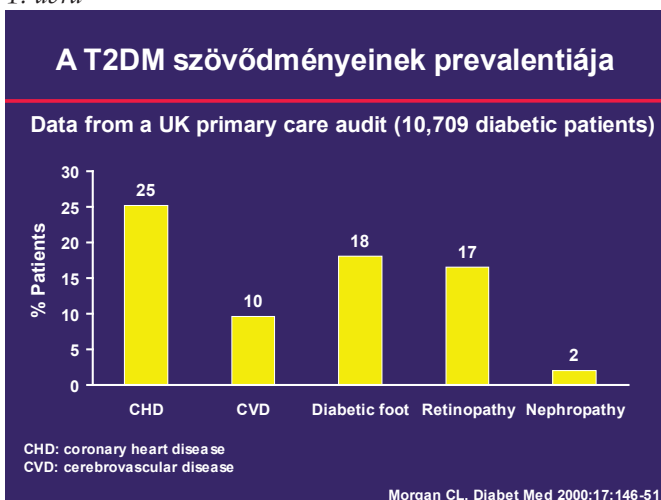
Bevezetés

A T2DM incidenciája világszerte jelentős növekedést mutat: 2000-ben 151 millió volt, míg 2010-re 221 millióra tehető a diagnosztizált esetek száma – ez 46%-os növekedésnek felel meg. Egyes epidemiológiai adatok szerint az ismert cukorbetegség száma 2025-re eléri a 333 milliót.

A betegség szövődményei Morgan és munkatársai szerint – a The New England Journal of Medicine 2000-ben közölt adatai alapján – a betegek 25 százalékában koronária-megbetegedés, 10 százalékában cerebrovaszkuláris kórképek, 18 százalékában diabéteszes láb, 17 százalékában retinopátia diabéteszes vesekárosodás, autonóm és perifériás idegrendszeri károsodás, valamint perifériás obliteratív érbetegségek formájában jelennek meg.

Dr. Juhász Márta Nóra
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza
II. Belgyógyászat – Diabetológia
6000 Kecskemét, Nyíri út 38.

1. ábra



(1. ábra)

Hafner és munkatársai közleményében (JAMA 1990) a mikrovaszkuláris szövődmények a 7,5% feletti, míg a makrovaszkuláris szövődmények már a 6,5% feletti HbA_{1c} mellett várhatók. (2. ábra) A HbA_{1c} szintje előre jelzi mind az összes, mind a szív-érrendszeri halálozás kockázatát. A hiperglikémiára visszavezethető szövődmények a 3. ábrán láthatók.

A vércukorszint csökkentés előnyeit mind a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), mind a Steno 2 tanulmány igazolta. (4. ábra)

Nissen (Amerikai Diabétesz Társaság, ADA 2001.) adatai szerint a frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegség közel 50 százalékában mutatható ki iszkémiás szívbetegség. A diabéteszesek halálozása 80 százalékban kardiovaszkuláris eredetű. Ezen belül 75 százalékban iszkémiás szívbetegség, 25 százalékban cerebrovaszkuláris és obliteratív verőérbetegség vezet a beteg halálához.

A kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorai

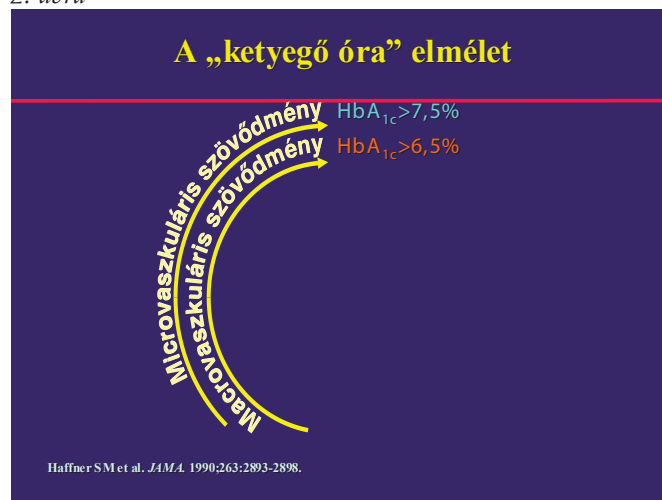
A kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorai két csoportba oszthatók:

- irreverzibilis:
 1. kor
 2. nem
 3. kardiovaszkuláris betegség az egyéni, illetve a családi kórelőzményben
- potenciálisan reverzibilis:
 1. dohányzás
 2. zsíryanagcsere-zavar
 3. magas vérnyomás
 4. cukorbetegség
 5. elhízás
 6. étrendi eltérések
 7. fizikai aktivitás hiánya
 8. alkoholabúzus

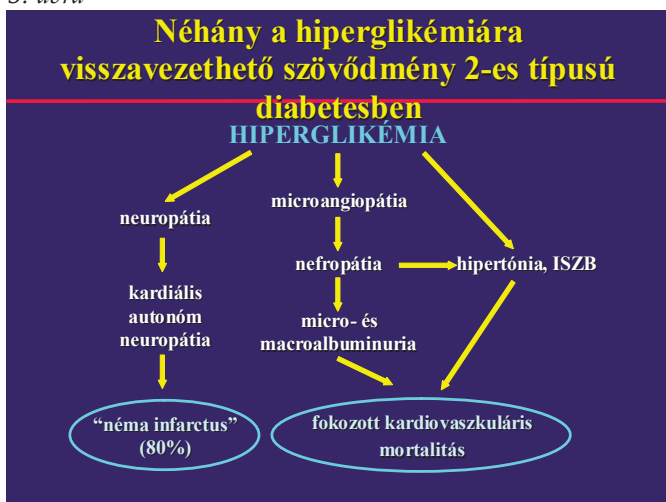
A cukorbetegség koronária-betegségének jellegzetességei:

- a nagy, epikardiális erek károsodása (makroangiopátia) mellett gyakori a kiserek betegsége (mikroangiopátia)
- gyakori a diffúz háromér betegség, rossz kiáramlási pályával
- a kollaterális keringés kevésbé fejlődik ki
- a rossz mikrocirkulációt a kifejezetten károsodott hemoreológiai faktorok (pl.: magas fibrinogénszint és vvt-deformitások) tovább rontják
- a fokozott véralvadékonyság miatt a kisebb plakkok megrepedése kapcsán kialakuló érelzáródások nagy valószínűséggel vezetnek akut iszkémiás koronária eseményhez

2. ábra



3. ábra



– magas az akut mio kardiális infarctus (AMI) és a hirtelen halál prevalenciája, rosszabb a miokardiális infarctust követő túlélési ráta
 – a neuropátia jelenléte miatt gyakoriak a „néma” iszkémiás események és az ún. „silent” szívizom-elhalások

– a koronáriabetegségek mellett jellemző a metabolikus kardiomiopátia kialakulása is

A miokardium iszkémiájához vezető biokémiai elváltozások alapelvei:

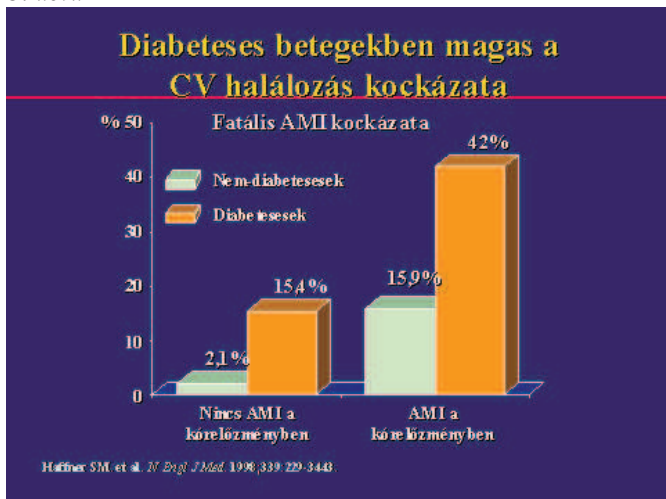
– károsodik a szívizom glukóz- és tejsavfelvétele

– csökken a piruvát-dehidrogenáz aktivitása (ez a fő jellemzője a metabolikus miokardium károsodásnak)

– emelkedett a szabad zsírsavak és a ketontestek mennyisége

Következmény: nő a szívizom energiatermelésének oxigénigénye (ATP-szintézis). A terápia célja tehát a zsírsavoxidáció csökkentése és a piruvátoxidáció serkentése.

A diabeteszes betegekben igen 5. ábra



4. ábra

UKPDS eredményei ¹ (diabeteszes vs. normoglikémiás)			Steno type 2 diabetes study eredményei ² (diabeteszes vs. normoglikémiás)		
10 éves követés			3,8 éves követés		
Rizikó csökkentés	Véggpont	P érték	Rizikó csökkentés	Véggpont	P érték
12%	Bármilyen diabeteszes véggpont	0,029	73%	Nefropátia	0,01
25%	Microvaszkuláris véggpont	0,0099	55%	Retinopátia	0,04
16%	Myocardialis infarctus	0,052 (tendencia)	70%	Autonóm neuropátia	0,01

1. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-853.
 2. Steno type 2 diabetes study. *Lancet* 1999;353:617-620.

magas a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata (5. ábra)

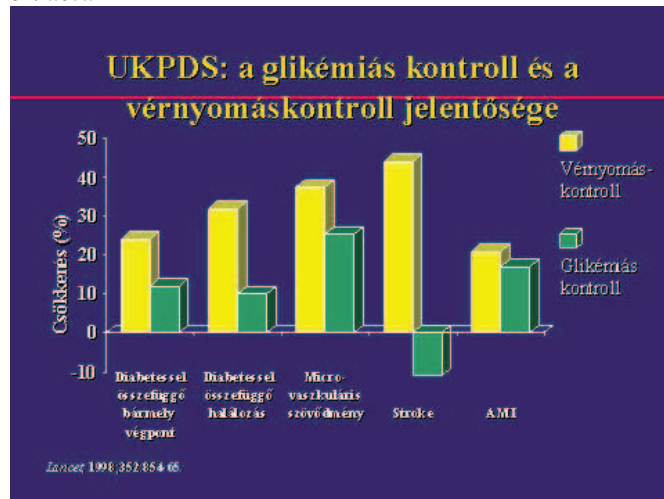
A magas kockázatra utalnak *Norhammer* adatai is. (*Lancet* 2002.) A szívizominfarctus miatt kezelt, korábban szénhidrát anyagcsere zavarról nem tudó betegekben csökkent cukortolerancia (IGT) 35 százalékban, míg 2-es típusú cukorbetegség 31 százalékban fordult elő. A T2DM-ben a nemek közötti különbség elvész, 10 éves betegségfennállás esetén a kardiovaszkuláris (CV) mortalitás férfiakban és nőkben megegyezik.

A 2-es típusú cukorbetegségben jelentős szerepe van a metabolikus szindrómának. Európában a tünetcsoport előfordulása mind nőkben, mind férfiakban a kor előrehaladtával növekszik. (6. ábra)

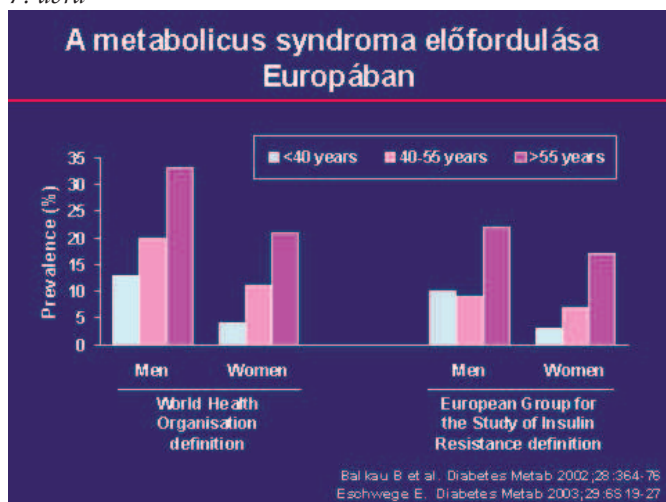
Metabolikus szindrómával társuló 2-es típusú cukorbetegségben a szövődmények kockázata kifejezetten emelkedik: a koronáriamegbetegedés relatív rizikója 17 százalékkal, a retinopátia diabetikáé 22 százalékkal, a perifériás neuropátiáé 20 szá-

zalékkal, az alsó végtagi obliteratív érbetegségeké és a mikroalbuminuriáé 10–10 százalékkal nő.

Az abdominális elhízás, amely a metabolikus szindróma egyik legjellemzőbb alkotóeleme, zsírsanyagcsere zavarral, hipertóniával és inzulinrezisztenciával a kardiovaszkuláris morbiditás független rizikófaktora. Ismert, hogy a szérumban a koleszterinszintjének 200 mg/dl fölé emelkedése a koronária eredetű szívbetegség (CHD) kiemelt jelentőségű rizikófaktora. A plazma koleszterinszintjének 10 százalékos csökkentése 15 százalékos kockázatcsökkenést jelent a CHD mortalitásában. Az UKPD tanulmány szerint diabeteszes mellitusban, férfiak és nők esetén egyaránt jelentős emelkedést mutat mind a totál koleszterin és az LDL-koleszterinszint, mind a trigliceridszint, szénhidrát-anyagcsere egészséges egyénnel összehasonlítva, míg a HDL-koleszterin szérumszintje cukorbetegben lényegesen alacsonyabb. *Sacks és munkatársai* a *N. Engl. J. Med.*-ben



7. ábra



1996-ban megjelentetett tanulmánya szerint a sztatinkezelés 5 év alatt a nem fatális miokardiális infarktus és a kardiovaszkuláris mortalitás relatív rizikóját 24 százalékkal csökkentette. Az UKPDS eredményei rávilágítottak arra, hogy a vérnyomáskontroll nagyobb jelentőséggel bír a glikémiás kontrollnál. (7. ábra) A szoros vérnyomáskontroll eléréséhez az esetek 30 százalékában többszörös gyógyszer kombináció alkalmazására van szükség.

Kezelés

A diabétesz mellitusz kardiovaszkuláris szövődményeinek megelőzésére és kezelésére sok összetevő szükséges:

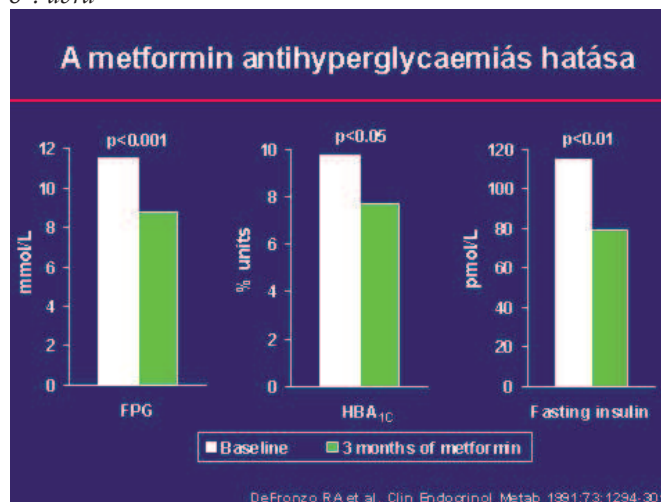
- a normálshoz közeli átlagos vércukorszintek biztosítása
- a társuló iszkémiás szívbetegség (ISZB) kezelése
- agresszív antihipertenzív terápia (130/80)
- erélyes koleszterin-, és trigliceridcsökkentés
- antitrombotikus kezelés
- szigorú dohányzási tilalom
- 50% szénhidrát tartalmú, állati eredetű zsírban szegény, egyénre szabott diéta bevezetése

Az antianginás, antiiszkémiás kezelés speciális szempontjai:

9. ábra

Szulfonilurea kezelés fennálló vaszkuláris szövődmény esetén			
ISZB	Arritmia hajlam	Perifériás érbetegség	Mikrovaszkuláris szövődmény
gliclazid	glibenclamid glimepirid	gliclazid	gliclazid

8. ábra



- trombocita aggregáció gátlás
- lipidcsökkentő szerek alkalmazása
- ACE-gátlók bevezetése (különösen mikroalbuminuria esetén)
- béta-blokkoló kezelés (károsan befolyásolják a vércukor-, és lipidszinteket, elfedhetik a hipoglikémia tüneteit, ugyanakkor egyértelműen csökkentik a mortalitást ebben a betegcsoportban is!)
- nitrátok alkalmazása az angina panaszok kezelésében
- Ca-antagonisták bevezetése angina és társuló hipertónia esetében
- trimetazidin: metabolikus hatása révén kiemelkedő szerepe van a koronáriabetegségben.

A szénhidrát anyagcsere egyensúly eléréséhez az egyénre szabott diéta mellett az orális antidiabetikus kezelés első lépcsője lehet a metformin bevezetése, mely 3 hónapos kezelés után mind az éhgyomri és posztprandiális vércukorszinteket, mind a HbA_{1c}-t, és az éhgyomri inzulinszintet szignifikáns módon csökkentette. (8. ábra) Szulfonilureával kombinálva a hatás kifejezettebb, mint monoterápiában. Újabbban a metformint primer kombinációban roziglitazonnal adva érhetünk el jelentős eredményeket mind

a vércukorszintek és HbA_{1c} mind az inzulinrezisztencia vonatkozásában. Metformin intolerancia esetén a glitazonokat szulfonilureával és acarbose-zal is kombinálhatjuk. A szulfonilurea kiválasztásánál fontos az eltérő tulajdonságok figyelembe vétele, a pankreatikus és extrapancreatikus hatások ismerete. (9. ábra)

Amennyiben az orális antidiabetikus kezeléssel nem érhető el a kívánt glikémiás kontroll, bedtime intermedier inzulin, illetve 24 órás hatású inzulin analóg bevezetése indokolt. Magas posztprandiális, de közel normál éhgyomri vércukorszintek esetén ultragyors hatású inzulin analógok alkalmazása a választandó kezelési stratégia. Újabbban rendelkezésünkre állnak az előkevert analógok is, stabil anyagcseréjű betegeink részére. Ha a helyesen megválasztott kezelési séma együtt jár az egyénre szabott diéta alkalmazásával, és ez párosul a rendszeresen ismétlődő betegoktatással, a fentebb említett összetett antihipertenzív, antilipémiás, antitrombotikus kezeléssel, figyelembe vesszük az antiiszkémiás kezelés speciális szempontjait, jó úton járunk a betegeinknél a szövődmények kialakulásának megelőzésében és a progresszió késleltetésében.