

45874

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
DEBRECENI BIZOTTSÁGÁNAK
KÖZLEMÉNYEI

A DIABÉTESZES MAKROANGIOPÁTIA

A DAB ENDOKRINOLÓGIAI MUNKABIZOTTSÁGA 1983. MÁJUS 27-ÉN
TARTOTT KERESZTAL-KONFERENCIÁJÁNAK ELŐADÁSAI

SZERKESZTETTE:

LAMPÉ LÁSZLÓ - OROSZ LÁSZLÓ

DEBRECEN, 1985

MTAK



0 00002 52117 6

848782

LEKTOR: DR. FEHÉR JÁNOS
egyetemi tanár

NYELVI LEKTOR: DR. JAKAB LÁSZLÓ
egyetemi docens

MAGYAR
TUDOMÁNYI AKADEMIA
KÖNYVTÁRA

Kiadja: a Debreceni Akadémiai Bizottság

Felelős kiadó: Bognár Rezső akadémikus,
a DAB elnöke

ISBN: 963 01 6728 X

Engedélyszám: 55387

Megjelent: 500 példányban

Készült: a PIREMON nyomdában, Debrecenben, 1985.évben.

BEVEZETÉS

A mai kerekasztal-konferencia témája két népbetegséget érint, az érlemeszesedést és a cukorbetegséget. Az arterioszklerózt, különösen annak kardiovaszkuláris megnyilvánulását az orvosi irodalomban gyakran így jellemzik: "killer one" - "az első számú gyilkos". Biztosan állíthatjuk, hogy a mai élet lüktető, rohanó, sőt nem ritkán törtető formája, a szórakozás, a táplálkozás idealistól messze eltérő volta jó talajt biztosít arra, hogy az első számú kaszás aratása korunkban bőséges legyen.

De nemcsak az arterioszklerózis okozta mortalitás nagy száma megdöbrentő, hanem az a sajnálatos jelenség is, hogy a kardiovaszkuláris halálozás gyakorisága eltolódott a fiatalabb korosztály felé. Egyre gyakrabban érinti a 40-55 éves népességet, s alkotóerejük teljében lévő embereket ragad magával, vagy tesz rokkanttá.

Nemcsak az érlemeszesedést, hanem a cukorbetegséget is a jóléttel gyakrabban együttjáró civilizációs betegségnek tartjuk. A diabéteszes populációban az arterioszklerózis fiatalabb életkorban és súlyosabb formában jelentkezik, mint a nem cukorbeteg népességben. Az USA-ban a National Commission on Diabetes jelentése szerint /1976/ a cukorbetegék közt kétszer gyakoribb a heveny isémiás szivbetegség, ötször több a végtagi gangréna, tizenhét-szer nagyobb a hajlam vesebetegség kialakulására és huszonöt-szer több a vakság, mint a nem diabéteszes

népességben. A diabéteszesek arterioszklerózis-frekvenciája általánosságban 2,5-szer magasabb, mint az átlag populációé. A cukorbeteg haláláért 75 %-ban makrovaszkuláris megbetegedés, főleg a kardiovaszkuláris folyamat tehető felelőssé. A mai tudományos ülésünkön elkerülhetetlenül érintjük az atherogenezis néhány kérdését, de külön hangot, nyomatékot kívánunk adni azoknak a jellegzetességeknek, amelyek a diabéteszesek atherogenezissel szemben megnyilvánuló nagyobb affinitásának magyarázatául szolgálnak.

A diabétesz etiológiájának heterogenitása ellenére a makrovaszkuláris komplikációk fokozott előfordulása nem korlátozódik egyetlen diabétesz típusra sem. Klinikailag igen kifejezett arterioszklerotikus léziók gyakran nincsenek kapcsolatban a cukorbetegség tartamával, súlyosságával, s jelen lehetnek enyhe diabétesszel rendelkezőkben, de néha megtalálható akár csak csökkent glukóz-tolerancia kíséretében is.

Az igen tisztelt hallgatóság és a referensek körében jelen vannak az elméleti szakemberek és a betegeket kezelő gyakorló orvosok. A kerekasztal anyagának összeállításakor az a cél vezetett bennünket, hogy elméleti ismeretanyag nyújtása mellett törekedjünk a gyakorlatot segítő korszerű eredmények ismertetésére is.

Dr. Orosz László

A DIABÉTESZES ARTERIOSZKLERÓZIS SEJTBIOLÓGIÁJA

Dr. Dénes Róbert

A kézirat a megadott határidőre nem érkezett meg.

HIPERLIPOPROTEINÉMIA ÉS ATEROGENEZIS CUKORBETEGSÉGBEN

Dr. Romics László

Számos tanulmány igazolta, hogy a makroangiopátia előfordulása diabetes mellitusban gyakoribb, mint az átlagos populációban /10, 12, 30/. Általánosságban az is bizonyítottnak tekinthető, hogy a hiperlipoproteinémia prevalenciája nagyobb diabéteszes betegekben, bár az mindenkor függ a cukorbetegség típusától és a diabéteszben található anyagcsere-állapottól. Jól beállított inzulin-dependens diabéteszben a hiperlipoproteinémia gyakorisága alig haladja meg az átlagos népességben talált arányt, viszont inzulinra nem érzékeny cukorbetegségben még viszonylagosan jó anyagcsere mellett is jelentősen nagyobb a hiperlipoproteinémia gyakorisága. A szénhidrát-anyagcserezavar esetén a hiperlipoproteinémia gyakorisága eléri a 40-70 %-ot is /5, 16, 23, 47, 53/. Minthogy a nem inzulin-pumpával kezelt cukorbetegnek jelentős többségének anyagcsere-állapota távol van a fiziológiástól, következményesen gyakori a zsiranyagcsere zavara is. Ez a tény - a nem diabéteszes betegek analógiájára - minden bizonnyal legalábbis részben felelőssé tehető a diabéteszben gyakrabban talált, fiatalabb korban nemek között különbséget nem tevő, és súlyosabb formában jelentkező makroangiopátiáért /15, 21, 39/.

A fentieket alátámasztja néhány évvel ezelőtt Karádi-val és Kocsissal végzett saját vizsgálatunk is. A Semmelweis Orvostudományi Egyetem III.sz.Belklinikáján 411 diabéteszes beteg adatait dolgoztuk fel, és azt találtuk, hogy a makroangiopátia előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt, ha a diabéteszhez hiperlipoproteinémia is társult /1.táblázat/.

A számokból az is látható, hogy a korináriák betegsége volt a leggyakoribb. Ezek az adatok lényegében meg egyeznek Bryfogle és Bradley /6/ által talált eredményekkel.

A diabéteszes hiperlipoproteinémia patomechanizmusát általában ismerjük, csak néhány vonatkozásban van még kérdőjel. A következőkben csak a fontosabb tényezőket említve vázlatosan áttekintjük a diabéteszes hiperlipoproteinémia patomechanizmusát. Az egyszerűség kedvéért a bonyolult lipoprotein-anyagcsere helyett csak a triglicerid- és koleszterin-metabolizmust tárgyaljuk.

Az inzulin-dependens diabétesz

Az inzulin hiánya miatt fokozott a zsírs sejtekből történő lipolízis, amely megnövekedett kínálatot jelent a májban történő triglicerid-szintézishez /36, 50/.

A lipoprotein lipáz /LPL/-enzimrendszer működéséhez normális mértékű inzulinhatásra van szükség. A hipoinzulinémia csökkenti a LPL-enzimrendszer működését, melynek következtében chylomikronok és a normális vagy akár fokozott mennyiségben termelődő very low density lipoprotein /VLDL/-molekulák katabolizmusa jelentősen lelassul. Exogén inzulinnal fokozni lehet az LPL aktivitását /5, 26, 28/.

A nem inzulin-dependens cukorbetegség

A II. típusu diabéteszben gyakran található hiperinzulinémiát /38, 45/ több szempontból is kedvezőtlennek kell itélni. A relatív vagy abszolút hiperinzulinémia fokozza a májban a triglicerid, ill. a VLDL-produkciót /4/. A fokozott triglicerid-szintézis mellett megnövekedett az apoprotein B képződés is. Valószínű, hogy az apoprotein B túlprodukció az elsődleges, amelyhez csak másodlagosan csatlakozik a fokozott triglicerid-szintézis /19/.

Mint a későbbiekben látni fogjuk, a hiperinzulinémia a szövetekben is - így az érfalban is - befolyásolja a lokális koleszterin-szintézist.

A hiperinzulinémia hátterében sokszor inzulin-rezisztencia áll, amelynek kialakulásában részt vesz a hiperlipoproteinémia is /27/. A csökkent inzulinhatás miatt - ugyanugy mint az I. típusu diabéteszben - fokozott lipolízis jön létre, a következményes hiperlipacidémia fokozott triglicerid-produkciót indukál /52/.

A csökkent inzulinhatás miatt a triglicerid-gazdag lipoproteinek katabolizmusa a diabétesz e típusában is lassabb, ha nem is olyan mértékben, mint abszolút inzulinhiányos fiatalkori cukorbetegségben /35/.

A hiperkoleszterinémia prevalenciája diabéteszben kisebb, mint a hipertrigliceridémiáé, de a diabéteszes beteg szérum-koleszterin szintje igen gyakran van a kóros határ közelében. Ennek jelentőségét támogatja a Framingham-féle epidemiológiai vizsgálatból származó egyik megfigyelés, amely szerint 30-49 éves férfiak kezelése során a 6,2 mmol/l fölötti szérum-koleszterinnel rendelkezők között négyszer gyakoribb volt az infarctus myocardiális összehasonlítva azokkal, akiknek koleszterin szintje kisebb volt, mint 4,8 mmol/l /17/.

A diabéteszben található fokozott koleszterin-szintézis patomechanizmusát nem ismerjük minden részletében /3/. Korábban azt találták, hogy a low density lipoprotein /LDL/-receptorok egy része nem működik inzulinhatás hiányában, így lassul az LDL katabolizmusa. Később ezt nem tudták igazolni /20/.

Nem tisztázott az sem, hogy van-e hatása az inzulinnak a koleszterin-szintézis ütemét meghatározó enzim - a HMG-CoA-reduktáz - aktivitására /45/.

A mérsékelt foku diabéteszes hiperkoleszterinémiáért az esetek többségében valószínűleg felelőssé tehető a fokozott mértékű VLDL-produkció, főleg ha az az apoprotein B szintézis következménye. A magas VLDL-szint ilyenkor "passive" növeli a szérum-koleszterin koncentrációját.

Az extrém foku diabéteszes hiperkoleszterinémia és/vagy hipertrigliceridémia esetén gyakori lehetőségként kell számbavenni a szénhidrát- és zsíryanycsere zavar együttes előfordulását.

Az is bizonyosnak látszik ma már, hogy a szérum-koleszterin és triglicerid szintjének ismerete elégtelen a lipid-anyagcsere zavar mélyebb megítéléséhez. Az aterogén LDL-koleszterin és az antiaterogén HDL-koleszterin szintje, ezek egymáshoz való viszonya, sőt ujabban egyes apoproteinek /B, AI, AII/ szintjének változása is összefüggést mutat az ateroszklerózissal /1,13,25/.

Az utóbbi mutatók ismerete a vaszkuláris betegségek iránti fogékonyság és a már meglévő érbetegség prognózisa szempontjából sokszorta értékesebb, mint a koleszterin és/vagy a triglicerid szintje a szérumban.

A fentiek figyelembe vételével - teljességre nem törekedve - vegyünk sorba néhány lipid-anyagcsere zavarral együttjáró jelenséget, amelyek ugyan különböző módon,

de hozzájárulnak a diabéteszben az ateroszklerózis létrejöttéhez.

Számos külföldi munkacsoport mellett Magyarországon Erdélyi és mtsai /11/ vizsgálták először a postprandiális lipémiát a cukorbetegségben. Néhány évvel ezelőtt Karádival mi is meghatároztuk diabéteszben a postprandiális lipémiát, és azt az előbbieken említett munkacsoportokkal összhangban jelentősen nagyobbak és időben elhúzódóbbnak találtuk /2.táblázat/.

Ezt követően összefüggést kerestünk a postprandiális lipémia és a post-heparin-lipoprotein-lipáz aktivitása /PHLA/ között. Kellően nem magyarázható módon semmiféle korrelációt nem tudtunk igazolni, a heparint akár bolus, akár infúzió, vagy 1 óra különbséggel ismételt bolus formájában adtuk. Ebből arra következtettünk, hogy az alimentáris lipémia meghatározása érzékenyebb módszere a chylomikronokat bontó katabolikus rendszer vizsgálatának, mint a PHLA meghatározása. Ezt a véleményt támogatja még az is, hogy az intravénás lipidterhelés során is lassult a chylomikronként viselkedő lipidrészecskék időegység alatt történő eltűnése a keringésből /34/.

Fentieknek azért van jelentőségük, mert a chylomikronok fokozatos katabolizmusa során keletkező maradék molekulák /"remnant"/ kimutathatók az intimális plakkokban, tehát részt vesznek az ateroszklerózis kifejlődésében /54/.

Az elmúlt évtizedben vált ismertté, hogy a HDL-koleszterin-szint negatív, az LDL-koleszterin-szint pozitív összefüggést mutat az isémiás kardiovaszkuláris megbetegedésekkel. Fiatal, inzulin-dependens, jó anyagcseré-állapotban lévő cukorbeteg HDL-koleszterin-szintje általában normális, míg a kellően nem kezelt cukorbeteg HDL-koleszterin koncentrációja kisebb, különösen vo-

natkozik ez a diétával és az orális antidiabetikumokkal kezelt betegekre /2,7,18,24/. Egyesek negatív összefüggést találtak a HDL-koleszterin-szint és az anyagcsere-egyensúlyt jól tükröző HbA_{1C} -arány között is /7/.

Mi 25 rosszul beállított cukorbeteg szérumlipid- és lipoprotein-lipidszintjét határoztuk meg anyagcsere állapotuk rendezése előtt és után. A betegek a kezelés időtartama alatt a diétás előírások betartása mellett a korábbinál átlagosan 11 E-gel több inzulint kaptak. A szignifikánsan alacsonyabb HDL-koleszterin-szint 15 ± 6 napig tartó kezelés után értékelhetően nőtt, miközben a triglicerid-szint /a nagy szórás miatt matematikailag ugyan nem szignifikáns módon/ csökkent /42/ /3.táblázat/.

Tehát a diabéteszes betegek többségének HDL-koleszterin szintje alacsonyabb, LDL-koleszterin szintje magasabb, így az aterogenezist előmozdító körülmények esetleg hosszú éveken, évtizeden át megmaradnak.

Az inzulinhatás növelésével a fenti eltérést az esetek többségében rendezni lehet. A közel fiziológiás mértékűvé tett inzulinhatás normalizálja az LPL aktivitását, amely hasítva a trigliceridben gazdag lipoproteineket - itt nem részletezendő módon - növeli a HDL-koleszterin szintjét /9/.

Nemcsak diabéteszben, hanem - amint azt Orosz és mtsai /28/ igazolták - koszorúér-elmeszesedésben szenvedő betegekben a csökkent LPL aktivitását is javítani lehetett exogén inzulinnal. Egyébként az inzulin kulcsszerépére utal, hogy a sok inzulint kapó, gyakran hipoglikémiás betegek HDL-koleszterin-szintjét /és a többi lipidmutatót is/ normálisnak találtuk /42/.

II.típusu diabéteszben a csökkent inzulinhatás mellett a plazmában mért inzulin koncentráció gyakran jelentősen meghaladja a fiziológiás szintet. Ezen látszó-

lagos ellentmondás háttérében több szinten fennálló inzulin-rezisztencia van, amelynek kialakulásához - Lászlóval és Karádival - végzett vizsgálataink /22/ szerint - a hiperlipoproteinémia is hozzájárult. Intravénásan adott 0,1 E/kg inzulin vércukorcsökkentő hatásának mértékét vizsgáltuk kontroll egyedekben és hiperlipoproteinémiás betegekben. Azt találtuk, hogy hiperlipoproteinémiás betegekben a vércukor csökkenésének mértéke szignifikánsan kisebb, mint az egészségesekben, és hogy negatív korreláció van az i.v. adott inzulinra bekövetkező vércukorcsökkenés rátája és a szérum-triglicerid, koleszterin, VLDL-triglicerid-szint között /22/ /4., 5.táblázat/. Tehát a hipertrigliceridémia és a hiperkoleszterinémia inzulinrezisztenciát okoz, amely fokozott inzulinsekreációt indukál. A következményes hiperinzulinémia pedig fokozza mind a zsírszövetekben, mind a májban a triglicerid-szintézist, a kóros elhízást és a vérben hipertrigliceridémiát okoz. A kör itt be is zárul.

Fentiekén kívül elsősorban Stout és munkacsoportja /49/ más szempontból is jelentősnek tartja a hiperinzulinémiát az aterogenezisben. Ugy tűnik, hogy a magas inzulinszint elősegíti a simaizom-sejtek proliferációját /48/, amely mai ismereteink szerint az ateroszklerózis kialakulásának egyik legfontosabb mozzanata /43/. A hiperinzulinémiának másik kedvezőtlen hatása még az, hogy nemcsak a májban, hanem az erek falában is fokozza helyileg a lipogenezist /8/. Orosz és mtsai /29/ ezt állatkísérletben is bizonyítani tudták. Patkányok egy csoportjának i.v. adtak ^{14}C -glukózt, a másiknak ^{14}C -glukózt+inzulint. Az állatok aortájából kivonták a lipideket, és megmérték radioaktivitásukat. Az inzulinnal együtt adott glukózból szignifikánsan több lipid képződött helyileg az érfalban /6.táblázat/.

Ha elfogadjuk - akár csak részben - a hiperinzulinémia jelentőségét az aterogenezisben, akkor törekednünk kellene annak kivédésére. A II. típusu diabéteszes betegek legalább egyharmadában, a nem diabéteszes hipertrigliceridémiás betegek mintegy 35 %-ában is /40/ hiperinzulinémia mutatható ki. A felszívódás és a szakaszos táplálkozás okozta egyenetlenség miatt gyakran még az inzulinnal kezelt betegekben is hiperinzulinémia alakulhat ki.

Ha a hiperinzulinémia valóban rizikótényező - ez human in vivo vizsgálatban még nem egészen bizonyított - gyakoriságánál fogva jelentős magyarázatként szolgálhatna az ateroszklerózis nagyobb prevalenciájára diabéteszes betegekben.

Mai ismereteink szerint az aterogenezis első megnyilvánulásai közé tartozik az endothelium sérülése és permeabilitásának fokozódása /43/. Ezeket többek között az LDL, a chylomikron és a VLDL "remnant" molekulák is okozhatják. Igazoltnak tekinthetjük, hogy diabéteszben fokozott a kapillárisok átteresztő képessége macromolekulák számára /51/. Erre utalnak egyébként Smith /47/ és Hoff /14/ eredményei, akik ateroszkleotikus érfalban a plazmából származó makromolekulákat mutattak ki.

Parving és mtsai /31,32/ 125-J-dal jelzett albumint és 51-Cr-mal jelzett IgG-t adtak i.v., és az eltűnés rátájából az érfal permeabilitására következtettek. Fiaalkori diabéteszben az eltűnés sebessége fokozott, de ez javítható volt inzulinkezeléssel /33/.

Parving és mtsai módszerét alkalmazva /32/ - még nem befejezett vizsgálatainkban - fokozott permeabilitásra utaló eltűnési rátát találtunk a II. típusu diabéteszben és a hiperlipoproteinémiában is /16/a/, /7.táblázat/. Az utóbbiakkal kapcsolatban megjegyezzük, hogy a hiper-

lipoproteinémiás betegeknek diabéteszük nem volt, tehát úgy tűnik, hogy a hiperlipoproteinémia önmagában is fokozza az endothelium áteresztő képességét.

Két kérdés azonban nyitva maradt: a/ minthogy hiperlipoproteinémia nélküli diabéteszben is fokozott a permeabilitás, kérdés, hogy a hiperlipoproteinémia és a diabétesz okozta permeabilitás fokozódása addicionálódik-e? b/ Az érpálya melyik szakaszán történik a makromolekulák kilépése?

Az első kérdésre adandó válasz további vizsgálatokat igényel. Az utóbbival kapcsolatban meg kívánjuk jegyezni, hogy korábbi megfigyeléseink alapján úgy véljük, hogy a permeabilitás fokozódása elsősorban a kapillárisok területén történik. Nem diabéteszes hiperlipoproteinémiás betegekben fluoreszcen angiográfiával vizsgáltuk a retina érrendszerét, és a betegek közel 50 %-ában mikroangiopátia korai jeleit tudtuk kimutatni /41/. Tehát a hiperlipoproteinémia - ha nem is alapvető ok - de valószínűleg egyike azoknak a tényezőknek, amelyek a mikroangiopátia kialakulásához vezethetnek. A makroangiopátia keletkezésének szempontjából ez azért lehet fontos, mert a vasa vasorumok károsodása helyén hipoxiás területek alakulhatnak ki, és így kedvező feltételek jönnek létre az aterogenezis keletkezéséhez /49/.

Teljességre nem törekedve soroltunk fel néhány tényezőt, amelyek elősegíthetik a makroangiopátia kialakulását részben vagy egészében a zsiranyagcsere zavarán keresztül.

Más fejezet foglalkozik a prostanoidok jelentőségével. Nem tárgyaljuk még az aterogenezisben alapvető szerepet játszó trombocita-funkció zavarait elsősorban azért, mert a közelmúltban kitűnő összefoglaló jelent meg e témában Rák tollából /37/.

Csupán annyit jegyeznénk meg, hogy mind a prostanoid-anyagcsere, mind a trombocita-funkció zavarai több vonatkozásban összefüggést mutatnak a zsiranyagcsere zavarával.

Összefoglalás

A szerző áttekinti részben irodalmi, részben saját vizsgálati eredményei alapján azon tényezők egy részét, amelyeknek a hiperlipoproteinémia révén jelentőségük lehet a diabéteszes makroangiopátia kialakulásában. Részletebben foglalkozik a postprandiális lipémiával, a hiperinzulinémia okozta szöveti lipid-szintézissel, az inzulin-rezisztenciával, annak okával és jelentőségével, valamint az érfal átteresztőképességének a hiperlipoproteinémia által okozott változásával.

	Coronaria- sclerosis	Arteriosclerosis obliterans	Cerebro- sclerosis
Serum cholesterin			
6,5 mmol/l	49 %	11,4 %	9,5 %
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
6,5 mmol/l	62 %	21,2 %	19,1 %
Serum triglicerid			
2,5 mmol/l	50,9 %	11,3 %	12,3 %
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
2,5 mmol/l	60,2 %	20,9 %	15,9 %

1. táblázat: Makroangiopátia előfordulásának aránya normolipoproteinémiás és hiperlipoproteinémiás diabéteszes betegeken
/n = 411/

A beadott aktivitás %-a az

Csoport	5.	6. órán	8.	p
Kontroll n = 17	$1,97 \pm 0,18$	$1,80 \pm 0,21$	$1,4 \pm 0,25$	$< 0,01$
Diabetes n = 16	$11,4 \pm 1,6$	$11,6 \pm 2,8$	$10,1 \pm 2,1$	

2. táblázat: A lipoproteinek aktivitásának változása kontroll egyedekben és diabéteszes betegekben 131-J-trioleín per os terhelés után $\bar{X} \pm \text{SEM}$

éhgymri vércukor	16,5 ± 7,10 ^x	10,3 ± 3,20	< 0,01
Napi cukorürítés ^{xx}	75 ± 47	30 ± 12	< 0,05
Serum cholesterin	5,76 ± 1,60	5,60 ± 1,71	nem szign.
LDL-cholesterin	3,34 ± 1,40	3,26 ± 1,72	nem szign.
VLDL-cholesterin	1,55 ± 0,63	1,42 ± 0,50	nem szign.
HDL-cholesterin	0,89 ± 0,36	1,15 ± 0,28	< 0,05
Serum triglycerid	4,62 ± 4,51	3,23 ± 2,46	nem szign.
VLDL-triglycerid	2,84 ± 2,76	2,11 ± 1,89	nem szign.
LDL+HDL-triglycerid	1,75 ± 1,52	1,47 ± 1,64	nem szign.

3. táblázat: Vércukorszint, napi cukorürítés, szérúm és lipoproteín frakciók
cholesterin és triglycerid koncentrációja diabéteszes betegekben
/n = 25/ a szénhidrátanyagcsere javítása előtt és után / $\bar{x}$ ± SD/.

x = mmol/l

xx = g/24 óra

	Kontroll n=12	Diabetes n=18	Hyperlipopro- teinaemia n=14
A vércukor csökke- nésének mértéke	63,1 $\pm$ 4,23	35 $\pm$ 4,17	51,4 $\pm$ 2,57

4.táblázat: A vércukorszint csökkenésének mértéke 0,1 E/kg inzulin i.v.adása után.

/Az inzulin adása utáni 30 percben mért vércukorértékekből regressziós egyenes szerkesztettünk. Ennek a vízszintessel bezárt szögét határoztuk meg, amelyből a csökkenés %-os aránya kiszámítható./

	Kontroll n=12	Diabetes n=18	Hyperlipopro- teinaemia n=14
Életkor	NS	r=-0,50 p<0,05	NS
Testsúly index	NS	NS	r=-0,70 p<0,02
Serum triglycerid	NS	NS	r=-0,83 p<0,01
VLDL- triglycerid	r=-0,59 p<0,05	r=-0,59 p<0,05	r=-0,82 p<0,01
Serum cholesterin	NS	NS	r=-0,60 p<0,05

NS: nem significans

5.táblázat: A 0,1 E/kg inzulin i.v. adása utáni vércukorcsökkenés mértékének összefüggése az életkorról, testsúly-indexszel és a mért lipidszintekkel.

Patkány aorta lipidtartalmának radio-
aktivitása /Cpm/mg/

^{14}C -glukóz $0,1140 \pm 0,0179$

n = 5

^{14}C -glukóz +
inzulin $0,1906 \pm 0,0249$

n = 5

6. táblázat: A patkány aorta lipidtartalmának radioakti-
vitása $10 \mu\text{Ci}/100 \text{ g } ^{14}\text{C}$ -glukóz és ^{14}C -glukóz
+ $20000 \text{ U}/100 \text{ g}$ inzulin i.v. adása után 1
órával.

	Kontroll /n = 8/	Diabetes /n = 9/	Hiperlipoproteinaemia /n = 17/
125-J-human szérumalbumin	$6,2 \pm 1,78$	$8,5 \pm 2,39^x$	$9,89 \pm 0,90^x$
51-Cr gamma- globulin	$5 \pm 0,7$	$7,4 \pm 1,4^x$	$8,7 \pm 1,13^x$

x: kontrollhoz viszonyítva szignifikáns /p 0,05/

7. táblázat: Időegység alatt az extravaszkuláris
térbe jutott i.v. adott 125-J-human
szérumalbumin és 51-Cr gamma globulin
/ % h^{-1} /

1. Avogaro, P. és mtsai: Lancet 1, 901 /1979/
2. Bar-On, H., Landau, B., Berry, E.: Lancet 1, 761 /1977/
3. Bennion, L.J., Grundy, S.M.: N.Engl.J.Med. 296, 1365 /1977/
4. Bierman, E.L.: Isr.J.Med.sci. 8, 303 /1972/
5. Brunzell, J.D., Bierman, E.L.: Metabolism, 27, 1109 /1978/
6. Bryfogle, I.W., Bradley, R.F.: Diabetes 6, 155 /1957/
7. Calvert, G.D. és mtsai: Lancet 2, 66 /1978/
8. Cruz, A.B. és mtsai: Circ.Res. 9, 39 /1961/
9. Eisenberg, S.: Klin.Wschr. 61, 119 /1983/
10. Epstein, F.H.: Circulation 36, 609 /1967/
11. Erdélyi és mtsai: Orv.Hetil. 111, 968 /1970/
12. Garzia, M.J. és mtsai: Diabetes 23, 105 /1974/
13. Goldstein, J.L., Brown, M.S.: In Carlson, L.A., Pernow, B.: Metabolic factors in ischaemic cardiovascular disease. Raven Press, New York 1983, 17.old.
14. Hoff, H.F. és mtsai: Lab.Invest. 38, 560 /1978/
15. Jarret, R.J., Keen, H.: In Keen, H., Jarret, R.J.: Complications of diabetes. Edward Arnold Publ.Ltd. London, 1975. 179. old.
16. Jarret, R.J.: Clin.Endocrinol.Metab. 6, 389 /1977/
- 16/a Karádi, I., Szilvási, I., Romics, L.: Untersuchung der Gefäß permeabilität bei Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie.
Wiener med. Wschr. 131, /suppl.67/ 12 /1981/
17. Kannel, W.B. és mtsai: Ann.Intern.Med. 74, 1 /1971/
18. Kennedy, A.L. és mtsai: Brit.Med.J. 2, 1191 /1978/
19. Kissebah, A.H. és mtsai: Diabetes 31, 217 /1982/
20. Kraemer, F.B. és mtsai: Diabetologia 23, 28 /1982/
21. Królewsky, A.S. és mtsai: Diabetologia 13, 345 /1977/

22. László, A., Karádi, I., Romics, L.: Inzulinérzékenység vizsgálata hyperlipoproteinaemiás betegeken.
Magy.Belorv.Arch. XVII, 113 /1980/ suppl.
23. Lewis, B. és mtsai: Europ.J.Clin.Invest. 2, 445 /1972/
24. Lopes-Virella, M.F., Stone, P.G., Calwell, J.A.:
Diabetologia 13, 285 /1977/
25. Miller, C.J., Miller, N.E.: Lancet 1, 16 /1975/
26. Nikkilä, E.A., Huttunen, J.K., Ehnholm, C.: Diabetes
26, 11 /1977/
27. Olefsky, J., Reaven, G.M., Farquhar, J.W.: J.Clin.Invest.
53, 64 /1974/
28. Orosz, L. és mtsai: Atherosclerosis 18, 265 /1973/
29. Orosz, L., Stüttzel, M., Romics, L.: 6th Internat.Symp.
Atheroscler. No.693, Berlin, 1983. /Abstract/
30. Ostrander, L.D. és mtsai: Ann.Inter.Med. 62, 1188
/1965/
31. Parving, H.H., Rossing, N.: Scand.J.Clin.Invest. 32,
239 /1973/
32. Parving, H.H., Gyntelberg, F.: Circ.Res. 32, 643
/1973/
33. Parving, H.H., Rossing, N., Sander, E.: Scand.J.Clin.
Invest. 35, 59 /1975/
34. Peja, M., Karsay, L., Madácsy, L.: Magyar Diab.Társ.
V.Kongr. 11.old. 1980. Szekszárd /előadáskivonat/
35. Pykälistö, O.J., Smith, P.H., Brunzell, J.D.: J.Clin.
Invest. 56, 1108 /1975/
36. Raderecht, H.J.: Pathobiochemie des Lipidstoffwechsels.
VEB Verlag, Berlin, 1977. 33.old.
37. Rák K.: Orv.Hetil. 123, 2699 /1982/
38. Reaven, G.M., Olefsky, J., Farquhar, J.W.: Lancet 1,
1247 /1972/
39. Robertson, W.B., Strong, J.P.: Lab.Invest. 18, 538
/1968/

40. Romics, L. és mtsai: Acta Med.Acad.Sci.Hung. 33,
225 /1976/
41. Romics, L., Brooser, G.: Acta Med.Acad.Sci.Hung. 34,
147 /1977/
42. Romics, L. és mtsai: Orv.Hetil. 121, 3113 /1980/
43. Ross, R., Glomset, J.A.: N.Engl.J.Med. 295, 369 /1976/
44. Saudek, C.D., Eder, H.A.: Am.J.Med. 66, 843 /1979/
45. Savage, P.J. és mtsai: Diabetes 24, 363 /1975/
46. Simpson, R.W. és mtsai: Diabetologia 16, 101 /1979/
47. Smith, E.B., Slater, R.: Atherosclerosis 11, 417 /1970/
48. Stout, R.W., Bierman, E.L., Ross, R.: Circ.Res. 36,
319 /1975/
49. Stout, R.W.: Diabetologia 16, 141 /1979/
50. Topping, P.L., Mayes, P.A.: Biochem.J. 126, 2195 /1972/
51. Trap Jensen, J.: Acta diab.lat. 8, suppl.1, 192 /1971/
52. Weiland, D., Mondon, C.E., Reaven, G.M.: Diabetologia
18, 335 /1980/
53. Wilson, D.E., és mtsai: J.Chronic.Dis. 23, 501 /1970/
54. Zilversmit, D.B.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 275, 138 /1976/

AZ ÉRELMESZESEDÉS NÉHÁNY RIZIKÓFAKTORÁNAK SZEREPE
A DIABÉTESZES MAKROANGIOPÁTIA KIALAKULÁSÁBAN

Dr.Orosz László

A cukorbetegeknek az aterogenezissel kapcsolatos veszélyeztetettsége jelentősen nagyobb, mint az átlag népességé, mert az egyes rizikófaktorok érvényesülése mellett három patogenetikai tényező súlyosbitja a folyamatot:

1/ mikroangiopátia, 2/ a hiperglikémia direkt és indirekt hatásai, 3/ a cukorbetegség megváltozott metabolikus és biokémiai státuszát kísérő hormonális eltérések. Az egyes rizikófaktorok /hiperlipémia, hipertónia, hipercoagulabilitás, obesitas/ frekvenciájának előfordulása és gyakori kombinálódása a veszélyeztetettséget még tovább növeli.

Referátumomban foglalkozni fogok a hipertóniával, a dohányzással, a fizikai aktivitás hiányával, a személyiségtípus és a stressz-szituáció kapcsolatával, mint rizikótényezőkkel. Néhány rizikófaktor jelentőségét a kerekasztal-konferencia más előadói ismertetik.

A hipertónia

A legtöbb belgyógyásznak az az impressziója, hogy a hipertónia gyakrabban fordul elő a cukorbetegekben, de bizonytalanság is található ebben a vonatkozásban /22, 42/. A bizonytalanságot okozó tényezők közé tartozik az

obesitas, a kor és a nem szempontjából megfelelő kontroll hiánya és a hipertónia kritériumának különböző definíciói. Ha a nefropátiás betegeket kizárjuk az értékelésből, akkor egy-egy betegcsoportban a hipertónia gyakoribb előfordulását mutatják /3, 5, 14/, míg más csoportban nem /10/.

Nem szelektált, de reprezentatív diabéteszes népesség 20 %-a hipertóniás volt, s ez az arány 50 év feletti betegek esetében 40 %-ra nőtt /5/. 50 év alatti cukorbeteg nők és férfiak között nem volt különbség a hipertónia előfordulását illetően, de 50 éves életkor fölött növekedett a hipertóniás nők aránya /2,6:1/.

Megfigyelték, hogy a diabéteszes nők szisztolés vérnyomása magasabb a kor és nem tekintetében megfelelő kontrollokhoz viszonyítva /25/.

Christlieb /7/ véleménye szerint kétszer gyakoribb a hipertónia előfordulása diabéteszesekben. Goodkin /14/ 20 éves vizsgálat során magasabb halálozási arányt talált hipertóniás cukorbetegekben, mint a szintén hipertóniában szenvedő, de nem diabéteszes egyének között. Ez az adat amellettszól, hogy a cukorbetegség egyidejű jelenléte rontja a hipertóniás beteg életkilátását /19/.

A Framingham-tanulmány eredményei arra utalnak, hogy hipertónia és diabétesz együttes előfordulása ugyanazon betegen fokozza a kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás előfordulását, viszonyítva csak az egyik betegség /vagy a hipertónia vagy a diabétesz/ által előidézett rizikóhatáshoz. A diabétesz mikrovaskuláris komplikációi, a nefropátia és a retinopátia is fokozottabban jelentkeznek, ha a cukorbeteg hipertóniás.

A Joslin-klinikán 1000 hipertóniás I. típusu cukorbeteg tartottak megfigyelés alatt 1939 és 1980 között /8/ A hipertónia kritériumának a 165/90 Hgmm vérnyomásnál ma-

gasabb értéket tartották. Minden korcsoportban a cukorbetegség időtartamával - 0-10 évig ill. 15-25 évig csoportosítva - nőtt a hipertónia gyakorisága és nők, valamint idősebb férfiak között kétszer gyakoribb volt, mint az összehasonlított csoportban. A beteganyag homogén, mert csak olyan inzulin-dependens betegeket vettek be a csoportba, akiknek betegsége 21 éves életkor alatt kezdődött, és a Joslin-klinikán jelentkeztek 1939-ben a betegség megjelenését követő egy éven belül. A betegeket figyelemmel kísérték halálukig vagy az 1980-as évek végéig, az értékelés kezdetének időpontjáig. A betegek 90 %-a túlélte a betegség megjelenését követő 20. évet, 77 %-a a 30. évet és 46 %-a a 40. évet. A halálozás 48 %-a koronária-betegség és 31 %-a vesebetegség következtében jött létre. A vesebetegek többsége koronáriszklérózisban is szenvedett. Hipertónia észlelhető volt minden vese- és koszorúér-betegségben meghalt egyénben, kivéve három koronária-halált. Ritkán észleltek hipertóniát a túlélőkön. Meglepő, de sem a dohányzás, sem a hiperlipémia nem befolyásolta szignifikánsan a hipertóniás cukorbeteg letalitását.

Mivel a hipertónia gyakoribb cukorbetegségben, és a magasvérnyomás jelentős rizikófaktor a vaszkuláris betegség keletkezésében, szinte magától értetődő kérdésként adódik, vajon milyen kedvező hatás várható az antihipertenzív kezeléstől. Ilyen irányú vizsgálatokat csak nem diabéteszes hipertóniásokon végeztek, ezért csupán ezek eredményére lehet támaszkodni a kérdés megválaszolásakor /20,40,41/. A 90 Hgmm-nél magasabb diasztolés vérnyomás normalizálása csökkenti a hipertónia vaszkuláris komplikációinak keletkezését és az elhalálozás. Ezen eredmény alapján hasonló hatás várható diabéteszes betegek hipertóniájának kezelésétől is, sőt mivel a normá-

lisnál magasabb vérnyomás a morbiditás és a mortalitás fokozódásával jár diabéteszben, ez azt sugallja, hogy a hipertóniás cukorbetegnek vérnyomásának normalizálása még inkább sürgető teendő.

A cukorbeteg hipertóniások kezelése több ismeretet és tapasztalatot igényel a kezelőorvostól, mert az alapbetegséggel együtt járó komplikációk, mint koronáriszklerózis, kardiomiopátia, cerebrális arteriosclerosis, nefropátia, neuropátia, ortosztatisztikus hipotenzió, szexuális impotencia gyakoribbak, és ezen szövődmények tünetei fokozódhatnak az antihipertóniás gyógyszerek nem megfelelő alkalmazásával. A hipertónia esetenkénti patofiziológiájának ismerete és az ennek leginkább megfelelő gyógyszer vagy gyógyszerkombináció kiválasztása, szem előtt tartva a diabétesz szövődményeit és a gyógyszer mellékhatásait is, hozhat sikert a cukorbetegnek magas vérnyomásának kezelésében.

A dohányzás

A dohányzás kifejezett szerepe az arterioszklerózis patogenezisében megalapozott tény /1,38/. Friedman és mtsai /13/ szerint a dohányzóknak a nem dohányzókhöz viszonyított nem korrigált mortalitási rátája koronáriabetegségben 4,7. A Framingham-vizsgálat /15/, valamint Bain és mtsai /1/ adatai arra mutatnak rá, hogy a napi 40 cigarettánál többet dohányzók felére csökkenthetik koronária-halálozásuk kockázatát, ha igényüket 20-40 közötti cigaretta mennyiségre redukálják, illetve még tovább mérsékelhetik a rizikót, amennyiben a napi cigaretta számát 20 alá csökkentik.

Noha a dohányzás kardiovaszkuláris hatásainak egy részét a nikotin okozza, a dohányzás fő káros hatása feltehetőleg a karboxyhemoglobin fokozott koncentrációjában

és a következményes szöveti hipoxiában rejlik. A karboxyhemoglobinről kimutatták, hogy károsítja a lipoprotein anyagcsere különböző termékeinek lebomlását a májban /39/ amelyek felhalmozódva a III. típusu hiperlipoproteinémiát utánozzák; ez egy olyan lipidanyagcsere-zavar, amelynek a kapcsolatát az aterogenezissel ismerjük /11/.

Egyéb járulékos mechanizmusok is felelőssé tehetők a dohányzás aterogén hatásáért, így a fokozott endoteliális permeabilitás, melyet a szénmonoxid által létrehozott hipoxia idéz elő, a növekedett lipid-felvétel és a vérlemezkék hiperadhezivitása /37/. A hipoxiának az emberi artéria sima izomsejtjeinek proliferációjára kifejtett serkentő hatását szövettenyészetben kimutatták /2/.

Az aterogenezis szempontjából előnytelen változásnak kell tekintenünk a dohányzás hatására létrejövő HDL-koleszterinszint csökkenését /32/.

Az aterogenezis folyamatában fontos jelentőséget tulajdonítunk a vérlemezkék fokozott adhezív és aggregációs készségének, mely az endotelsérülést követően elindítója a mikrotrombus keletkezésének és a simaizom proliferációjának. Szignifikáns korrelációt találtak a vérlemezkék aggregációs készsége és a vér nikotin-koncentrációja között, de nem észleltek összefüggést a karboxyhemoglobin-szinttel /33/.

A cukorbetegség anyagcsere-zavarával együtt járhat az oxyhemoglobin disszociációs görbéjének balra tolódása, a vörösvértestek 2-3 dihidrofoszfát tartalmának csökkenése, s ezáltal kisebb O_2 leadó képessége, valamint a glikozilált hemoglobin emelkedett koncentrációja /6,9/. A dohányzás fokozza az egyéb tényezők által produkált hipoxiát, és így gyorsíthatja a cukorbetegség érelmeszesedésének kialakulását.

A fizikai aktivitás

Morris és mtsai /28/ anyagában 16182 isémiás szívbetegeknél szenvedő brit köztisztviselő férfiak 11 %-a fejtett ki intenzív fizikai aktivitást, szemben a kontrollcsoport 26 %-ával. Becslésük szerint az intenzív fizikai tevékenységet végző egyének koronária-betegségének relatív kockázata csak egyharmada a fizikai aktivitást nem folytatókéknak. A férfiak dohányzási szokása azonos volt a két csoportban.

Az intenzív fizikai aktivitásnak hasonló, kifejezett védő hatása volt észlelhető egy amerikai kikötőmunkásokat érintő hosszú távú prospektív tanulmányban /31/. A korra korrigált koronária-halálozási ráta a magas fizikai aktivitású kategóriában körülbelül a fele volt a közepes és alacsony fizikai aktivitású csoportéhoz viszonyítva.

Brunner és mtsai /4/ több ezer, 40-60 év közötti izraeli kollektív közösségben azonos környezeti feltételek mellett élő nő és férfi vizsgálata során a fizikai aktivitás kifejezett védőhatását tudták kimutatni az isémiás szívbetegeknél primer és szekunder megelőzésében.

Kimutatták a HDL-koleszterin emelkedését fizikai tevékenység hatására /13,17/, ami feltehetőleg a lipoproteinlipáz aktivitásának fokozódása következtében jött létre. Ez a hatás a zsírszövetben és a vázizomban megy végbe a trigliceridben gazdag lipoprotein gyors turnover-rét eredményezve /21, 26, 30/.

Felnőttkori diabéteszeseken végzett fizikai kondicionálási vizsgálatok eredményeként a plazma lipidszintjének és a glukóztoleranciának a javulását észlelték, valamint az endogén-inzulinnal szemben megnyilvánuló szenzitivitás-fokozódását /27,35,36/.

A miokardiális infarktust követően a fizikai tréning hatására csökkent a trombociták spontán aggregációja /39/.

A stressz és a személyiség

Az utóbbi időben figyelmet szentelnek a kutatók a stressz, a viselkedési mód és az aterogenezis közti kapcsolatnak. Ujra vizsgálták azokat a bizonyítékokat, amelyek a pszichológiai aberráció fontos szerepét hangsúlyozzák az arterioszklerózis kifejlődésében /34/.

Gutstein és mtsai /16/ az emberi atheromához morfológiailag hasonló lézió kifejlődését idézték elő az oldalsó hipotalamusz-régió tartós elektromos stimulációjával anélkül, hogy a lipidképpen és vérnyomásban bármilyen változást észleltek volna. Ilyen megfigyelésekre támaszkodva egyes szerzők más rizikófaktorokkal kapcsolatos szkepticismusuknak adtak hangot.

Roseman /34/ azon a véleményen van, hogy az érlelmesedés egyes rizikófaktorai az arterioszklerózis előfordulási gyakoriságát, súlyosságát, s következményeit tekintve sokkal baljósabbak az "A" típusu személyiségű egyéneknél, mint a "B" típusuakban. Az "A" típusu személyiségek fokozott agresszivitással, versengési ellenségeskedéssel, állandó sürgetési kényszerérzéssel jellemezhetők. Ezzel ellentétben a "B" viselkedési módban hiányoznak ezek a vonások. Patofiziológiai szempontból lényeges, hogy az "A" típusu egyéniségek fokozott katekolamin-válasszal reagálnak különböző stimulusokra /12/.

A viselkedési típusnak mint járulékos rizikófaktornak a fontosságát túlságosan hangsúlyozni a diabéteszes anyagcsere-zavar talaján létrejövő aterogenezisben nem szükséges. A személyiségi típusok részletes vizsgálatával foglalkozó szűrés a Joslin-klinikán lényeges különbséget fedezett fel azok között a hosszú ideje diabéteszsel kezelt betegek között, akik vaszkuláris komplikációkban szenvedtek, illetve akik ezektől mentesek voltak /29/.

Ezek a megfigyelések rámutatnak a személyiség korai

vizsgálatának szükségességére és szükségessé teszik a megfelelő preventív terápiát olyan cukorbeteg esetében, akik sérülékenyebbek a stressz-szituációk hatására /18/.

Összességében azt mondhatjuk, hogy a hipertónia kezelése, a dohányzás mellőzése, rendszeres fizikai igénybevetel szorgalmazása és a stressz-szituációk elkerülése az arterioszklerózis kialakulásának mérsékelése és késleltetése szempontjából a cukorbetegségben hatványozottan fontos.

1. Bain,C. és mtsai: Lancet 1, 1087 /1978/
2. Bierman,E.L., Albers,J.J.: Ann.Ny.Acad.Sci. 275, 199' /1976/
3. Bradley,R.F.: Cardiovascular disease. In Joslin's diabetes mellitus. Marble,A. és mtsai. Lea and Febiger, Philadelphia 1971. 417. oldal.
4. Brunner,D. és mtsai: J.Chronic.Dis. 27, 217 /1974/
5. Bryfogle,J.W., Bradley,R.F.: Diabetes 6, 159 /1957/
6. Bunn,H.F., Gabbay,K.H., Gallop,P.M.: Science 200, 21 /1978/
7. Christlieb,A.R.: Am.J.Cardiol. 32, 592 /1973/
8. Christlieb,A.R. és mtsai: Diabetes 30, /Suppl. 2/ 90 /1981/
9. Ditzel,J.: Diabetes 25, /Suppl.2/ 832 /1976/
10. Fredman,P., Moulton,R., Spencer,A.G.: Q.J.Med. 27, 293 /1958/
11. Fredrickson,D.D., Goldstein,J.L., Browen,M.S.: in Stanbury,J.B., Wyngaarden,J.B., Fedrickson,D.S.: Metabolic basis of inherited disease, Mc Graw-Hill, New York, 1978. 604. oldal.
12. Fridman,M. és mtsai: Metabolism 24, 205 /1975/
13. Friedman,G.D., Dales,L.G., Ury,N.K.: N.Engl. J.Med. 300, 213 /1979/
14. Goodkin,G.: J.Occup.Med. 17, 716 /1975/
15. Gordon,T. és mtsai: Lancet 2, 1345 /1974/
16. Gutstein,W.H.: Science 199, 449 /1978/
17. Hartung,G.J. és mtsai: N.Engl.J.Med. 302, 357 /1980/
18. Hauser,S.T., Pollets,D.: Diabetes Care 2, 227 /1979/
19. Hollander,W.: Amer.J.Cardiol. 38, 786 /1976/
20. Hypertension Detection and Followup Program Cooperative Group: JAMA 242, 2562 /1979/

21. Jacobs, I. és mtsai: 6-th international Symposium on Atherosclerosis, Abstr, 127, West-Berlin, 1982.
22. Jarret, P.J.: Clin.Endocrinol.Metab. 6, 389 /1977/
23. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Verter, J.: JAMA 214, 301 /1970/
24. Kannel, W.B.: Cardiol.Dig. 5, 11 /1976/
25. Kannel, W.B., McGee, D.L.: JAMA 241, 2035 /1979/
26. Kiens, B., Lithell, H., Vessby, B.: 6-th International Symposium on Atherosclerosis, Abstr. 258, West-Berlin, 1982.
27. Krotkiewski, M. és mtsai: 6-th International Symposium on Atherosclerosis, Abstr. 128, West-Berlin 1982.
28. Morris, J.N. és mtsai: Lancet 1, 333 /1973/
29. Murawski, B.J. és mtsai: Diabetes 19, 259 /1970/
30. Nikkila, E.A. és mtsai: Metabolism 27, 1661 /1978/
31. Paffenberger, R.S., Hale, W.E.: N.Engl.J.Med. 292, 545 /1975/
32. Rabkin, S.W., Boyko, E., Kaufert, J.: 6-th International Symposium on Atherosclerosis, Abstr. 116, West-Berlin 1982.
33. Renaud, S. és mtsai: 6-th International Symposium on Atherosclerosis, Abstr. 117, West-Berlin, 1982.
34. Roseman, R.H.: Adv.Cardiol. 25, 15 /1979/
35. Ruderman, N.B., Ganda, O.P., Johansen, K.: Diabetes 28, /Suppl. 1/ 89 /1979/
36. Saltin, B. és mtsai: Diabetes 28, /Suppl. 1/ 30 /1979/
37. Topping, D.L.: Atherosclerosis 26, 129 /1977/
38. Topping, D.L., Dwyer, T., Weller, R.A.: Lancet 2, 1327 /1977/
39. Tyminska, K. és mtsai: 6-th International Symposium on Atherosclerosis, Abstr. 262, West-Berlin, 1982.
40. Veterans Administration Cooperative Study: JAMA 202, 116 /1967/

41. Veterans Administration Cooperative Study: JAMA 213,
1143 /1970/
42. West, K.M.: Epidemiology of diabetes and its vascular
lesions.
Elsevier, 1978 New York.
43. Wood, P.D. és mtsai: Metabolism 25, 1249 /1976/

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Budapest,
I. Belklinika

A HIPERGLIKÉMIA ÉS OBESITAS MINT A DIABÉTESZES MAKRO-
ANGIOPÁTIA RIZIKÓFAKTORAI

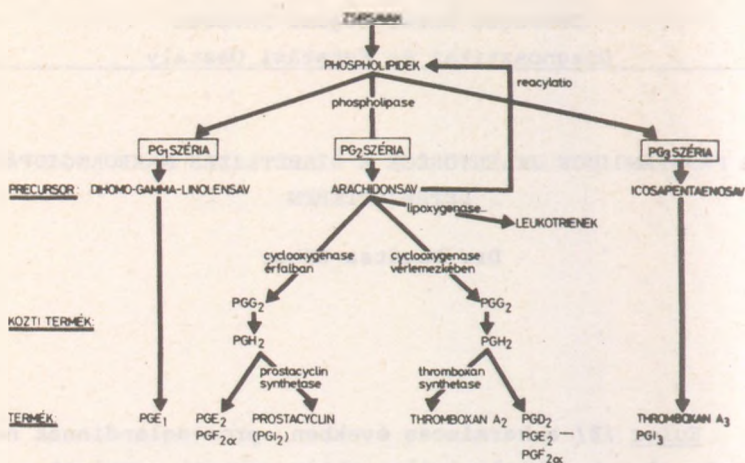
Dr. Tamás Gyula

A kézirat a megadott határidőre nem érkezett meg.

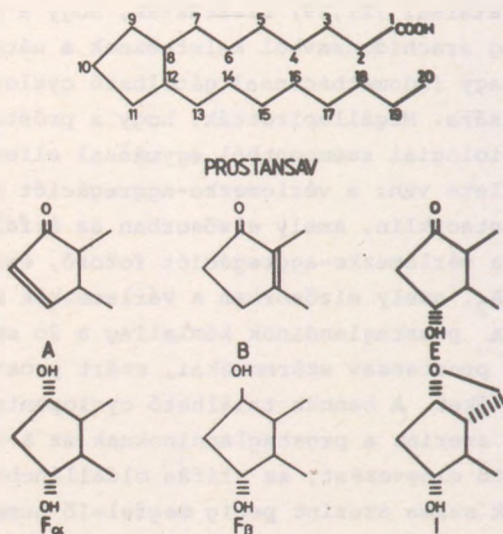
A PROSTANOIDOK JELENTŐSÉGE A DIABÉTESZES MAKROANGIOPÁTHIA
LÉTREJÖTTÉBEN

Dr. Pogátsa Gábor

Euler /8/ a harmincas években prostaglandinnak nevezte el azt a biológiaiilag aktív anyagot, amelyet a prosztata, illetve a kos ondójának lipidkivonatában talált. Ezt követően - a hatvanas és hetvenes években - Euler munkatársai /11,29/ tisztázták, hogy a prostaglandinok főleg arachidonsavból keletkeznek a nátrium-szaliciláttal vagy indomethacinnal gátolható ciklooxygenaze enzim hatására. Megállapították, hogy a prostaglandinoknak két, biológiai szempontból egymással ellentétes hatásu vegyülete van: a vérlemezke-aggregációt gátló, értágító prostaciklin, amely elsősorban az érfalban termelődik, és a vérlemezke-aggregációt fokozó, érszűkítő tromboxan A_2 , amely elsősorban a vérlemezkek terméke /1. ábra/. A prostaglandinok kémiaiilag a 20 szénatomot tartalmazó prostansav származékai, ezért prostanoidoknak is nevezik őket. A bennük található cyclopentan-gyűrű szerkezete szerint a prostaglandinoknak az A-tól I-ig terjedő betű elnevezést, az alifás oldalláncban lévő ket-tős kötések száma szerint pedig megfelelő numerikus indexet adnak /2. ábra/.



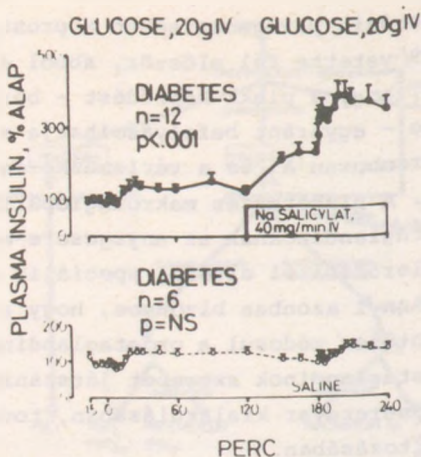
1.ábra: Prostaglandinok képződése



2.ábra: Prostaglandinok alapszerkezete és elnevezése

Az ateroszklerózis patogenezisében a prostaglandinok szerepét Vane /29/ vetette fel először, abból a felismerésből kiindulva, hogy a plakk képződést - bár ellenkező irányban, de - egyaránt befolyásolhatja a vérlemezke-aggregátor thromboxan A_2 és a vérlemezke-antiaggregátor prostaciklin. A diabéteszes makroangiopátia kialakulásában a prostaglandinoknak az anyagcsere-egészséges egyének ateroszklerózisától eltérő, speciális szerepe nem igazolható. Annyi azonban bizonyos, hogy a cukorbetegségben jelentősen módosul a prostaglandinok termelődése, és a prostaglandinok szerepet játszanak diabéteszben az anyagcserezavar kialakulásában, továbbá az érreakciók megváltozásában.

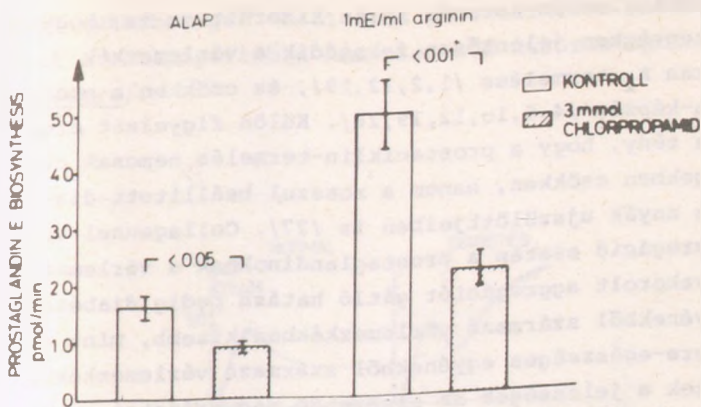
Ebstein /6/ 1876-ban közölte azt a megfigyelését, hogy felnőttkori, nem inzulin-dependens cukorbetegségben a nátrium-szalicilát mérsékli a vércukorszint emelkedését és csökkenti a glikozuriát. A jelenség okát száz évvel később Robertson és munkacsoportja /25/ derítette ki, amikor kimutatta, hogy a nátrium-szalicilát gátolja a prostaglandin E_2 termelést, a prostaglandin E_2 pedig gátolja a glukóz-stimulált inzulinelválasztást /3.ábra/. Robertson és munkatársai /25/ azt is megállapították, hogy ez a hatás feltehetően az inzulinelválasztást serkentő /ciklikus/ adenozinmonofoszfáton keresztül jön létre. A jelenséghez kapcsolódóan Quickel és munkatársai /24/ kimutatták, hogy nemcsak a szalicilát, hanem a serotonin antagonistá metysergid is fokozza a glukóz-stimulált inzulinelválasztást nem inzulin-dependens cukorbetegségben. Megfigyelésük nyomán arra következtettek, hogy a serotonin mediálja a prostaglandin E_2 hatását a hasnyálmirigy béta sejtekre, vagyis a serotonin a glukóz-stimulált inzulinelválasztás endogén inhibitora. A továbbiakban Zusman és munkacsoportja /30/ rámutatott arra a



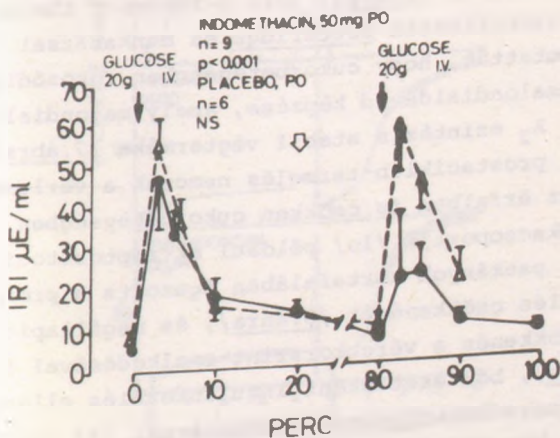
3.ábra: A glukóz-stimulált inzulinelválasztás részleges helyreállítása 12 felnőttkori, nem inzulin-dependens cukorbetegben

tényre, hogy a vércukorcsökkentő szulfonilureák csökkentik a prostaglandin E_2 termelést /4.ábra/.

Kézenfekvő tehát annak feltételezése, hogy a prostaglandinok szerepet játszanak az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatásában is. Egészséges emberben ugyanakkor az indomethacin csökkenti a hasnyálmirigy glukóz-stimulált inzulinelválasztását /5.ábra/ [28/.



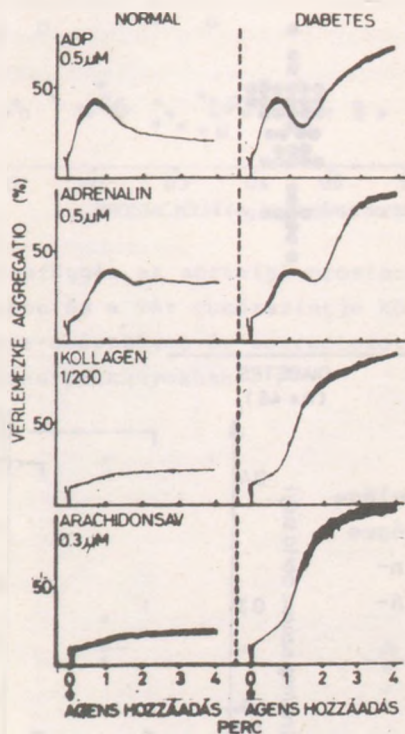
4. ábra: Chlorpropamid hatása a prostaglandin E termelődésre béka-hugyhólyagban



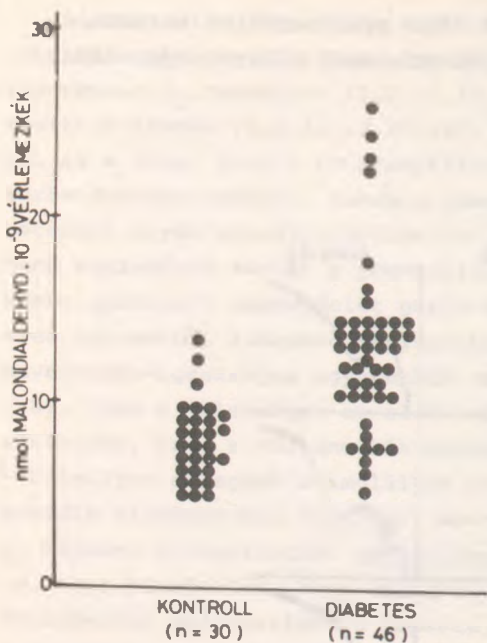
5. ábra: Glukóz-stimulált inzulinelválasztás romlása indomethacin hatására 9 anyagcsere-egészséges sovány emberben. A folyamos vonal az indomethacin, a szaggatott vonal a placebo adásakor észlelt immunoreaktív inzulin /IRI/-szint változásait mutatja

A prostaglandin-kutatás során kiderült az is, hogy cukorbetegségben jelentősen fokozódik a vérlemezék thromboxan A_2 termelése /1,2,12,19/, és csökken a prostaciklin-képzés /4,5,10,12,19,26/. Külön figyelmet érdemel az a tény, hogy a prostaciklin-termelés nemcsak cukorbetegekben csökken, hanem a rosszul beállított diabéteszes anyák ujszülöttjeiben is /27/. Collagennel történő aggregáció esetén a prostaglandinoknak a vérlemezékre gyakorolt aggregációt gátló hatása pedig diabéteszes egyénekből származó vérlemezékben kisebb, mint az anyagcsere-egészséges egyénekből származó vérlemezékben /18/. Ezek a jelenségek az elsőrendű magyarázatai annak a ténynek, hogy a vérlemezék aggregálódó képessége - bármilyen anyaggal stimuláljuk is azt - jelentősen fokozódik diabéteszben /6.ábra/ /2/. A fokozott thromboxan A_2 képzést bizonyították Betteridge és munkatársai /1/ is, akik kimutatták, hogy cukorbetegségben fokozódik a vérlemezék malondialdehid képzése, amely malondialdehid a thromboxan A_2 szintézis stabil végterméke /7.ábra/. Ugyanakkor a prostaciklin-termelés nemcsak a vérlemezékben, hanem az érfalban is csökken cukorbetegségben. Harrison és munkacsoportja /10/ például sztreptozotocin-diabéteszes patkányok aortafalában igazolta a prostaciklin-termelés csökkenését /8.ábra/, és megállapította, hogy ez a csökkenés a vércukorszint emelkedésével függ össze /9.ábra/, bár esetenként inzulinkezelés ellenére is alacsony maradhat. Davis és munkatársai /4/ diabéteszes emberek karvénájából biopsziát véve igazolták, hogy cukorbetegségben csökken az érfal prostaciklin-termelése az anyagcsere-egészséges emberekhez viszonyítva. Ennek a csökkent prostaciklin-termelésnek azonban - vizsgálatuk szerint - nincsen közvetlen patogenetikai kapcsolata a retinopátia kialakulásával, mivel a retinopátiában szen-

vedő cukorbetegnek vénái több prostaciklint termelnek, mint a retinopátiában nem szenvedő cukorbetegnek vénái /10.ábra/.

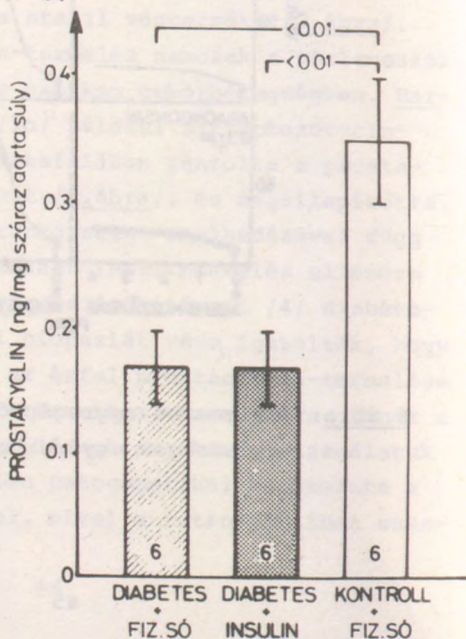


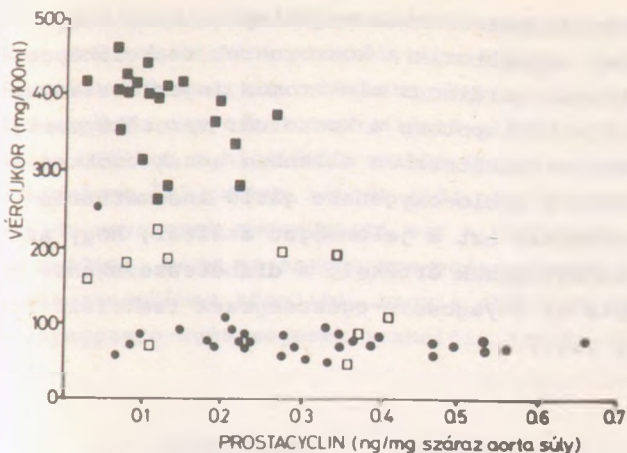
6.ábra: Vérlemezke aggregáció-görbék anyagcsere-egészséges egyénekben és cukorbetegekben



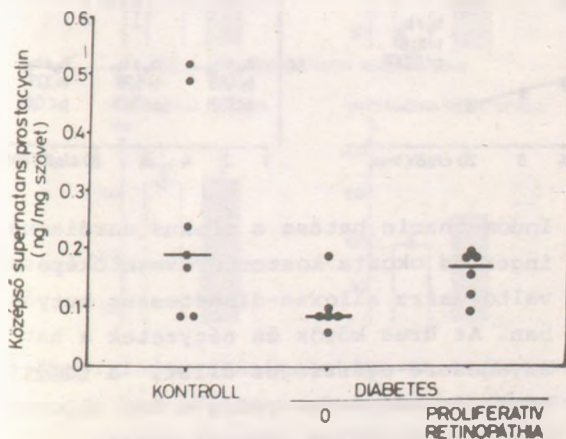
7. ábra: Vérlemezke malondialdehid képzése anyagcsere-egészséges egyénekben és cukorbetegekben

8. ábra: Aortafal prostaciklin termelése anyagcsere-egészséges és sztreptozotocin-diabéteszes patkányokban



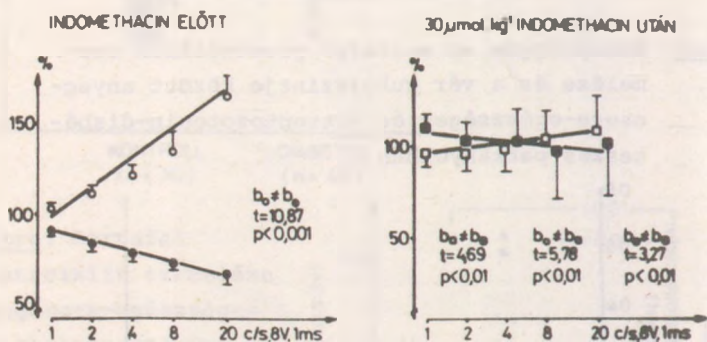


9.ábra: Összefüggés az aortafal prostaciklin termelése és a vér cukorszintje között anyagcsere-egészséges és sztreptozotocin-diabéteszes patkányokban



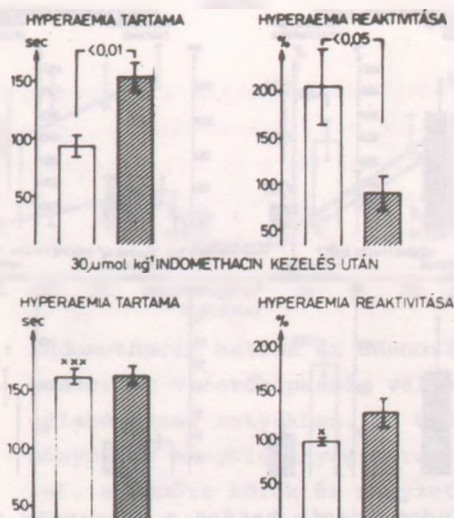
10.ábra: Vénafal prostaciklin-termelése anyagcsere-egészséges egyénekben, illetve retinopátiában nem szenvedő és szenvedő cukorbetegekben

Korábbi megfigyelésünkben megállapítottuk, hogy cukorbetegségben megváltozik a koszorúerek reakcióképessége /23/. A plexus cardiacus elektromos ingerlése anyagcsere-egészséges állapotban a koszorúér vezetőképességének növekedését, diabétiszben ellenben annak csökkenését idézi elő /22/. A cyclo-oxygenase gátló indomethacin-előkezelés mérsékli ezt a jelenséget azáltal, hogy az anyagcsere-egészségesek értékeit a diabéteszesekéhez közelíti, vagyis az anyagcsere-egészségesek reakcióit rontja /11.ábra/ /16/.



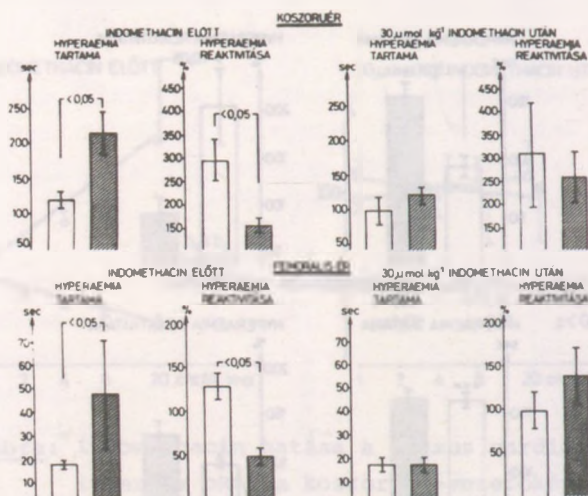
11.ábra: Indomethacin hatása a plexus cardiacus ingerlés okozta koszorúér-vezetőképesség változására alloxan-diabéteszese kutyákban. Az üres körök és négyzetek a hat anyagcsere-egészséges állat, a tömött körök és négyzetek pedig a hat alloxan-diabéteszese állat adatait jelzik.

Hasonló a helyzet az asphyxiával - tehát elsősorban idegi uton - kiváltott koszorúér hiperémiában is. Korábbi vizsgálataink szerint cukorbetegségben elhuzódik a koszorúereknek egyperces asphyxiával előidézett hiperémiája, és csökken a hiperémia reaktivitása az anyagcsere-egészséges állapothoz képest /13/. Az indomethacin-előkezelés ugyancsak megszünteti ezt a különbséget, és szintén azáltal, hogy az anyagcsere-egészségesek értékeit a diabéteszesekéhez közelíti, vagyis ebben az esetben is az anyagcsere-egészségesek reakcióit rontja /12.ábra/ /16/.



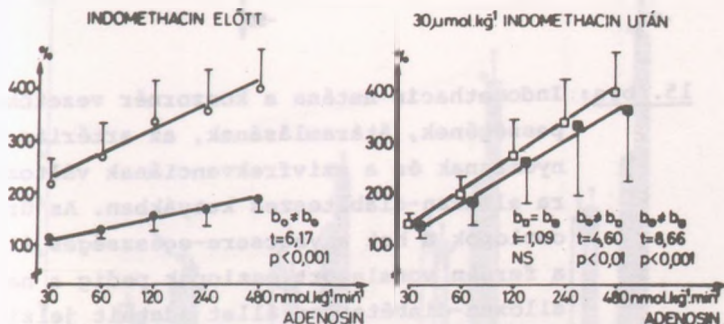
12.ábra: Indomethacin hatása az egyperces asphyxiát kísérő koszorúérreakció jellemzőire alloxan-diabéteszes kutyákban. Az üres oszlopok a nyolc anyagcsere-egészséges állat, a ferdén vonalazott oszlopok a hat alloxan-diabéteszes állat adatait jelzik.

Más a helyzet az anyagcsere-bomlástermékek hiperémizáló hatása esetén. Korábban megállapítottuk, hogy diabéteszben a koszoru- és a femorális ér egyperces leszorítását követő reaktív hiperémia időtartama jelentősen megnyúlik, reaktivitása pedig számottevően csökken az anyagcsere-egészséges állapothoz viszonyítva /13/. Az indomethacin-előkezelés ebben az esetben azáltal szünteti meg a diabéteszes és anyagcsere-egészséges állapot közti különbséget, hogy a diabéteszesek értékeit közelíti az anyagcsere-egészségesek értékeihez, vagyis a diabéteszesek reakcióit normalizálja /13. ábra/ /16/.



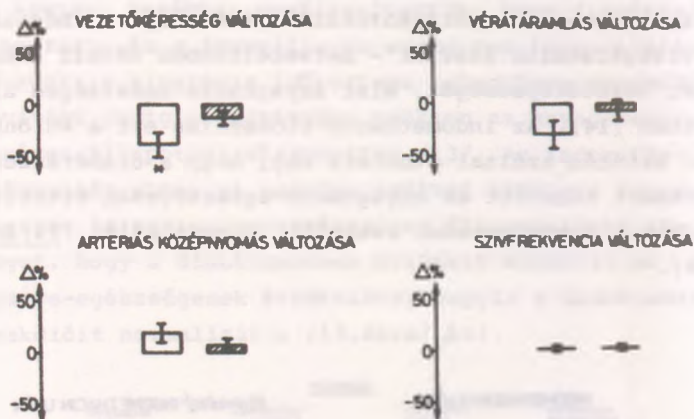
13. ábra: Indomethacin hatása a koszoruér és a femorális ér egyperces leszorítását követő hiperémia jellemzőire alloxan-diabéteszes kutyákban. Az üres oszlopok a hat anyagcsere-egészséges állat, a ferdén vonalazott oszlopok pedig a hat alloxan-diabéteszes állat adatait jelzik.

A legkifejezettebb értágító hatású anyagcsere bomlástermék, az adenzin intrakoronáriás infúziója diabétesztben - vizsgálataink szerint - mérsékeltebben növeli a koszorúér vezetőképességét, mint anyagcsere-egészséges állapotban /14/. Az indomethacin-előkezelés ezt a különbséget szintén azáltal szünteti meg, hogy a diabéteszesek értékeit közelíti az anyagcsere-egészségesek értékeihez, vagyis a diabéteszesek reakcióit normalizálja /14.ábra/ /16/.



14.ábra: Indomethacin hatása az adenzin okozta koszorúér vezetőképesség változásra alloxan-diabéteszes kutyákban. Az üres körök és négyzetek a nyolc anyagcsere-egészséges állat, a tömött körök és négyzetek a hat alloxan-diabéteszes állat adatait jelzik.

Önmagában az indomethacin-előkezelés csupán anyagcsere-egészséges állapotban okoz jelentős vezetőképesség-csökkenést a koszorúerekben, diabétesztben nem idéz elő számottevő változást sem a koszorúerek vezetőképességében, sem átáramlásában, sem az arteriális vérnyomásban /15.ábra/ /16/.

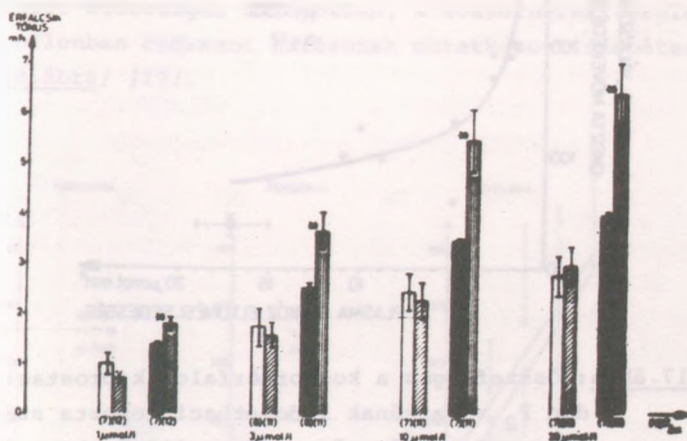


15. ábra: Indomethacin hatása a koszorúér vezetőképességének, átáramlásának, az artériás vérnyomásnak és a szívfrekvenciának változására alloxan-diabéteszes kutyákban. Az üres oszlopok a hat anyagcsere-egészséges állat, a ferdén vonalazott oszlopok pedig a hat alloxan-diabéteszes állat adatait jelzik. Szignifikancia az indomethacin előtthöz viszonyítva: $p < 0,05$ xxx $p < 0,001$

A diabéteszes reakciók indomethacin által történő normalizálása tehát nem az indomethacin okozta előzetes hemodinamikai változások következménye. Ez a megfigyelésünk arra utal, hogy a prostaglandinok szerepet játszanak a diabéteszes koszorúér-reakciók megváltozásában is.

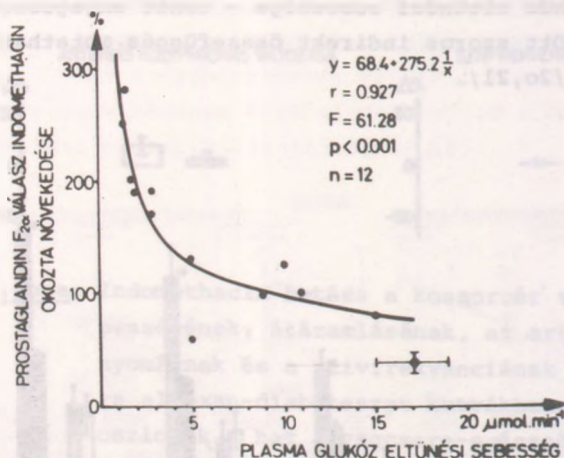
Vizsgálatainkban azonban nemcsak in vivo körülmények között vizsgáltuk a koszorúér ágrendszerét, hanem elemeztük a koszorúérfalcsik in vitro mért reakcióit is. Ezekben a - Hadházy munkacsoportjával végzett - vizsgálataink-

ban megállapítottuk, hogy az indomethacin különösen diabéteszes állatokból származó koszoruérfal-csikokban növe-
 li jelentősen a prostaglandin F_2 izomösszehúzó hatását
 /16.ábra/, és az így kiváltott prostaglandin F_2 válasz
 indomethacin okozta százalékos növekedése, illetve a do-
 nor állatnak az érkivétel előtt közvetlenül meghatározott
 plazma glukóz eltűnési sebessége - tehát anyagcsereálla-
 pota - között szoros indirekt összefüggés mutatható ki
 /17.ábra/ /20,21/.



16.ábra: Indomethacin hatása izolált koszoruerek prostaglandin F_2 által előidézett tónusos összehúzódására alloxan-diabéteszes kutyák érfalcsikjában. Az üres oszlopok anyagcsere-egészséges érfalcsik indomethacin kezelés előtti, a ferdén vonalazott oszlopok a diabéteszes érfalcsik indomethacin-kezelés előtti, a tömött oszlopok anyagcsere-egészséges érfalcsik indomethacin kezelés utáni,

a függőlegesen vonalazott oszlopok a diabéteszes érfalcsik indomethacin kezelés utáni értékét jelzik. Szignifikancia az indomethacin előtthöz viszonyítva : $p < 0,05$. A zárójelben lévő számok a vizsgálatok számát jelzik.

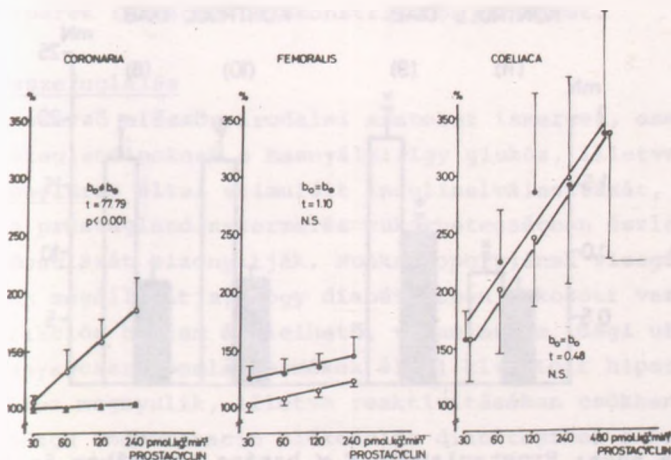


17.ábra: Összefüggés a koszorúérfalcsik prostaglandin F_2 válaszáinak indomethacin okozta százalékos növekedése és a donor állatnak az érki-vétel előtt közvetlenül meghatározott plazma glucose eltűnési sebessége között alloxan-diabéteszes kutyákban

Ezek szerint cukorbetegségben az indomethacin hatása el-
lentétes lehet: a nagyobb koszorúerek vazokonstrikcióját
fokozza, az arteriola vazokonstrikcióját pedig az isémi-
ás anyagcseretermékek felszabadulása esetén csökkenti.

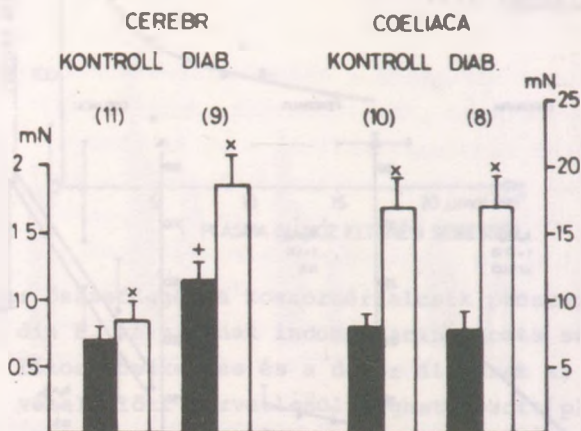
Munkacsoportunk koszorúér-vizsgálatával egyidőben
Dandona és munkacsoportja /3/ az agy, Ewald és munkacso-

portja /7/ a felsővégtag ereinek fokozott vazokonstriktósi hajlamát igazolta cukorbetegségben. Ezek a megfigyelések tehát arra utalnak, hogy diabéteszben a vazokonstriktósi hajlam általános. A klinikai tapasztalat ugyanakkor az egyes érterületek közötti eltérésre utal cukorbetegségben. Ezért jelenleg azt vizsgáljuk, hogy diabéteszben a prostaglandinok hogyan hatnak a különböző érterületekben. A vizsgált érterületek közül az intra-arteriálisan adott prostaciklin a femorális és a coeliaca érterületében azonos mértékben hatott diabéteszben és anyagcsere-egészséges állapotban, a koszorúerek területében ellenben csökkent hatásúnak mutatkozott diabéteszben /18.ábra/ /17/.



18.ábra: Prostaciklin hatása a koszorú, a femorális és a coeliaca arteria vezetőképességére alloxan-diabéteszes kutyákban. Az üres körök a hat anyagcsere-egészséges állat, a tömött körök a hat alloxan-diabéteszes állat adatait jelzik.

In vitro vizsgálatunkban hasonló különbség mutatkozott a különböző érfaelterületeknek a prostaglandinokkal szembeni érzékenységében. Így az arteria coeliaca és legújabb megfigyelésünk /9/ szerint a femorális érfaletében sem észlelhető különbség a diabétesz és az anyagcsere-egészséges állapot között az önmagában vagy indomethacin jelenlétében adott prostaglandin $F_{2\alpha}$ által kiváltott izomösszehúzódásban, míg az agyban az artéria basilaris érfaletében a koszorúérfaletéhez hasonló fokozott izomösszehúzódás mutatható ki diabéteszben /19.ábra/ /15/.



19.ábra: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ hatása önmagában és indomethacin jelenlétében anyagcsere-egészséges és alloxan-diabéteszes kutyák izolált artéria basilaris és coeliaca érkészítményének tónusára. A tömött oszlopok $1 \mu\text{mol.l}^{-1}$ prostaglandin $F_{2\alpha}$ jelenlétében, az üres oszlopok a prostaglandin $F_{2\alpha}$ és $3 \mu\text{mol.l}^{-1}$ indomethacin jelenlétében mért értékeket jelzik. $p < 0,05$

Az elmondottakat összefoglalva kitűnik, hogy cukorbetegségben a prostaglandinok jelentős szerepet játszanak az inzulinelválasztás szabályozásában és az érreakciók megváltozásában. A prostaglandinoknak az anyagcsere-egészséges egyének ateroszklerozisától eltérő, speciális szerepe azonban nem igazolható a diabéteszes makroanigopátia kialakulásában. Az elmondottakból az is kitűnik, hogy a prostaglandin szintézist gátló vegyületek terápiás alkalmazásakor óvatossá kell lennünk cukorbetegségben. A kis adagu nátrium szalicilát inzulinelválasztást fokozó és vérlemezke aggregációt gátló hatásával szemben a nagy adagu indomethacin csökkentheti az inzulinelválasztást és - az isémiás anyagcsere-bomlástermékek felszabadulását leszámítva - fokozhatja az agyi és koszorúerek fokozott vazokonstriktív hajlamát.

Összefoglalás

A szerző először irodalmi adatokat ismertet, amelyek a prostaglandinoknak a hasnyálmirigy glukóz, illetve szulfonilurea által stimulált inzulinelválasztását, valamint a prostaglandin-termelés cukorbetegségben észlelhető módosulását bizonyítják. Munkacsoportjának vizsgálatai alapján megállapítja, hogy diabéteszben fokozott vazokonstriktív hajlam észlelhető, valamint az idegi úton vagy anyagcsere-bomlástermékek által kiváltott hiperémiás válasz megnyulik, illetve reaktivitásban csökken. Nagy adagu indomethacin előkezelés diabéteszben a koszorú és agyi érfalcsikoknak prostaglandin $F_{2\alpha}$ által kiváltott összehúzódását növeli, az idegi úton kiváltott hiperémiás választ nem befolyásolja, az anyagcsere-bomlástermékek által kiváltott hiperémiás választ pedig normalizálja. A koszorú és az agyi erektől eltérően a femorális és a coeliaca érterületében a prostaglandinok

diabéteszben az anyagcsere-egészséges állapottal egyező eltéréseket okoznak. A prostaglandinok tehát szerepet játszanak a diabéteszes érreakciók változásában, az anyagcsere-egészséges egyének ateroszklerózisától eltérő, speciális szerepük azonban a diabéteszes makroangiopátia kialakulásában nem igazolható. A prosztoglandin szintézist gátló vegyületeknek a cukorbetegségben való terápiás alkalmazásakor pedig indokolt a fokozott óvatosság.

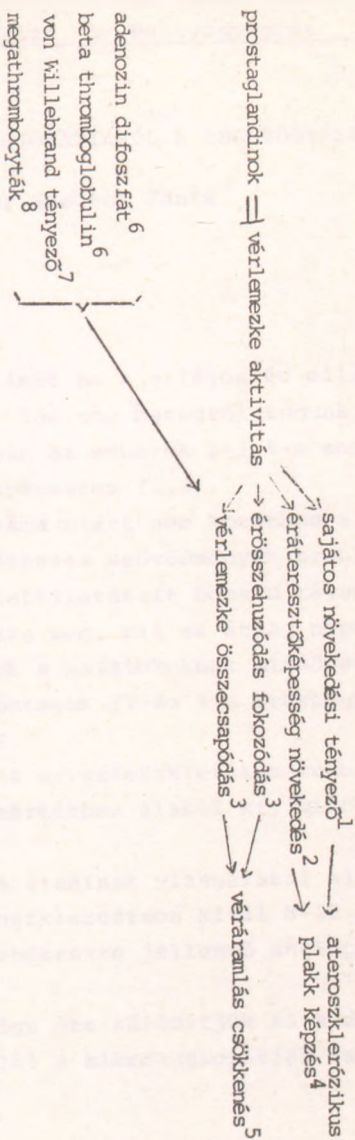
IRODALOM

1. Betteridge, D.J. és mtsai: Eur.J.Clin.Investig. 11, 273 /1981/
2. Colwell, J.A. és mtsai: Med.Clin.N.Amer. 62, 753 /1978/
3. Dandona, P., James, I.M., Beckett, A.G.: Lancet 2, 694 /1981/
4. Davis, T.M.E. és mtsai: Brit.Med.J. 282, 1259 /1981/
5. Dollery, C.T. és mtsai: Lancet 2, 1365 /1979/
6. Ebstein, W.: Klin.Wschft. 13, 337 /1876/
7. Ewald, U., Tuemo, T., Rooth, G.: Lancet 1, 1287 /1981/
8. Euler, v.U.S.: Klin.Wschft. 14, 1182 /1935/
9. Hadházy, P.: személyes közlés
10. Harrison, H.E., Reece, A.H., Johnson, M.: Life Sci. 23, 351 /1978/
11. Horton, E.W.: Monographs on Endocrinol. 7, 1 /1972/
12. Johnson, M. és mtsai: Lancet 1, 325 /1979/
13. Koltai, M.Zs. és mtsai: Kisérl.Orvostud. 35, 22 /1983,
14. Koltai, M.Zs., Wagner, M., Pogátsa, G.: Experientia, Megjelenés alatt.
15. Koltai, M.Zs. és mtsai: Eur.J.Clin.Investig. Megjelenés alatt.
16. Koltai, M.Zs. és mtsai: Összeállítás alatt.
17. Koltai, M.Zs. és mtsai: Összeállítás alatt.
18. Lagarde, M. és mtsai: Prostagland.Med. 7, 341 /1981/
19. Landgraf-Leurs, M.M.C. és mtsai: Prostagland. 24, 35 /1982/
20. Palik, I. és mtsai: Experientia 37, 863 /1981/
21. Palik, I. és mtsai: Prostagland.Leukotr.Med. 8, 341 /1981/
22. Palik, I. és mtsai: Experientia 8, 934 /1982/
23. Pogátsa, G.: Adv.Physiol.Sci. 27, 213 /1980/

24. Quickel, K.E., Feldman, J., Lebowitz, H.E.: J.Clin. Endocrin. Metabol. 33, 877 /1971/
25. Robertson, R.P., Chen, M.: J.Clin. Investig. 60, 747
26. Rogers, S.P., Larking, R.G.: Diabetes 30, 935 /1981/
27. Stuart, M.J., Sunderji, S.G., Allen, J.B.: J. Lab. Clin. Med. 98, 412 /1981/
28. Topol, E., Brodows, R.G.: Diabetes 29, 379 /1980/
29. Vande, J.R., Bergström, S. /Eds./: Prostacyclin, Raven Press, New York, 1979. 5-12, 211-219, 289-348 p.
30. Zusman, R.M., Keiser, H.R., Handler, J.S.: Clin. Res. 25, 452A /1977/

1. táblázat

A prostaglandinok szerepe az ateroszklerózis és trombózis kialakulásában



Magyarázat: $\rightarrow$: serkentés; $\rightarrow$: gátlás.

1. Rutherford, R.B., Ross, R.: J. Cell. Biol. 69, 196 /1976/; 2. Mustard, H.: Trans. Am. Clin. Climatol. Ass. 87, 104 /1976/; 3. Horton, E.W.: Monographs on Endocrinol. 7, 1 /1972/; 4. Vane, J.R., Bergström, S.: Prostaglandin, Raven Press, New York, 1979. 5-12, 211-219, 289-348 pp.; 5. Folts, D.J., Crowell, E.B., Jr., Rowe, G.G.: Circulation 54, 365 /1976/; 6. Lewis, J.L., MacIntyre, D.E., Salzman, E.W.: J. Cardiovasc. Med. 6, 601 /1981/; 7. Colwell, J.A. és mtsai: Diabetes 25, /Suppl. 2./, 826 /1976/; 8. Garg, S.K., Lackner, H., Karparkin, S.: Ann. Intern. Med. 77, 361 /1972/

A DIABÉTESZES MAKROANGIOPÁTIÁRÓL A BELGYÓGYÁSZ SZEMÉVEL

Dr. Szegedi János

A cukorbetegség számát ma a világon 60 millióra becsülik. Hazánkban kb. 300.000 betegről tudunk. Az ipárilag fejlett országokban az emberek 2-3 %-a manifeszt, 4-6 %-a rejtetten diabéteszes /2,3/.

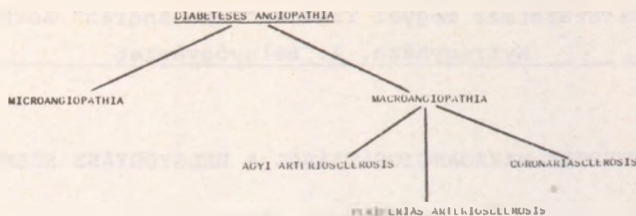
A betegek nagy száma miatt nem közömbös a belgyógyász számára a diabéteszes szövödmények problémája.

A cukorbetegség életkilátásait hosszú távon vaszkuláris állapotuk határozza meg, mit az átlag népességben a vaszkuláris betegségek a halálokoknak mindössze 36 %-át adják, addig a cukorbetegség 75-80 %-a érbetegség következtében hal meg /19/.

Ismeretes, hogy az arterioszklerózis cukorbetegségeken hamarabb és nagyobb mértékben alakul ki, mint a nem cukorbetegségeken.

Lundbeak és munkatársainak vizsgálatai alapján kiderült, hogy az arterioszklerózison kívül 8-15 év múltán speciális, csak a diabéteszre jellemző angiopátia is kialakul.

Lundbeak munkássága óta különítjük el a diabéteszes angiopátiát, ezen belül a mikroangiopátiát és a makroangiopátiát /1. ábra/.



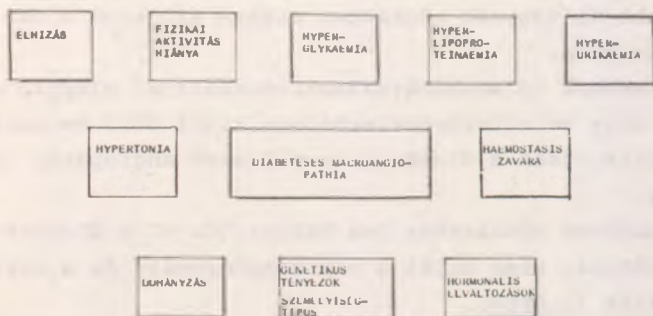
1. ábra

A diabéteszes mikroangiopátia fő jellemzője az artériás és vénás kapillárisokban mikroaneurizmák és speciális érjelenségek kialakulása. Ezen elváltozások a retina és a veseglomerulus ereiben, valamint a szervezet valamennyi kis érében megtalálhatók.

A makroangiopátia körébe a cukorbetegség agyi arterioszklerózisa, koronáriszklerózisa /kardioszklerózis, - angina pectoris, - szívinfarktus/, nefroszklerózisa és a perifériás érszükülete tartozik.

A diabéteszes angiopátia patogenezeise nem teljes mértékben tisztázott.

A DIABETES ANGIOPATHIA KIZSÍNJAI



2. ábra

Kialakulásában a szénhidrát anyagcsere-zavarának, hormonális tényezőknek, zsíryanycsere-zavarnak, a hemosztázis zavarának valamint genetikai és immunológiai tényezőknek tulajdonítanak jelentőséget /5,6,7,8,9,10,11, 12,26,30,31,35,36,37,45/.

Több szerző véleménye szerint a mikroangiopátia a vasa-vasorum megbetegedésén keresztül szerepet játszik a makroangiopátia kialakulásában.

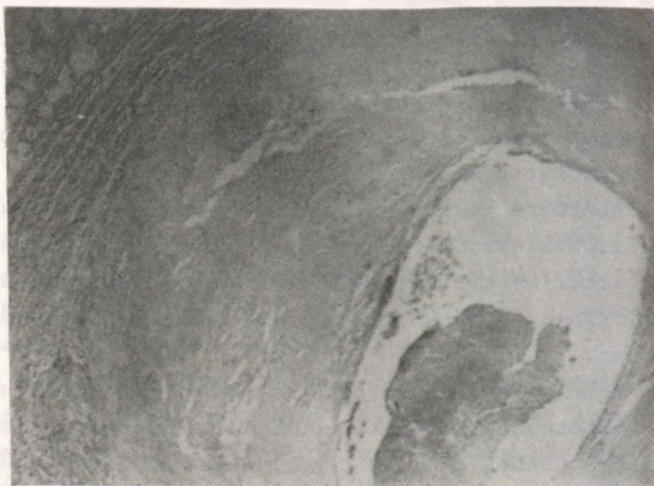
A diabéteszes makroangiopátia a közepes és a nagyerek arterioszklerózisa. Ismeretes, hogy a diabéteszes betegek arterioszklerózisa 10-20 évvel hamarabb jelenik meg, s 10-20-szor gyakrabban, mint a nem diabéteszes populációban.

Míg a nem diabéteszes betegek között az arterioszklerotikus érbetegség férfiakon ötször olyan gyakran fordul elő, mint a nőknél, addig a cukorbeteg makroangiopátiájában a nők ugyanolyan arányban szerepelnek, mint a férfiak.

Több szerző véleménye szerint a diabéteszes makroangiopátia lokalizációban nem különbözik a nem diabéteszes arterioszklerózistól. A diabéteszes makroangiopátia esetén gyakran észlelhető a tunica media csőszerű elmeszesedése. Az intima fibrosis és az ateromaképződés a diabéteszeseknél kiterjedtebb, mint a nem diabéteszes betegekben.

Bradley és munkatársai vizsgálatai szerint jelentős arterioszklerotikus lézió kimutatható mindkét típusu diabéteszben, de nem találtak összefüggést az angiopátia és a diabétesz súlyossága között /10/. Más szerzők szerint a makroangiopátia inkább az időskori diabétesz szövődése, a mikroangiopátia a juvenilis és a felnőtt típusban egyaránt előfordul.

A diabéteszes makroangiopátia egyik leggyakoribb manifesztációja a koronáriszklerózis.



3. ábra

Kannel és munkatársai szerint az inzulin, majd a per os antidiabetikumok felfedezése következtében a diabéteszes betegek korai halálozása csökkent, ezzel szemben a későbbi kardiovaszkuláris halálozás nőtt /21/.

Az inzulinkezelés elterjedése óta sokkal több cukorbeteg hal meg érelmeszesedés következtében, mint az inzulinorszak előtt.

Bryfolge és Bradley felmérései szerint a diabéteszes betegek 19 %-a koronária-betegségben szenved, ugyanakkor EKG szűrés kapcsán 40 %-ra tehető a koronáriabetegek száma. Felméréseik szerint a betegek 12,3 %-ában angina pectoris, 11,3 %-ában myocardialis infarctus mutatható ki /9/. Saját anyagunkban az akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeink 14,9 %-ánál igazoltunk diabetes mellit-

tust. A jobb kamrai infarktusos betegek 40,9 %-a volt diabéteszes.

A szívben az intramuralis és az extramuralis coronariasclerosis egyaránt megfigyelhető diabéteszes betegeken.

Krall és Roberts fiatal diabéteszeseken végzett vizsgálataik kapcsán az extramurális koronáriákban 50 % felett észleltek szklerotikus elváltozásokat.

A diabéteszes koszorúér szövődmények jelentkezése gyakran független az éhgyomri vagy a terheléses vércukor értékétől /4/.

Számos felmérés igazolja, hogy cukorbetegekben gyakoribb a szivizominfarktus, mely sokszor atipusos, nehezen és későn ismerhető fel /24/.

Több szerző számolt be arról, hogy kóros EKG esetén sem észleltek betegeiken stenocardiát, extraszisztóliát vagy más ritmuszavart. A szív autonóm denervációja mellett fokozott ellenőrzést és preventív kezelést igényelnek. Gyakran az akut tünetekkel járó koronária-betegség kapcsán derül ki az addig látens diabétesz /16,17,50/.

Diabéteszben nemcsak a koszorúerek makro- és mikroangiopátiája, hanem a koszorúerek csökkent vazodilatációs képessége is szerepet játszik az isémiás elváltozások kiterjedtebb voltában /33/.

Nagy felmérések szerint a hirtelen halálozásban nincs különbség a diabéteszes és nem diabéteszes betegek között. A kórházi halálozás diabétesz esetén kedvezőtlenebb. A nemzetközi Infarctus Regiszter vizsgálatai szerint diabetes mellitusos acut myocardialis infarctusos betegek 1 éves halálozási aránya 45,6 %, míg a nem diabéteszes betegeknél 36,7 % /20/. A diabéteszes betegek rosszabb prognózisa nem függ össze a korrallal. A post-hospitális időszakban is kedvezőtlenebbek a diabéteszes betegek életkilátásai.

Számos szerző véleménye szerint a gondozás alapelve, hogy ezen betegeknél rendszeresen ellenőrizzük a kardiovaszkuláris állapotot is. Nehéz beállíthatóság vagy gyakori szénhidrát-anyagcsere-zavar esetén gondolni kell "néma" infarktus lehetőségére is.

A diabéteszes makroangiopátia legjellemzőbb klinikai megjelenési formája a perifériás érszűkület /27/. A nagyobb artériáknak az érintettsége ugyanolyan klinikai képet ad, mint a nem cukorbeteg arterioszklerózisos obliterációja. Jellemző, hogy általában az alsó végtagokon fordul elő, felső végtagokon jelentkező makroangiopátia ritka és nem jellemző diabéteszre.



4. ábra

Hach és munkatársai angiográfiás vizsgálatokkal az arteria profunda femoris arterioszklerózisát 43,7 %-ban találták diabéteszesekben, szemben a nem diabéteszes populáció 2,1 %-ával /13/.

A diabéteszes perifériás érszűkület klinikumára jellemző, hogy a klasszikus klaudikációs tünetcsoport háttérbe szorul, inkább a perifériás isémia jelenségei dominálnak. Ezt gyakran súlyosítja a párhuzamosan kialakuló diabéteszes neuropátia, mely a szimpatikus határláncot is érinti, s ez autotomyt okozhat, mely magyarázatot ad a diabéteszes makroangiopátia esetenként észlelhető relatívan jóindulatu lefolyására /44/.

Ulkusz és gangréna lényegesen gyakrabban fordul elő, mint a nem diabéteszesek között. A szövetpusztulás leggyakrabban az I. ujjon, az ujjak között, a talpon, a láb szélén, a sarkon alakul ki, és jellemző, hogy a kezdeti bántalom gyorsan terjed a bakteriális és gombás fertőzések következtében. Gyakran jellemző a nedves gangréna, mely gyulladással, ödémával, fájdalommal jár. A meleg gangréna elnevezést azért kapta, mert környezete a fertőzés miatt mindig lobos.

Gyakori, hogy az érbántalom egészen perifériás, ilyenkor az ujjak között gangréna jelentkezik annak ellenére, hogy az artéria dorsalis pedis lüktetése még jól tapintható /47/.

A nekrotizált rész toxikus hatása miatt gyakori a diabétesz-anyagcsere-zavar súlyosbodása is.

Előfordulhat az is, hogy a láb keringése a nagyobb artériákon megtartott, a mikrocirkuláció szintjén viszont már súlyosak az elváltozások.

A diabéteszes perifériás érbetegség prognózisa mindig rosszabb, mint a diabétesz nélküli arterioszklerózisé.

Igen sok cukorbeteg szorul perifériás artériás érszűkülete miatt amputációra /43/.

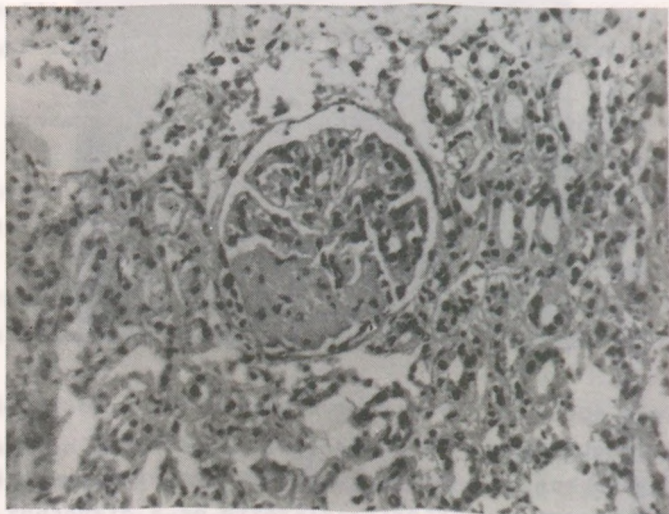
Ugyanakkor ezen betegek operáció utáni mortalitása is nagy. A perifériás arterioszklerózis és a diabétesz su-

lyossága nincs összefüggésben, és gyakran a perifériás érbetegség enyhe, esetleg még észre sem vett diabéteszben jelentkezik. Egyes szerzők szerint a perifériás artériás érelzáródásban szenvedő betegek 28 %-ában fedezhető fel az eddig észre nem vett diabétesz, 36,7 %-ában pedig már ismert a cukorbetegség /42/.

Nincs lényeges különbség a cukorbeteg és a nem cukorbeteg perifériás érbántalmainál alkalmazott diagnosztikus eljárások között.

A diabéteszes nefropátia a glomerulusok szklerózisa. A 40 év alatti korban elhunyt cukorbeteg 2 %-ában glomerulosclerosis a halálok. A diabéteszes betegek vaszkuláris vesebaja gyakoribb, mint a nem cukorbeteg nephrosclerosis, viszont lefolyása lassabb és enyhébb.

A diabéteszes nephrosclerosis rendszerint a betegség 1-2 évtizedes fennállása után jelentkezik. A fiataloknál korábban észlelték ezen elváltozásokat /29/.



5. ábra

Az arteriolák hialinos elváltozása már korán kialakul diabetes mellitusban, s a glomeruláris elváltozással párhuzamosan progrediál. Ez az elváltozás főleg a glomerulus afferens arterioláját érinti. A glomeruláris lézió lehet diffúz vagy noduláris.

A noduláris forma ritkábban fordul elő, de ezt tartják a diabéteszre specifikus elváltozásnak.

Az eozinofil anyag lerakódása a glomerulusokban perifériáisan kezdődik a mesangiumban és az endothel-sejtben. A depozitum növekedése a kapillárisok összenyomásához, majd a glomerulusok pusztulásához vezet.

A glomeruloszklerózis diffúz formája is előfordul, de kevésbé jellemző diabéteszre.

A diabéteszes nefropátia első klinikai jele a proteinuria, mely hosszabb ideig látens maradhat. Előfordulását egyes szerzők 5-15 %-ban adják meg. Időskori diabéteszben a proteinuria hamarabb, gyakran intermittálva jelentkezik. A nefropátia súlyosbodásával a proteinuria szelektivitása csökken. Nagyfoku proteinuria nephrosis szindróma kialakulásával jár. Ennek megjelenése a prognózist rontja, hiszen 2 évvel a nephrosis jelentkezése után a betegek 51 %-a, 4 év múlva csak 31 %-a marad életben /38/. A proteinuriához később hipertónia is társul, a hematuria ritka.

A glomeruloszklerózis talaján kialakult isémia hatással van az interstitiumra és a tubulusokra is /22/. A tubulusok közötti kötőszövetben limfocitás, plazmasejtes infiltráció, fibrózis látható.

A diabéteszes arterioszklerózis következtében kialakuló intrarenális keringési zavar hematogén fertőzésre hajlamosít. Diabéteszes betegek között emiatt, valamint az infekcióval szembeni csökkent ellenállás és a diabéteszes neuropátia hólyagürítési zavara miatt gyakori

ri a pyelonephritis.

Renális arterioszklerózis, pyelonephritis valamint a papillitis necrotisans a diabéteszes halálokok közel 10 %-át teszik ki, szemben a nem diabéteszes népesség 2,1 %-ával.

A diabéteszes makroangiopátia terápiája

Mivel a diabéteszes angiopátia patogenezise teljes mértékben még nem tisztázott, megfelelő hatásos terápiás eljárásokkal sem rendelkezünk.

Legnagyobb jelentősége a megelőzésnek van, melynek alapelve a diabéteszes anyagcsere zavár legjobb befolyásolása, a nagy vércukor-ingadozások kerülése, a hiper- és hipoglikémia megelőzése /23,28/.

A helyesen alkalmazott diéta és az inzulinkezelés igen fontos. Nagy reményeket fűztek az érszövödmények megelőzésében az MC inzulinokra való átállításhoz. Andersen szoros kapcsolatot talált az IBC /Insulin binding capacity/ és a vaszkuláris szövödmények között /1/. Fia-tal diabéteszesek programozott szubkután-inzulin infu-ziós pumpával való kezelésekor azt tapasztalták, hogy a vércukorértékek normalizálódása mellett a betegek kolesz-terin-, triglicerid-, szabadzsírsav-szintje is rendező-dött /49/. Más szerzők hosszabb ideig tartó monokompo-nens-inzulinnal történt kezelés után sem észlelték az ér-szövödmények javulását /3/.

Hazai szerzők is azt tapasztalták, hogy a biquanid mellett a Gilemal is és az Oterben is HDL-koleszterin-szint csökkenést okoz. Ennek pontos hatásmechanizmusa nem ismeretes /32,37,46/.

Romics az esetek egy részében hiperinzulínizmus je-lenlétében a szabad zsírsav és a triglicerid-produkció növelésén át feltételezi a HDL-koleszterinszint változá-sát. Ezért a II.típusú kővér hiperlipoproteinémiás be-

tegekben megfontolandónak tartja a sulfanilurea-készítmények adását.

Az University Group Diabetes Program keretében azt találták, hogy a per os antidiabetikumokkal kezelt betegek kardiovaszkuláris halálozása szignifikánsan megladta a diétával vagy inzulinnal kezeltékét.

A megelőzés másik fontos feladata az elhízás megakadályozása. A helyesen alkalmazott diéta lipid-csökkentő hatásáról számos szerző számol be. Az ideális testsúly elérésével az esetek többségében a VLDL és LDL-koleszterinszint csökken, a HDL-koleszterinszint emelkedik.

A HDL-koleszterinszintet növelő hatása miatt kedvező lehet a fizikai aktivitás fokozása /51/.

Amennyiben a diabétesz egyensúlyban tartása, az optimális diéta, a testsúly csökkentése és a fizikai aktivitás növelése ellenére sem rendeződik a hiperlipoproteinémia, indokolt a gyógyszeres kezelés bevezetése /14,31,40,41/. Számos szerző számolt be a cholestyramin az esszenciális foszfolipidek, a clofibrat, a besafibrat és az etofibrat előnyös hatásáról /19,25,48/.

Természetesen igen fontos a diabéteszben is észlelhető arterioszklerózis rizikófaktorainak megelőzése és megszüntetése /hipertónia, dohányzás, hiperurikémia, stb./.

A diabéteszes makroangiopátia egyes manifesztációinak kezelése egyébként tüneti, és nem különbözik a nem diabéteszesek érbetegségeinek kezelésétől.

Koronáriaszklerózisban a tartós hatású nitrátkészítmények, bétareceptor-blokkolók, kalciumantagonisták adása indokolt.

Perifériás érszűkületben a perfúziót javító gyógyszerek adása javasolt. A konzervatív terápia eredménytelensége esetén a műtéti beavatkozás mérlegelése szüksé-

ges. Ezen esetekben a rekonstrukciós érműtétek mellett igen nagy jelentősége van a sympathectomiának. Ez akkor javasolt, ha a klinikai jelek a határlánc funkcióját igazolják. Az esetek kb. 30 %-át alkotó Mönkeberg típusu arterioszklerózis esetén az operabilitás kérdéses /44/.

A nefroszklerózis korai stádiumában, amikor a proteinuria még nem nagyfokú, a fehérjevesztés pótlására célszerű a fehérjedús diéta alkalmazása. Később a kifejezettebb ödémák megjelenésekor diuretikumok adása indokolt. Miután a thiasid-készítmények ronthatják a szénhidrát-anyagcserét, és hatásuk gyengébb, Uregyt vagy Furosemid adása javasolt. Káliumvesztés esetén előnyösen alkalmazható a Verospiron. A folyamat előrehaladása miatt később már csak nagy dózisu Furosemid adásával érhetünk el eredményeket.

Veseelégtelenségben a kezelés nem különbözik a más eredetű urémia kezelésétől. Az utóbbi években előnyösen alkalmazták a peritoneális, és a hemodializist ezen betegek kezelésében is. Diabéteszes, hemodializált betegeknél a súlyos arterioszklerotikus végtag-artériák gyakran alkalmatlanok fisztula készítésére.

Sikeres veseátültetés után az eddigi megfigyelések szerint a nefropátia nem tér vissza, s a retinopátia sem romlik tovább /33/.

A hatvanas években történtek próbálkozások a vese és hasnyálmirigy egyidejű átültetésére, de ezek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket.

1. Andersen, O.O.: Acta Eocrinol. 83, 329 /1976/
2. Angeli, I.: Orvoscépzés 56, 300 /1981/
3. Angeli I.: Orv.Hetilap. 111, 1159 /1970/
4. Antalóczy Z., Kárpáti P.: Myocardialis infarctus Medicina 1978. p. 234.
5. Balázsi, J. és mtsai: Magy.Belorv.Arch. 34, 107 /1981/
6. Balogh, F., Petrányi, Gy., Rányi Vámos, F.: Nephrologia Medicina. 1980. p. 253-54.
7. Barnett, A.H., Spiliopoulos, A.J., Pyke, D.A.: Lancet 2, 164 /1980/
8. Beisswenger, P.J., Spiro, R.G.: Diabetes 22, 180 /1973/
9. Beregi, E.: Internat.Urol.Nephrol. 5, 179 /1973/
10. Bryfogle, I.W., Bradley, R.F.: Diabetes 6, 155 /1957/
11. Cameron, J.S., Ireland, J.T., Watkins, P.J.: Complications of Diabetes. Edward Arnold, London. 1975. p.99.
12. De Chátel, R., Tamács, Gy.jr., Petrányi, Gy.jr.: Magy.Belorv.Arch. 28, 182 /1975/
13. Hach, E.U.Christ, H.Siefer: VASA 7, 27 /1978/
14. Hanefeld, M.: Zschr.inn.Med. 9, 32 /1977/
15. Arno, H.: Chronisch- ischaemische Herchronkheit VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1981.
16. Hollander, E., Kürthy, D., Köveshegyi, Zs.: Magyar Diabetes Társaság VI. Kongresszusa, Szolnok, 1982.
17. Hollander, E.: Orv.Hetil. 116, 1086 /1975/
18. Hunyi, J.: Orvoscépzés 52, 396 /1977/
19. Janka, H.U.: Med.Welt. 34, 5 153 /1983/
20. János, A.: Orvostud.akt.Probl. 28, 43 /1977/
21. Kannel, W.B., Mc.Gel, D.D.: Circulation 59, 8 /1979/
22. Kent, P.W.: Acta Diabetol.Lat.Suppl. 1, 8 465 /1971/
23. Kopasz, E., Mohay, J.: Gyógyszereink 29, 3 124 /1979/

24. Kazi, Zs., Czakó, L.: Magyar Diabetes Társaság VI. Kongresszusa, Szolnok, 1982.
25. Lang, P.D., Vollmay, J.: Dtsch.med.Wschr. 108, 302 /1983/
26. Madersprach, A., Orbán, É.: Gyógyszerészet 22, 413 /1978/
27. Magyar, I., Tamás, Gy.: Diabetes mellitus Medicina 1979. p. 269.
28. Magyar, I., Tamás, Gy.: Diabetes mellitus Medicina, 1979, p. 268.
29. Nash, D.A.jr. és mtsai: Amer.J.Med. 59, 191 /1975/
30. Mertz, D.P.: Münch.med.Wschr. 120, 1671 /1978/
31. Pados, Gy. és mtsai: Orv.Hetil. 120, 22 1303 /1979/
32. Pados, Gy.: Orv.Hetil. 52, 3195 /1982/
33. Pogátsa, G. és mtsai: Magyar Diabetes Társaság VI. Kongresszusa, Szolnok, 1982.
34. Porte, D. és mtsai: Diabetes 23 /suppl.1./ 1974.
35. Proger, R., Schernthaner, G., Müller, M.M.: Wien klin. Wschr. 92, 672 /1981/
36. Rák K.: Orv.Hetil. 123, 44 2699 /1982/
37. Romics, L. és mtsai: VI. Magyar Diabetes Kongresszus Szolnok, 1982.
38. Sarre, H., Kluthe, R., Jesdinsky, H.I.: Dtsch.med.Wschr. 96, 225 /1971/
39. Schettler, G.: Internist 19, 611 /1978/
40. Schlierf, G.: Zschr.inn.Med. 9, 32 /1977/
41. Schlierf, G.: Internist 19, 632 /1978/
42. Jarosch von Schwender és mtsai: Dtsch.med.Wschr. 100, 1827 /1975/
43. Soltész, L.: Diabetes mellitus. Medicina, 1979. p. 290.
44. Soltész, L.: Diabetes mellitus. Medicina, 1979, p. 292.

45. Spiro, R.G.: Diabetes 12, 223 /1963/
46. Spitonen, O. és mtsai: Lancet 1, 217 /1980/
47. Stricht van der J., Ledant P., Vanhove J.:
J.Cardiovascular Surg. 15, 62 /1974/
48. Szondy, E. és mtsai: Orv.Hetil. 120, 23 /1979/
49. Tamborlane W.V. és mtsai: Lancet 1, 1158 /1979/
50. Weis, B., Donat, K., Ziegler, W.J.: 6 th. International
Symposium on arterio sclerosis Berlin /West/.
1982.
51. Wolfram, G., Schlierf, G.: Internist. 20, 613 /1979/

A MACROANGIOPATHIA DIABETICA GYERMEKKORI VONATKOZÁSAI

Dr.Madácsy László

Hazánkban - hasonlóan Európa legtöbb országához - a gyermekkorban kezdődő 1. típusu diabétesz esetek száma nem magas, az összlakosság mindössze 0,05-0,10 ezreléke /2/, azonban a diabéteszes érszövődmények, a mikro- és makroangiopátia elsősorban éppen ezeknek a gyermekeknek életét fenyegetik a későbbiek folyamán. Mortalitásuk Goodkin /7/ felmérése szerint 11-szer, a rosszul kezeltéké pedig 250-szer nagyobb, mint a velük korban megegyező, nem diabéteszes populációé.

Macroangiopathia diabeticát - felnőttekkel ellentétben - gyermekkorban, a betegség diagnózisával egyidőben még nem észleltek, és ugyancsak nem észleltek már fennálló diabétesz mellett sem 10 évnél fiatalabb korban /18/. A Joslin Klinika anyagában 1072, gyermekkorban kezdődött, 1.típusu diabéteszes betegen 10 és 19 életév között makroangiopátiát 6,5 %-ban, 20-29 életév között 45,5 %-ban, 30 és 39 év között pedig már az esetek 83,3 %-ában észleltek /18/. Ugyanezen beteganyagon a diabétesz időtartamának és a makroangiopátiás morbiditás összefüggésének vizsgálata a következőket mutatta: 5 éves betegségi időtartamig makroangiopátia nem fordult elő, de 10-14 éves időtartam után már 14 %-ban, 15-19

éves időtartam esetén pedig 44 %-os gyakorisággal észlelték. Ami a lokalizációt illeti, ez ugyancsak összefüggést mutatott a betegség időtartamával: legkorábban a lábszár ereiben volt kimutatható arterioszklerózis, ezt követően a medence artériáiban, még később a hasi, majd a mellkasi aortában.

Miután tehát gyermek cukorbetegéken a manifeszt diabéteszes makroangiopátia csak rendkívül ritkán fordul elő, a gyermekorvos számára a makroangiopátiát kiváltó rizikófaktorok ismerete, és azok - lehetőség szerinti - kiküszöbölése a lényeges.

Szérum-lipidek és lipoproteinek

Bár az irodalomban található, idevonatkozó adatok némiképpen ellentmondóak, elfogadott tény, hogy a diabéteszes gyermek anyagcserehelyezete, azaz "kontrollja" döntő módon befolyásolja a szérum-lipidek és lipoproteinek szintjét /14/.

Barta /1/ már korábban kimutatta, hogy a gyermekkori inzulin-dependens diabétesz kapcsán gyakran észlelhető hiperlipidémia, melynek összetevői a magas triglicerid-szint és a váltakozó intenzitású hiperkoleszterinémia. Chase és Glasgow /4/ gyermekkori diabéteszben jó anyagcsere-kontroll mellett is emelkedett összkoleszterin, triglicerid és LDL-koleszterin, valamint csökkent HDL-koleszterin-szinteket észleltek.

Lopes-Virella és mtsai /9/, valamint Klujber és mtsai /8/ cukorbeteg gyermekeken szignifikáns, pozitív korrelációt tapasztaltak a $Hgb_{A_{1c}}$ -szint és az LDL-koleszterin, valamint fordított összefüggést a $Hgb_{A_{1c}}$ -szint és a HDL-koleszterin-szint között.

Ezzel szemben Sosenko és mtsai /17/ nem találtak összefüggést az anyagcsere-helyzet és a HDL-koleszterin-szintek között hasonló beteganyagon.

Saját, a közelmúltban végzett vizsgálataink azt mutatták, hogy a HDL-koleszterin-szint diabéteszes gyermekeken független volt az anyagcsere-helyzettől, és egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítottan sem találtuk csökkentnek /ld. 1.táblázat/. Ugyanakkor a szérum összlipid- és triglicerid-értékek a nem kielégítően kezelt, és emiatt rossz anyagcsere-helyzetű csoportban szignifikánsan magasabbak voltak /14/. Ugyanezen beteganyagon az intravénás zsirtolerancia-test segítségével vizsgáltuk a lipoprotein-lipáz aktivitásának és az anyagcsere-állapotnak az összefüggését. A jól kezelt cukorbeteg gyermekeken az enzim aktivitása szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a nem kielégítően kezelt betegeken /11/. Soltész és mtsai /16/ ugyancsak cukorbeteg gyermekeken a HDL-koleszterin-szintek és az alkalmazott napi inzulinadag nagysága között találtak pozitív korrelációt. Barta és mtsai /3/ diabéteszes gyermekek nyári 3 hetes táborozása kapcsán aktív, sokatmozgó és nem aktív gyermekek csoportjait vizsgálták. A táborozás végére az aktív csoportban javult az összkoleszterin /HDL-koleszterin hányados, ezzel szemben az inaktív csoportban a szérum-össztriglicerid koncentrációja megemelkedett.

Hipertenzió

White és Graham /18/ adatai szerint gyermekkorban kezdődő, inzulindependens cukorbetegségben a vérnyomás-emelkedés később jelentkezik, és lassabban fejlődik mint a retinopátia és az arterioszklerózis. Az esetek többségében a nephropathia diabetica jelentkezésével egyidejűleg válik észlelhetővé a tenzió emelkedése. Ehhez hasonló következtetésekre jutottak Christlieb és mtsai /5/, akik közel ezer, fiatalkorban kezdődött 1.tipusu diabéteszben szenvedő beteg retrospektív vizsgálatát végezték el.

Ezzel szemben Moss /12/ diabéteszes gyermekeken a serdülőkortól kezdve észlelte a szisztolés tenzió lassu emelkedését egészséges kontrollokhoz viszonyítottan. 1962-ben közölt megállapításait azonban eddig mások még nem erősítették meg.

Magunk, saját beteganyagunkon, számottevő vérnyomás-emelkedést sem a serdülőkor alatt, sem azt követően nem észleltünk /13/.

Egyéb kardiovaszkuláris rizikótényezők

Az utóbbi években az ateroszklerózis patogenezisének kutatásában az érdeklődés előterébe került az un. trombocita-aktiváció vizsgálata. Diabéteszes gyermekeken elsőként Rák és mtsai /15/ vizsgálták a trombocita-aktivációra jellemzőnek tartott plazmatikus béta-tromboglobulin szintet, valamint az endothelium állapotáról információt adó VIII. faktor-antigén plazmaszintjét. A gyermekek életkora 14 év alatt volt, betegségük időtartama pedig általában 1-3 év, tehát valószínűleg többségük még a betegség remissziós szakaszában volt. Kimutatták, hogy ezen gyermekek béta-tromboglobulin szintje egészséges kontrollokénál szignifikánsan magasabb, és ugyancsak emelkedett volt a VIII. faktor-antigén szintjük is, bár a különbség nem volt szignifikáns. Eredményeik alapján a szerzők indokoltnak tartják a nem manifeszt érkárosodás feltételezését a gyermekkori diabétesznek már a korai stádiumában is.

Barta és mtsai /3/ a már említett, nyári táborozás kapcsán végzett vizsgálataikban a diabéteszes gyermekek "aktív" csoportjában a szabad zsírsav- albumin-hányados javulását, azaz csökkenését észlelték. Miután a prostaciklin antiaggregációs hatását a zsírsavak csökkentik, az albumin pedig fokozza, véleményük szerint a fenti hányados csökkenése kedvező lehet az érszövödmények megelőzése szempontjából.

A megelőzés lehetőségei gyermekkori diabéteszben

A megelőzés alapját a cukorbeteg gyermekek folyamatos és magasszintű gondozásának kell képeznie, az optimális anyagcsereegyensúly elérése és tartósítása érdekében /10/.

A megfelelő anyagcsere-kontroll - az irodalmi adatok alapján - kedvezően befolyásolja a betegek lipid- és lipoprotein-anyagcseréjét, csökkenti a hiperlipidémiák gyakoriságát. Kendkívül fontos a gyermekek fizikai aktivitásának, rendszeres testmozgásának lehetővé tétele a szülők, a család és az iskola segítségével. Gondozottjaink között nincsenek iskolai testnevelés alól felmentettek, és sok közöttük a rendszeres sportoló, elsősorban atlétizáló és labdajátékokban résztvevő gyermek /14/.

Saját és mások tapasztalatai szerint is rendkívül jó hatású e tekintetben a diabéteszes gyermekek nyári táboroztatása. A fokozott fizikai aktivitás ugyanis nemcsak a cukor- és zsíryanycserét javítja, hanem - közvetve - a trombocita-aggregációt befolyásoló prostaglandin-rendszerre is jó hatással van /3/.

Változatlanul fontos a helyes étrendre való oktatása szülőknek és gyermeknek egyaránt. Sajnos, az esetek többségében megoldatlan még hazánkban az iskolába járó diabéteszes gyermekek szervezett diétás étkeztetése.

A makroangiopátia gyermek- és serdülőkori, gyógyszeres prevenciója egyelőre a sporadikusan előforduló, korai hipertenziós esetek kezelésére korlátozódik. A folyamatos és effektív antihipertenzív-kezelés azonban az esetekben mindenképpen az érszövődmények megelőzését, illetve progressziójuk lassítását is szolgálja /6/.

Összefoglalás

A macroangiopathia diabetica előfordulási gyakorisága gyermekkorban kezdődött, inzulin-dependens cukorbe-

tegségben átlag 20 éves betegségi időtartam után meghaladja az 50 %-ot, de gyermekkorban csak elvétve manifesztálódik. A gyermekorvos számára tehát a makroangiopátiát kiváltó rizikófaktorok ismerete, és azok lehetőség szerinti eliminálása a lényeges.

A szerző összefoglalja a lipidekre és lipoproteinekre, a hipertenzióra és a trombocita-aktivációra mint rizikófaktorokra vonatkozó, gyermekkori diabéteszben regisztrált adatokat. Hangsúlyozza, hogy az érszövödmények megelőzésének alapját a cukorbeteg gyermekek folyamatos és magas szintű gondozásának kell képeznie, az optimális anyagcsere-egyensúly elérése és tartós fenntartása érdekében.

1. Barta L.: Endokrinologie 261, 53 /1968/
2. Barta L.: Gyermekgyógyászat 26, 3 /1975/
3. Barta L., Czinner A., Tichy M., Bedő M.: Gyermekgyógyászat. Közlés alatt.
4. Chase, P.H., Glasgow, A.M.: Am.J.Dis.Child. 130, 1112 /1976/
5. Christistlieb, A.R., Warram, J.H., Krolewski, A.S., Busick, E.J., Ganda, P., Asmal, A.C., Soeldner, J.S., Bradley, R.F.: Diabetes 30, Suppl.2. 90 /1981/
6. Drury, P.L.: Diabetologia 24, 1 /1983/
7. Goodkin, G.: J.Occup.Med. 17, 716 /1975/
8. Klujber L., Soltész Gy., Molnár D.: Eur.J.Pediatr. 132, 289 /1979/
9. Lopes-Virella, M.F., Woltmann, H.J., Loadholt, C.B., Buse, M.G.: Diabetologia 21, 216 /1981/
10. Madácsy L., Peja M.: Gyermekgyógyászat 31, 225 /1980/
11. Madácsy L., Peja M., Bognár M., Kassay L.: Ped.Res. 8, 1192 /1981/
12. Moss, A.J.: Pediatrics 30, 932 /1962/
13. Peja M., Madácsy L., Korompay L., Kassay L.: Magyar Diab.Társ.VI.Kongresszusa, Szolnok, 1982. Előadás.
14. Peja M., Madácsy L., Bognár M., Kassay L.: Orv. Hetil. 123, 3005 /1982/
15. Rák K.: Orv.Hetil. 123, 2699 /1982/
16. Soltész Gy., Molnár D., Kardos M., Klujber L.: Ped. Res. 8, 1192 /1981/
17. Sosenko, J.M., Breslow, J.L., Miettinen, O.S., Gabbay, K.H.: N.Engl.J.Med. 302, 650 /1980/
18. White, P., Graham, C.A.: In Joslin's Diabetes mellitus Lea and Febiger, Philadelphia, 349 /1973/

	Diabéteszes gyermekek		
	Egészséges kontrollok	I. csoport /jóll kezelték/	II. csoport /nem megfelelően kezelték/
Esetszám	30	16	13
Se.összlipid /g/l/	6,12 ± 1,54	6,53 ± 1,82 n.s.	6,63 p < 0,01
Se.összkoleszterin /mmol/l/	4,34 ± 0,66	4,52 ± 0,75 n.s.	4,59 ± 0,74 n.s.
Se.össztriglicerid /mmol/l/	1,35 ± 0,15	1,40 ± 0,31 n.s.	2,15 ± 0,55 p < 0,01
VLDL-C /mmol/l/	3,25 ± 0,45	3,35 ± 0,75 n.s.	3,46 ± 1,02 n.s.
LDL-C /mmol/l/	2,04 ± 0,68	2,98 ± 0,35 p 0,01	3,13 ± 1,00 p < 0,01
HDL-C /mmol/l/	1,09 ± 0,50	1,07 ± 0,41 n.s.	1,11 ± 0,40 n.s.

1. táblázat: Szérum-lipid és lipoprotein értékek /átlag ± SD/ diabéteszes gyermekekben és egészséges kontrollokban

Peja, Madácsy, Bognár és Kassay: Orv.Hetil. 123, 3005 /1982/

A DIABÉTESZES MAKROANGIOPÁTIA ÉS AZ
AGY VÉRKERINGÉSI ZAVARAI

Dr.Csornai Márta

A diabéteszes makroangiopátia és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolatának feltárásához ismernünk kell az arterioszklerózis szerepét a cerebrovaszkuláris betegségek patogenezisében. Az arterioszklerózis az agyat ellátó nagy és középnagy artériák megbetegedése, mely az intima megvastagodásával, plakk-képződéssel, és az elastica interna pusztulásával jellemezhető. Az arterioszklerotikus plakk szűkíti, sőt fali trombus képződése útján elzárhatja az ér lumenét, amelynek ellátási területében keringészavar támad. Ha a keringési elégtelenség súlyos, és a kollaterálisok nem tudják megfelelően kompenzálni, az agyszövet irreverzibilisen károsodik, a keringési elégtelenség és az encephalomalacia a merev falu, a tenzió ingadozásokhoz alkalmazkodni képtelen ér elzáródása nélkül is kialakulhat vérnyomásesés hatására.

Az arterioszklerózis talaján kialakult cerebrális infarktuszok nem oly mértékben letálisak, mint a koronária betegségek, mégis kétségtelenül az arterioszklerózis legpusztítóbb megnyilvánulásai: megfosztják áldozatukat emberi méltóságától, elrabolják fizikai erejét, kapcsolatteremtő képességét, önállóságát, függetlenségét.

Epidemiológiai vizsgálatok szerint az ateroszklerotikus cerebrovaszkuláris megbetegedés legfontosabb kockázati tényezői a hipertenzió, a szívbetegség, a diabétesz, ill. a glukóz-tolerancia csökkenése, a magas vérhemoglobín-koncentráció, a dohányzás és a zsír-anyagcsere zavarái. A kérdésről - különösen a vaszkuláris megbetegedéseknek az utóbbi évtizedekben tapasztalt előretörésével - számtalan értekezés jelent meg. Ezek közül kiemelkedik a Framingham-tanulmány. Kannel és mtsai 20 éven át követték 5209 férfi és nő sorsát, és rendszeres vizsgálatok során mérték fel a szóhajövő ún. rizikófaktorok szerepét a vaszkuláris betegségek kialakulásában. A legfontosabb kockázati tényezőnek a hipertónia bizonyult. Kevésbé hatékonyan, de a diabétesz is szerepet játszik a vaszkuláris betegségek patogenezisében. Diabéteszes egyénekben kétszeresre-háromszorosra növekedett az arterioszklerotikus megbetegedések aránya. A diabétesz hatása nőknél kifejezettebb, az érszövődmények gyakoribbak, mint férfiakon, de a következmények 10 évvel idősebb életkorban manifesztálódnak. A diabétesz férfiakban megduplázza, nőkben megháromszorozza a kardiovaszkuláris rizikót. Hasonló arányban nő diabéteszes férfiak és nők cerebrovaszkuláris szövődményeinek incidenciája is /8,9, 15/.

Hutchinson és Acheson összefoglaló munkái /5,6/ szerint hasonló következtetéseket már régebben is levontak: Grunnet /1963/ 107 diabéteszes beteg vizsgálata alapján állapította meg, hogy a diabétesz minden életkorban az arterioszklerózis gyakoriságának növekedésével és súlyosbodásával társul. Savre és mtsai /1964/ post mortem angiográfiával igazolták, hogy a diabétesz kedvez a sztenotizáló agyi érelváltozásoknak.

A szerzők nagy többsége megegyezik abban, hogy a

diabétesz a cerebrovaszkuláris betegek között gyakrabban fordul elő, mint az átlagos népességben. A gyakoriságot azonban az egyes szerzők nagyon különbözőnek találták: Baker és mtsai /1968/ 6,3 %, Goldner és mtsai /1971/ 8 %, Bental és Pillar /1972/ 27 %. Kurtzke monográfiájában /10/ is nagyon különböző, 6 és 16 % közötti frekvencia-értékek szerepelnek az epidemiológiával kapcsolatos irodalmi áttekintésben. Ennek valószínű okai a diabétesz definíciójában és a beteganyagok összetételében mutatkozó jelentős különbségek. A diabétesz jelentőségét egyértelműen bizonyító leletek mellett meglepő lehet, hogy olyan közlések is olvashatók, amelyek tagadják a diabétesz patogenetikai szerepét. /Goldenberg és mtsai 1958, Root 1959, Warren és mtsai 1966/

Nemcsak a nyilvánvaló diabétesz és a kardiovaszkuláris, illetve cerebrovaszkuláris betegségek között találtak összefüggéseket, hanem felismerték a prediabetikus állapot, a csökkent glukóztolerancia szerepét is. Jakobson /7/, olyan cerebrovaszkuláris betegeket vizsgált, akiknek nem volt manifest diabéteszük. A betegek 25 %-ában talált kóros glukóz-toleranciát, míg a kontrolloknak csak 10 %-ában. A cerebrovaszkuláris betegek felének volt kóros az érzékenyebb prednison - glukóz-tolerancia tesztje. Mások, akik magasabb átlagéletkorú beteganyagot gyűjtöttek tapasztalataikat, még nagyobb arányban találták a glukóz-tolerancia csökkenését. Riddle és mtsai /12/ a glukozilált hemoglobin koncentrációját vizsgálták, amely a plazma-glukóz koncentrációjától függ, és a vörösvértestek kb. 3 hónapos élettartamának megfelelően a vizsgálat előtti időszak vércukor viszonyait tükrözi. Friss, nem diabéteszes cerebrovaszkuláris megbetegedésben a glikozilált hemoglobin értéke magasabb volt, mint a kontrolloké, és megegyezett a diabéteszes,

de cerebrovaszkuláris lézió nélküli betegekével. Eszerint a hiperglikémia megelőzné az ictust, és az akut cerebrovaszkuláris betegek kb. felében előfordul.

A diabéteszes beteg életkilátásait manapság éppen az szabja meg, hogy milyen mértékben és milyen korán alakulnak ki az érszövődmények. Schettler monográfiájában /14/ és Entmacher és mtsai /3/ nagy anyagot felölelő statisztikai feldolgozásában nyomon követhetjük azt a drámai változást, amely a diabéteszes halálozásban az inzulin felfedezése óta bekövetkezett. Az inzulin korszak előtt a diabéteszesek legalább fele kómában és legfeljebb 1/4-e az arterioszklerózis valamely következményében halt meg. A 40-es évekre a kóma-halálozás 5 % alá csökkent, de a vaszkuláris halálok aránya 66 %-ra nőtt. A 60-as évek elején a diabéteszeseknek már csak 1 %-a halt meg kómában és 77 %-uk vaszkuláris betegségben. Bár a diabéteszesek mortalitása csökkent, még mindig jelentősen meghaladja az átlagos népességét: a férfiak között 2,5-szer, a nők között 3,5-szer nagyobb. Entmacher és mtsai elemzik a diabéteszes betegek halálokait. Felnőttkori diabéteszben a nagyerek betegsége a leggyakoribb halálok, különösen a kardiovaszkuláris betegségek nagy gyakorisága tűnik fel. A cerebrovaszkuláris elhalálozás mindkét nemben kb. duplája a normális populációban talált mennyiségnek. A fiatalkori diabéteszre a kiserek megbetegedését tükröző renovaszkuláris mortalitás a jellemző, amely az átlagnépességnek a 17-szerese!

A diabétesz által elősegített érelváltozások - így az agy ereinek szklerotikus változásai is - két csoportra oszthatók:

A nagy artériákon az arterioszklerózisra jellegzetes elváltozások játszanak. A következmények /encephalomalacia az érintett ér ellátási területében/ ugyancsak azonosak a cerebrális arterioszklerózisban tapasztaltak-

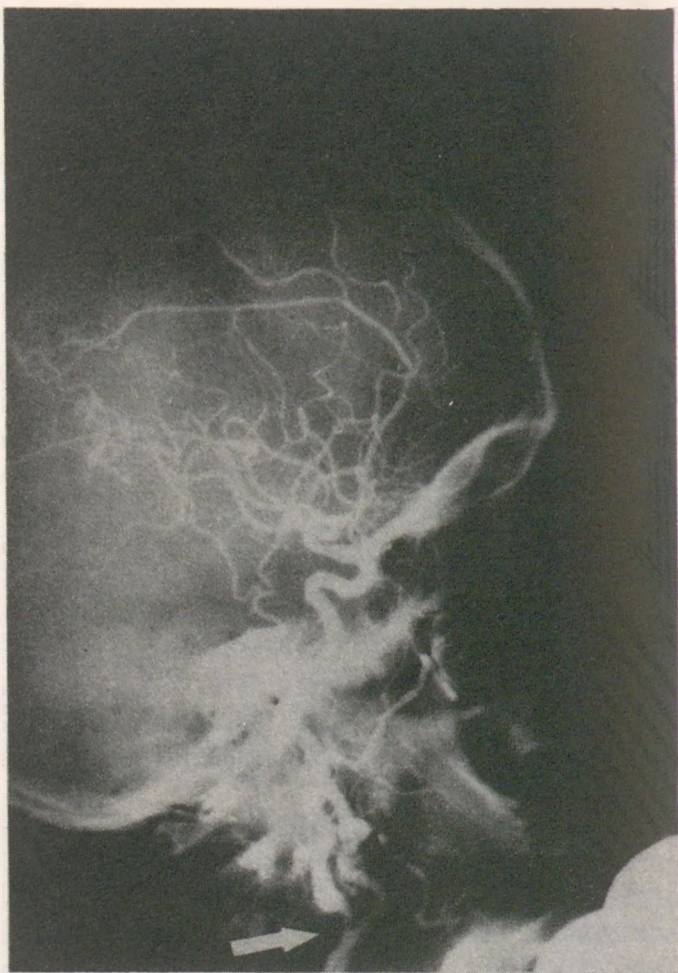
kal /4,13/. Minthogy a diabétesz gyakran társul a hipertóniához és a hiperlipidémiához, az angioszklerózis kialakulásához ezek a tényezők is hozzájárulhatnak.

Az 1. ábrán diabéteszes beteg carotis-angiogramja látható. A carotis internán előrehaladott arterioszklerózis jelei, a carotis villa felett súlyos sztenózis látszik.

A kisartériák, arteriolák, kapillárisok és venulák elváltozásai, a diabéteszes mikroangiopátiának nevezett jelenség, a diabéteszre specifikusnak tekinthető. Ennek jellegzetességei: a kapillárisok bazális membránjának megvastagodása; endotelsejt-proliferáció, amely lumen-szűkülettel járhat; és a glikoproteineknek, valamint a mukopoliszacharidoknak a nagymértékű lerakódása az érfalban /1,3,13/. Reske-Nielsen és mtsai /11/ fiatal diabéteszben elhalt betegek agyában tapasztalt jellegzetes elváltozásokról így írnak: az agyállomány diffúz degeneratív elváltozásai pszeudokalcinózissal, leptomeninx fibrosis és nucleus dentatus atrophia. Ezt a patológiai, ill. hisztológiai képet nevezték diabéteszes encefelopátiának. Kialakulásában valószínűleg egyaránt szerepe van a mikroangiopátiának és a szénhidrát-anyagcsere zavarának.

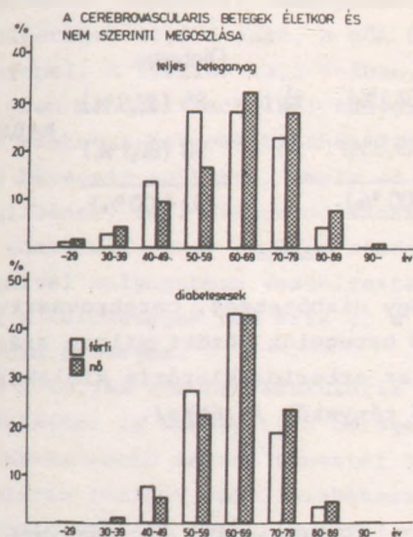
A klinikai kép változatos lehet, klinikailag tünetmentes betegek is előfordulnak. A vasa nervorum mikroangiopátiája magyarázza a diabéteszben nem ritka szemizom-bénulásokat. A mikroangiopátia már a prediabéteszes stádiumában, a kémiailag megfogható anyagcsere-zavar előtt kialakulhat.

A DOTE Ideg- és Elmegyógyászati Klinika Cerebrovascularis Osztályán 5 év alatt 1426 beteget kezeltünk. A férfibetegek száma valamivel nagyobb volt /772/, mint a nőké /654/. Átlagéletkoruk 62,2 év.



1.ábra: 68 éves nőbeteg jobboldali carotis angiogramja. 23 éve szenved diabéteszben, 10 éve hipertóniás. Hirtelen kialakult baloldali hemiparézis és végtagzsibbadás miatt vettük fel. A gyorsan kialakult diabéteszes kóma miatt belklinikára helyeztük át.

A 2. ábra felső részén a betegek életkor szerinti megoszlását látjuk. A férfiak között az 50-es és 60-as években mutatkozik a morbiditási csucs.



2. ábra

A nők "korfa" csúcsa egy életévtizeddel később van. Betegeink közül 163-nak az anamnézisében szerepelt diabétesz /11,3 %/. Ezek között vannak enyhe, csak diétát igénylő jóindulatu időskori diabéteszesek és nagy inzulin-igényű, régóta fennálló súlyos formák is. Betegeink között tehát a diabétesz legkülönbözőbb súlyosságú megnyilvánulási formái fordulnak elő. A diabéteszes betegek életkor szerinti megoszlását az ábra alsó részén tüntettük fel. A legnépesebb a 60-as években járók korcsoportja mind a nők, mind a férfiak között. Ugy tűnik tehát,

hogy a nők egy évtizedes "késése" diabéteszben elmosódik.

Az irodalmi adatokkal egybehangzóan a mi betegeink között is nagyobb arányban voltak a nők. Míg a teljes beteganyagnak csak 46 %-át tették ki a nőbetegek, a diabéteszesek között arányuk 60,1 % volt /3.ábra/.

Összes		Diabetes		p < 0,05
férfi	772 (54,1%)	férfi	65 (39,9%)	
nő	654 (45,9%)	nő	98 (60,1%)	
1426 (100 %)		163 (100 %)		

3. ábra

Vizsgáltuk, hogy diabéteszes, cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő betegeink között milyen arányban fordultak elő egyéb, az arterioszklerózis kialakulását közismerten elősegítő tényezők /4.ábra/.

DIABETESES CEREBROVASCULARIS BETEGEK EGYÉB „RIZIKÓ FAKTORAI” (%)

	<u>férfiak</u>	<u>nők</u>
HYPERTONIA	85,1	95,0
CARDIALIS (decompensatio, arrhythmia)	46,3	54,0
HYPERTONIA + CARDIALIS	43,3	51,0

4. ábra

Saját tapasztalataink és az irodalom szerint a legjelentősebb e szempontból a hipertónia, amelynek aránya anyagunkban is igen nagy. A férfiak között 85,1 %, a nők között 95 % a hipertóniások aránya. Tehát csaknem minden diabéteszes nőbeteg hipertóniás volt! A szívműködés zavarára utaló adat /cardialis decompensatio vagy arrhythmia/ a férfibetegek 46,3 %-ának, a nők 54 %-ának anamnézisében szerepel. A férfiak 43,3 %-ában, a nőknek pedig kereken felében mindkét kockázati tényező egyidejűleg jelen volt. Ezeket a betegeket tehát összesen legalább három olyan betegség sujtotta, amely az arterioszklerózis kialakulásának, ill. súlyosbodásának kedvezett. Kitűnik az adatokból, hogy a nőket mindegyik kockázati faktor valamivel súlyosabban veszélyezteti, mint a férfiakat, bár a különbségek nem érik el a statisztikai szignifikancia szintjét.

Mint az a teljes cerebrovaszkuláris beteganyag adatainak elemzésekor is kiderült, a betegek legnagyobb részének több-kevesebb maradó tünettől járó isémiás cerebrovaszkuláris léziója volt. Diabéteszes betegeink között is hasonló volt az arány /5.ábra/.

DIABÉTESES CEREBROVASCULARIS BETEGEINK
MEGOSZLÁSA BETEGSÉGSOPORTOK SZERINT (%)

	<u>férfiak</u>	<u>nők</u>
TIA	4,5	5,0
Encephalomalacia	91,0	78,0
Infarctus haemorrhagicus	—	8,0
Térfoglaló vérzés	4,5	7,0

5. ábra

A férfibetegek 91, a nők 78 %-ában encephalomalacia alakult ki. Férfiaknál elenyésző a tranzitórius isémiás attack, ill. a roncsoló agyvérzések előfordulása /4,5-4,5 %/. Nőknél a TIA hasonlóan kis aránya mellett a vérzéses kórképek nagyobb gyakorisága tűnik fel: összesen 15 %.

A nők idősebb életkora, a rizikófaktorok számbeli tulsulya, a rossz prognózisu vérzéses kórképek nagyobb aránya a betegek életkilátásaiban is tükröződik /6.ábra/. Míg a férfiak 21 %-át vesztítettük el, a nők 1/3-a meghalt. Tünetmentes állapotban vagy javultan bocsátottuk el a férfibetegek majdnem 2/3-át. A nők ilyen aránya is szerényebb: 56 %.

DIABETESES CEREBROVASCULARIS BETEGEINK PROGNOSISA (%)

	<u>férfiak</u>	<u>nők</u>
Tünetmentes lett vagy javult	62,7	56,0
Változatlan vagy rosszabbodott	16,4	12,0
Meghalt	20,9	32,0

6. ábra

Összefoglalás

A szerző áttekinti a diabétesznek mint kockázati tényezőnek a szerepét a cerebrovaszkuláris betegségek patogenezisében az irodalmi adatok alapján. Ismerteti a diabéteszes makro- és mikroangiopátia patológiai és klinikai jellegzetességeit.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmegógyászati Klinikájának Cerebrovascularis Osztályán kezelt 1426 beteg közül 163-nak az anamnézisében szerepelt diabétesz /11,3 %/. A betegség nőbetegek között nagyobb arányban fordult elő, mint a férfiak között, és igen gyakran társult más ún. "rizikó"-faktorokkal, elsősorban hipertóniával. A diabéteszes, cerebrovaszkuláris betegségben szenvedők közt mindkét nemben az encephalomalacia volt a leggyakoribb kórforma; a nők között a vérzéses kórképek aránya nagyobb volt, mint a férfiak között. A diabéteszes cerebrovaszkuláris nőbetegek prognózisa kedvezőtlenebb, mint a férfiaké.

1. Cervós-Navarro, J.: In: G.Ule: Pathologie des Nervensystems. I. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, 1980. 84.o.
2. Ditzel, J.: In: Microcirculation in Ischemic Vascular Diseases. Advances in Diagnosis and Therapy. Proceedings of Congress. Munich 1980. Abbot Laboratories, 1981. 137.o.
3. Entmacher, P.S., Root, H.F., Marks, H.H.: Diabetes 13, 373 /1964/
4. Gänshirt, H.: Der Hirnkreislauf. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1972. 76o.o.
5. Hutchinson, E.C., Acheson, E.J., Strokes, W.B.: Saunders, London, Philadelphia, Toronto 1975. 211.o.
6. Hutchinson, E.C.: In: R.W.Ross Russell: Cerebral Arterial Disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1976. 17o.o.
7. Jakobson, T.: Acta Med.Scand. 182, 233 /1967/
8. Kannel, W.B.: In: R.W.Ross Russel: Cerebral Arterial Disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1976. 1.o.
9. Kannel, W.B., McGee, D.L.: JAMA 241, 2035 /1979/
10. Kurtzke, J.F.: Epidemiology of Cerebrovascular Disease. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.
11. Reske-Nielsen, E., Lundbaek, K., Rafaleson, O.J.: Diabetologia 1, 233 /1965/
12. Riddle, M.C., Hart, J.: Stroke 13, 356 /1982/
13. Ross Russell, R.W.: Cerebral Arterial Disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1976. 304.o.

14. Schettler, G.: Arteriosklerose. Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1961. 142.o.
15. Wolf, Ph.A. és mtsai: In: R.A.Thompson and J.R.Green:
Epidemiology of Stroke. Raven Press, New York, 1977.
5.o.

A KONFERENCIA BEZÁRÁSA

Az arterioszklerózis kutatásának európai pápája Schettler professzor 1982-ben az érrelmeszesedésről tartott nyugat-berlini világkongresszus nyitóbeszédében a modern élet első számu ellenségének nevezte az arterioszklerózist, és széles körű társadalmi összefogást sürgetve hirdetett harcot ellene.

Igen, az arterioszklerózis ellenség, félelmetes ellensége az élet teljében levő alkotó embernek. Ellenség, amely ellen lehet és kell küzdeni, s az ellene folytatott harcnak mindannyian katonái kell hogy legyünk, ha másképpen nem, saját életünk egészségesebb kormányzásával. De nekünk orvosoknak, akik jobban ismerjük ennek a betegségnek félelmetes erejét, s egyre jobban kezdjük ismerni gyengeségeit és sebezhető pontjait is, - több a kötelességünk: tanácsadás, szűrés a megelőzés érdekében és a lehetőség kínálta gyógyítás.

Nem engedhetjük, hogy az énekesek ajkán elhaljon a dal, a zenemű befejezetlen maradjon, a költemény soha ne kerüljön megírásra, hogy a kezekből időnek előtte kihulljon az ecset, a toll, a szike, vagy a vakolókanál. S ha ennek a kerekasztal-konferenciának nem lesz más eredménye, minthogy a küzdés lehetőségének, kötelezettségének a szemléletét, s a szűk armamentárium néhány fegyverét tovább viszi egy-egy közösségbe, már teljesítette feladatát.

Szives elnézésüket kérem, hogy a mai tudományos ülésünket Schettler professzornak a nyugat-berlini kongresszuson elhangzott nem magyar nyelvű, de a magyar egészségügyet is szolgálni kívánó zárómondatával fejezzem be: "Today everybody is responsible for conquering the number 1 /one/ enemy of our modern life: ARTERIOSCLEROSIS."

Dr. Orosz László



TARTALOMJEGYZÉK

DR. OROSZ LÁSZLÓ: Bevezetés.....	3
DR. ROMICS LÁSZLÓ: Hiperlipoproteinémia és atherogenezis cukorbetegségben.....	7
Dr. OROSZ LÁSZLÓ: Az érlemeszesedés néhány rizikó- faktorának szerepe a diabéteszes makroangiopátia kialakulásában.....	25
DR. POGÁ TSA GÁBOR: A prostanoidok jelentősége a diabéteszes makroangiopátia létrejöttében.....	39
DR. SZEGEDI JÁNOS: A diabéteszes makroangio- pátiáról a belgyógyász szemével.....	63
DR. MADÁCSY LÁSZLÓ: A macroangiopathia diabetica gyermekkori vonatkozásai.....	79
DR. CSORNAI MÁRTA: A diabéteszes makroangiopátia és az agy vérkeringési zavarai.....	87
DR. OROSZ LÁSZLÓ: A konferencia bezárása.....	100

