

A vércukorértékek nem feltétlenül jellemzik megfelelően a sejtanyagcsere-állapotot

Simon Kornél dr.¹ ■ Wittmann István dr.²

¹Siófoki Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Siófok

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai központ, II. Belgyógyászati Klinika, Nephrologiai Centrum, Pécs

A szakmai ajánlásokban a normális vércukorérték megvalósítása jelenti a diabetes sikeres kezelését, azaz a diabetes terápiájában az euglykaemia elérése a cél. Ez azt sugallja, hogy a normális vércukorérték normális anyagcsere-állapotot (eumetabolizmust) jelez, míg a hyperglykaemia kóros anyagcsere-állapotot (diszmetabolizmust) jelöl. Az is joggal felvethető, hogy vajon ugyanazon vércukorérték esetén az intracelluláris energiaszolgáltatás biokémiai mechanizmusai azonosak-e, avagy egymástól különböznek? A kérdés megválaszolása céljából a szerzők számos, egymástól eltérő patofiziológiai paraméterekkel jellemezhető klinikai állapotban vizsgálták a rövid távú, valamint a hosszú távú vércukorérték és a sejtanyagcsere jellemzőinek összefüggését az irodalmi adatok alapján. Tanulmányozták ezen összefüggést a micro- és a macroangiopathia patogenezisében, vizsgálták a vércukor és a sejtanyagcsere összefüggésének különbözőségeit 1-es és 2-es típusú diabetesben, valamint a vércukor és a myocardium-anyagcsere kapcsolatát akut és krónikus stresszben, továbbá a vércukor és a sejtanyagcsere viszonyát az úgynevezett „áttörési” (breakthrough) jelenségben, valamint a különböző metabolikus promoterek adása esetén. Arra a következtetésre jutottak, hogy az aktuális vércukorérték nagyon különböző mértékben jelzi az aktuális anyagcsere-állapotot. Az euglykaemiás állapot az esetek egy részében egyáltalán nem utal biztonságosan eumetabolizmusra (sejtszintű energiaegyensúlyra), és a hyperglykaemia sem a kóros (sejtszintű energiadeficiens) anyagcsere-állapotot jelzi feltétlenül. Az is megállapítható, hogy ugyanazon aktuális vércukorérték mellett ugyanazon szerv egyidejű anyagcsere-teljesítménye jelentősen különbözhet, továbbá ezen anyagcsere-állapot biokémiai háttérmechanizmusai alapvetően eltérők lehetnek. Az is megfogalmazható, hogy a tartósan fennálló ugyanazon vércukorérték-tartomány mellett az egyes szervek anyagcsere-állapota jelentősen különbözhet: bizonyos szervek anyagcsere-egyensúlya megtartott, más szervek anyagcsere-deficitje egyidejűleg jelentős lehet. A fenti következtetések arra vezethetők vissza, hogy a vércukorérték valójában egy transzportparaméter, amely az aktuális egyensúlyi állapotot jelzi a szénhidráttraktárból a vérbe irányuló glükózforgalom, illetve a vérből a szövetekbe irányuló glükózfelvétel között. Az egyensúlyt tartó kétirányú forgalom sebességének ismerete nélkül – pusztán a vércukorértékből – érdemi következtetés alig vonható le a sejtanyagcsere mennyiségi és minőségi jellemzőire vonatkozóan. *Orv. Hetil., 2017, 158(11), 409–417.*

Kulcsszavak: vércukor, sejtanyagcsere, intracelluláris energiatermelés, euglykaemia, hyperglykaemia, eumetabolizmus, diszmetabolizmus, 1-es típusú/2-es típusú diabetes mellitus, cardiovascularis kockázat

The blood glucose value not necessarily indicates correctly the cellular metabolic state

In clinical recommendations the normalized blood glucose level is declared as the main target in therapy of diabetes mellitus, i.e. the achievement of euglycemia is the main therapeutic goal. This approach suggests, that the normal blood glucose value is the marker of the normal carbohydrate metabolism (eumetabolism), and vice versa: hyperglycemia is associated with abnormal metabolism (dysmetabolism). However the question arises, whether identical blood glucose values do reflect the same intracellular biochemical mechanisms? On the basis of data published in the literature authors try to answer these questions by studying the relations between the short/longterm blood glucose level and the cellular metabolism in different clinical settings characterized by divergent pathophysiological parameters. The correlations between blood glucose level and cellular metabolism in development of micro-, and macroangiopathy, in the breakthrough phenomenon, as well as during administration of metabolic promoters, the discrepancies of relation between blood glucose values and cellular metabolism in type 1, and type 2 diabetes mellitus,

furthermore association between blood glucose value and myocardial metabolism in acute and chronic stress were analyzed. Authors conclude, that the actual blood glucose values reveal the actual cellular metabolism in a very variable manner: neither euglycemia does mandatorily indicate eumetabolism (balance of cellular energy production), nor hyperglycemia is necessarily a marker of abnormal metabolic state (debt of cellular energy production). Moreover, at the same actual blood glucose level both the metabolic efficacy of the same organ may sharply vary, and the intracellular biochemical machinery could also be very different. In case of the very same longterm blood glucose level the metabolic state of the different organs could be very variable: some organs show an energetically balanced metabolism, while others produce a significant deficit. These inconsistencies between blood glucose level and cellular metabolism can be explained by the fact, that blood glucose value is a transport parameter, reflecting the actual steady state of glucose transport from the carbohydrate pools into the blood, and that from the blood into the tissues. Without knowing the speed of these transports of opposite direction, the blood glucose value per se can not reveal the quantitative and qualitative characteristics of cellular metabolism.

Keywords: blood glucose, cellular metabolism, intracellular energetic pathway, euglycemia, hyperglycemia, eumetabolism, dysmetabolism, type 1, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk

Simon, K., Wittmann, I. [The blood glucose value not necessarily indicates correctly the cellular metabolic state]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(11), 409–417.

(Beérkezett: 2016. december 6.; elfogadva: 2017. január 24.)

Rövidítések

AMI = akut myocardialis infarctus; ATP-termelés = adenzin-trifoszfát-termelés; CP/ATP arány = kreatin-foszfát/adenzin-trifoszfát hányados; CRP = C-reaktív protein; GIK-oldat = glükóz-inzulin-kálium; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; GLUT-4 = glükóztanszporter-4; IgA = immunglobulin-A; IgE = immunglobulin-E; PCI = percutan coronariaintervenció; PPAR = peroxiszómaproliferációt aktiváló receptor; RAS = renin-angiotenzin rendszer; TNF-alfa = tumornekrozis-faktor-alfa

A szakmai ajánlásokban a diabeteses betegek akut coronariaszindrómájának, illetve szívelégtelenségének kezelésében a „diabetesspecifikus” üzenet az euglykaemiára való törekvés [1]. Ez azt jelenti, hogy a diabetes terápiajában a normális vércukorérték megvalósítása, az euglykaemia elérése a cél. Ez azt is sugallja, hogy a normális vércukorérték normális sejttanyagcsere-állapotot jelez, vagyis az euglykaemia eumetabolizmust – és megfordítva –, a hyperglykaemia pedig kóros sejttanyagcsere-állapotot jelöl. Mennyiben tekinthető ezen álláspont konzekvensnek?

Az alábbi kérdések fogalmazhatók meg. Az euglykaemia valóban azt jelenti, hogy a sejtszintű energiatermelő, biokémiai folyamatok energetikai egyensúlyt biztosítanak? További kérdés az is, hogy az adott energiaegyenlet eredményező biokémiai reakcióláncolat egyes elemei: az anaerob glikolízis, az aerob glükózoxidáció, a terminális oxidáció, az oxidatív foszforilálás, valamint a végeredményt képező makroerg foszfátszintézis egymáshoz viszonyított részvételi arányai változatlanok-e, avagy jelentősen eltérőek-e ugyanazon vércukorérték esetén? Másképpen fogalmazva: ugyanazon vércukorérték fennállásakor az intracelluláris energiaszolgáltatás biokémiai mechanizmusai azonosak-e, avagy egymástól különbözők-e?

Az anyagcsere kifejezés alatt a sejt ezen energiaszolgáltató biokémiai folyamatainak láncolatát értjük, amelynek eredménye a sejt energiaállapotát megjelenítő CP/ATP arány. Nem vitatható, hogy a legkülönbözőbb kórállapotok, legfőképp az úgynevezett anyagcsere-betegségek, így a diabetes is – eltérő mechanizmusokkal és eltérő szervi manifesztációkkal – az érintett szervek sejtjeinek energetikai egyensúlyát előnytelenül befolyásolják. Az ily értelemben vett sejttanyagcsere-károsodás képezi a szer-teágazó klinikai tünettan közös alapját.

Értelmezésünk szerint az eumetabolizmus kifejezés azt jelöli, amikor az energiaszolgáltató intracelluláris biokémiai láncolat működésének eredményeképp a sejt energetikai egyensúlya megtartott, azaz a CP/ATP arány normális. A diszmetabolizmus kifejezés alatt az eumetabolizmus hiányát értjük, amikor az energiaszolgáltató mechanizmusok diszfunkciójának következtében a sejt belüli normális CP/ATP arány már nem képes megvalósulni, vagy ha igen, akkor a „terheléssel” indukálható metabolikus rezerv teljesítmény – a normálishoz képest – már csökkentnek mutatkozik.

A kérdés megválaszolása céljából egy sor eltérő patofiziológiai paraméterekkel jellemezhető klinikai állapotban vizsgáltuk az aktuális (rövid időtartamú: óra, nap, hét), illetve a tartós (hosszú időtartamú: hónap, év) vércukor-érték és a sejttanyagcsere összefüggésének szorosságát.

A hyperglykaemia és a sejttanyagcsere, valamint az inzulinkezelés és a sejttanyagcsere összefüggése

A DIGAMI vizsgálat bizonyította, hogy cukorbetegség infarktuszában – illetve az azt követően – alkalmazott inzulinkezelés a túlélést jelentősen javította [2]. A DIGAMI

arra is adatot szolgáltatott, hogy minél magasabb a diabeteses infarktusból szenvedő betegek felvételkor észlelt vércukorértéke, annál nagyobb mérvű az inzulinnal elérhető túlélésjavulás [2], azaz minél kifejezettebb a hyperglykaemiával kapcsolatba hozható myocardiumanyagcsere-zavar, annál hatásosabb az inzulinkezelés. Más szóval, minél jelentősebb a vércukor inzulinnal történő rendezése, annál kifejezettebb az anyagcsere-javulás.

A DIGAMI következtetéseit többen kétségbe vonják, hivatkozva arra, hogy a DIGAMI-2 tanulmány [3] eredményei nem szolgáltattak megerősítő adatokat. Ez a kétség azonban azzal is magyarázható, hogy ebben a vizsgálatban sem az első 24 órában, sem az ezt követő időszakban az inzulinnal kezelt csoport szénhidrátanyagcsere-állapota nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoport értékeitől.

A vércukor és a sejttanyagcsere szoros kapcsolatát látszik erősíteni azon észlelés, miszerint az átmeneti stressz-hyperglykaemiát produkáló infarktusos betegek túlélése jelentősen rosszabbnak bizonyult az infarktus akut szakában is az euglykaemiás betegekéhez képest [4]. Hasonlóképpen, az akután végzett PCI során észlelt magasabb vércukorértékek is károsan befolyásolták a betegek életkilátásait [5]. Ezek az adatok a hyperglykaemia és az anyagcserezavar összefüggése mellett szólnak.

A diabeteses betegek bypassműtétje során 12 órán át alkalmazott GIK-oldat szignifikánsan javította a hosszú távú túlélést, utalva arra, hogy a műtét során jelentkező ischaemiás és reperfüziós eredetű anyagcserezavart (ischaemiás diszmetabolizmust) az egyidejű inzulin-glükóz kezelés mérsékelte [6].

Meglepő volt az a megfigyelés, hogy septicus, súlyos állapotú betegek túlélését a konvencionális kezelés mellett alkalmazott GIK-oldat meghosszabbította, feltehetően azért, hogy a toxikus eredetű sokszervi anyagcserezavart (toxikus diszmetabolizmus) a kezelés által előidézett fokozott szöveti glükózfelvétel és a következményes intracelluláris anyagcsere-javulás enyhíteni tudta [7]. Megjegyzendő, hogy ezen betegek mintegy 70%-ában stressz-hyperglykaemiát is lehetett dokumentálni.

A CREATE ECLA [8] tanulmányban több mint 20 000 betegen vizsgálták az akut szakban 24 órán át adott GIK-oldat hatását infarktusos betegek túlélésére. Elméletileg a GIK-oldat előnyös effektusa akkor várható, ha a fenyegetett szívizomterület károsodása még csak reverzibilis (az időablak kisebb, mint egy óra, azaz a kezeléstől a nekrosis késleltetése remélhető), másrészt akkor, ha a GIK-oldat adását sikeres reperfüzió követi, hiszen a keringés helyreállítása nélkül a nekrosis elkerülhetetlenül bekövetkezik. A sikeres reperfüzió esetén alkalmazott GIK-oldattól a reperfüziós ártalom mérséklése várható. Tekintettel arra, hogy a szóban forgó vizsgálatban az időablak jóval nagyobb (3,85 óra) volt, továbbá a GIK-oldat alkalmazása az esetek döntő többségében a reperfüziós intervenció után történt (4,7 órával a tünetek fellépte után), nem meglepő, hogy sem a halálozásban, sem az egyéb klinikai paraméterekben nem tudták kimutatni

a GIK-oldat előnyös hatását. Amennyiben a vizsgálatban részt vevő azon betegek adatait analizálták, akiknél az időablak egy óránál rövidebb volt, illetve a GIK-oldat adását sikeres reperfüzió követte, akkor az intervenció hatásosnak bizonyult [9]. Ezen adatok a GIK-oldat metabolikus promotor hatását támogatják: az egyidejű glükóz- és inzulinbevitel – a vércukorértéktől függetlenül – javítani képes a sejttanyagcseret.

Az ellentmondó adatokra való hivatkozással a GIK-oldat akut coronariaszindrómában történő alkalmazását illetően jelenleg nincs egyértelmű ajánlás.

Mire utal az „áttörési” inzulinkezelés („breakthrough”)?

A 2-es típusú diabetesesek krónikus hyperglykaemiájában alkalmazott néhány hetes intenzív (konzervatív vagy pumpa) inzulinkezeléssel a krónikus anyagcsere-károsodást átmenetileg vissza lehet fordítani [10]. Ennek során a károsodott inzulinérzékeny szövetek állapota (máj, zsír, vázizom stb.) és a szintén kóros béta-sejt-funkció javul. Kimutatható, hogy az inzulinrezisztencia, a hepaticus glükózkiáramlás csökken, és az inzulinszekréció növekszik. Feltételezik, hogy a kezelés az intracelluláris jelátviteli folyamatokat korrigálja, vagyis az inzulinkezeléssel elért „áttörés” előnyösen tudja befolyásolni a sejten belüli kóros biokémiai folyamatokat [11].

A vércukor és az anyagcsere összefüggése a microangiopathia patogenezisében

A klasszikus patogenetikai elképzelés szerint a cardiovascularis rizikófaktorok (köztük a vércukor) tartós emelkedése endotheldiszfunkcióhoz, ez cardiovascularis diszfunkcióhoz, majd strukturális remodelációhoz vezet a szívben, a macrovascularis és a microvascularis szegmensben egyaránt [12].

Jól ismert, hogy a coronariaágban levő organikus szűkület – az ismétlődő fizikai terhelések során – a poststenoticus érrendszer által ellátott myocardiumban repetitív ischaemiás attackokat eredményez. Az ezek során megjelenő, ismétlődő metabolikus dekompenzációs epizódok pedig – mintegy ellenreakció gyanánt – a kollaterális microvascularis hálózat kialakulását eredményezik, ugyanis a mikrocirkuláció-célszerv egységben a célszerv anyagcsere-egyensúlyának megtartása a teleologikus prioritás, míg a vasculatura a „kiszolgáló szerv”.

Joggal vehető fel, hogy a diabeteses anyagcserezavarban szenvedő szervezetben is – a nem diabeteses állapothoz viszonyítva – gyakrabban jönnek létre anyagcsere-dekompenzációs állapotok, amelyek a mikrocirkulációban „célszerű” adaptációt: vazoregeneratív reakciót váltanak ki. Ezen patogenetikai elképzeléssel jól egybevágh – egyrészt – az, hogy a mikrocirkulációs adaptáció (azaz a microangiopathia) éppen a diabetesben a legkifejezettebb. Másrészt az is támogatni látszik e feltételezést,

hogyan a microangiopathia azon szervekben (retina, idegrendszer, vese) a legkifejettebb, amelyek anyagcsere-aktivitása a legnagyobb, azaz a diabeteses anyagcserezavar okozta metabolikus deficit kialakulása ezen szervekben a leggyakoribb, illetve legnagyobb mértékű. Példaként említhető, hogy a retina anyagcsere-egyensúlyát az anaerob és aerob folyamatok állandó, együttes, teljes aktivitása tudja csak biztosítani [13].

A fenti összefüggést erősíti az a tapasztalat, miszerint minél kifejettebb a hyperglykaemia, annál jelentősebb a microangiopathia.

A diabetesre jellemző anyagcsere-romlás és a vele együtt járó hyperglykaemia ok-okozati kapcsolata kézenfekvőnek látszik. 1-es típusú diabetesben a sejtananyagcsere-zavar primer oka az inzulinhiány, míg a 2-es típusú diabetesben, metabolikus szindrómában feltételezett sejtananyagcsere-zavar pontos természete nem tisztázott, de a relatív inzulinhiány okozta diszmetabolizmus is oki tényező (lásd alább).

A vércukorszint-emelkedés és a következményes anyagcserezavar összefüggése sem elvethető: nem diabetesesekben glükózinfúzióval létrehozott tartós hyperglykaemia másodlagos anyagcserezavart (úgynevezett „glükototoxicitást”) hoz létre [14].

A hyperglykaemia és a sejtananyagcsere-zavar kapcsolatát jelzi a hyperglykaemiás diszmetabolizmus kifejezés.

A fent vázolt mechanizmus mellett szólnak azon evidenciák, amelyek szerint a hyperglykaemia (azaz a hyperglykaemiás diszmetabolizmus) mérséklése viszonylag gyorsan és kifejezetten megnyilvánul a microangiopathia javulásában, és csak jóval később és bizonytalanabban mérhető a macroangiopathia regressziójában [15, 16].

A vércukor és az anyagcsere összefüggése a macroangiopathia patogenezisében

Jól ismert tény, hogy 1-es típusú diabetesben a hyperglykaemia évtizedekig jelen lehet anélkül, hogy klinikailag jelentős macroangiopathia kimutatható lenne [17, 18]. A klinikailag észlelhető macroangiopathia pedig – az esetek döntő többségében – a diabeteses nephropathia súlyosbodásával – és az ezzel együtt járó magas vérnyomás és dyslipidaemia megjelenésével – esik egybe [18, 19].

A 2-es típusú diabetesben már jóval a tartós hyperglykaemia megjelenése előtt kifejlődik a klinikai szövődményeket (AMI, stroke, alsó végtagi érbetegség) is okozó macroangiopathia [17, 18, 20, 21]. A diabetes két formája tehát erősen eltérő módon viselkedik a macroangiopathia kialakulási idejének tekintetében. A 2-es típusban a vércukor normális – vagy alig emelkedett – értékeihez már igen kifejezett atheromatosis tartozhat, míg 1-es típusban rendszerint a vércukorértékek tartós és markáns emelkedése sem eredményez jelentős macroangiopathiát.

Mindezen megfigyelések egyértelműen utalnak arra, hogy sem az 1-es, sem a 2-es típusú diabetesben nem a

vércukor-emelkedés és a vele kapcsolható szöveti anyagcserezavar a döntő tényező az atheromatosis kialakulásában.

Ha az 1-es és 2-es típusú diabetesben észlelhető macroangiopathia létrejött a betegség természetes lefolyása során – időbeli megjelenését tekintve – jelentősen eltér, és ha ezen eltérés nem magyarázható a vércukorértékek kronológiai alakulásával, akkor olyan tényezőkben kell keresni a magyarázatot, amelyek nem a két betegség azonoságát (azaz a vércukor-emelkedést), hanem a különbözőségét (a cardiovascularis rizikófaktorok előfordulásában, valamint a sejtananyagcsere-zavar természetében megmutatkozó eltéréseket) teszik vizsgálódás tárgyává. Ezért mondják jó néhányan, hogy a 2-es típusú diabetes elnevezés nem a lényegyet megragadó megjelölés [22].

Az elmondottakból megállapítható, hogy a hyperglykaemia és a hozzá kapcsolható szöveti anyagcserezavar (hyperglykaemiás diszmetabolizmus) sokkal jelentősebb szerepet játszik a microangiopathia, mint a macroangiopathia kialakulásában. A 2-es típusú diabetesre jellemző sejtananyagcsere-zavar kitüntetetten érinti a macrovascularis szegmenst: ennek előbb diszfunkcióját, majd morfológiai remodellációját létrehozva okoz klinikai tüneteket, míg az 1-es típusú diabetesre jellemző hyperglykaemiás diszmetabolizmus hosszú ideig microangiopathiás szövődményekben nyilvánul meg.

Mindez arra utal, hogy az 1-es típusú és a 2-es típusú diabetesre jellemző anyagcserezavar természete egymástól jelentősen különbözik. Ezen egymástól eltérő kétféle diszmetabolizmus természetét az alábbiakban taglaljuk.

A vércukor és a szöveti anyagcserezavar összefüggésének különbözősége 1-es és 2-es típusú diabetesben

Jól dokumentált 2-es típusú diabetesben a postprandialis inzulinválasztás kóros volta: a hyperinsulinaemia mellett már igen korán (2-es típusú cukorbetegség hozzátartozóiban már az euglykaemiás fázisban) [22] kimutatható a pulzatisz inzulinválasztás hiánya, illetve a postprandialis korai inzulinválasztás csökkent mértéke, amelyet kórosan magas és afiziológiásan elhúzódó inzulinválasztás követ [23–25]. A vércukorszint jó ideig nem emelkedik, de a glükózanyagcsereben már eltérések jelennek meg. Példaként említhető, hogy a harántcsíkoló izom GLUT-4-mediált glükóztranszportjának csökkenése 2-es típusú cukorbetegség euglykaemiás rokonaiban már kimutatható [26], ugyanígy a glikogénszintézis és a glükózoxidáció csökkent kapacitása, valamint a fokozott laktátképződési hajlam [24, 25], továbbá a postprandialis glükagonszekréció kóros fokozódása is dokumentált [24, 25]. A bonyolult képhez hozzá tartozik az adipocytákból származó hormonok (TNF-alfa, leptin, rezisztin, adiponektin) nem pontosan ismert anyagcserehatásainak megváltozása, ugyanis ezen hormonok szintjei a normálistól jelentősen különböznek [26–29]. Mindez együtt

jól mutatja, hogy a 2-es típusú diabetes már igen korai szakában az elsődleges és másodlagos jelátviteli rendszer komplex zavarával kell számolni, amely zavar azonban nem vezet szükségszerűen vércukorszint-változáshoz, de szükségszerűen megváltoztatja a sejten belüli energia-szolgáltató biokémiai mechanizmusokat [11].

Például 2-es típusú diabetesben, metabolikus szindrómában a mitokondriumok indukálható metabolikus teljesítménye csökkent, aminek eredményeképp az intracelluláris CP/ATP arány redukálódik [30–33]. Az indukálható kontraktilis rezerv is csökken, aminek oka a citoszol kalciumion-oszcilláció amplitúdójának csökkent volta, illetve az excitáció-kontrakciós kapcsolódás sérülése [30–33]. Centrális obesitasban szenvedő betegek cardiovascularis kockázata nagyobb, mint a coronaria-rizikófaktorok tekintetében megegyező, de nem elhízott betegek kockázata [34]. Ezen adat a centrális obesitas önálló cardiovascularis rizikófaktor természetével szemben, sőt – a cardiovascularis rizikófaktorok egyezősége miatt – a centrális obesitasban megjelenő független kockázati tényező (sejtanyagcsere-zavar) léte mellett szól, ami a normális vércukorérték mellett is jelen lehet. Ezt a típusú anyagcserezavart jelöli az euglykaemiás diszmetabolizmus kifejezés.

Klinikai adatok is bizonyítják, hogy 1-es és 2-es típusú diabetesben és metabolikus szindrómában korán károsodik a legnagyobb energiaigényű szívciklus, a diasztolé [30–32, 35]. Terhelés echokardiográfiás mérésekkel igazolható, hogy a diasztolé kezdetén a mitralis szájadékon át történő beáramlás sebessége csökken, illetve a diasztolés telődéshez szükséges nyomás megnő a nem a diabeteses egyedekhez képest [31]. Ugyanígy demonstrálható az is, hogy a terhelés során, a szisztolé alatt az anulus fibrosus mozgássebessége, illetve annak amplitúdója is csökken [31], ugyanúgy, mint a terhelés alatti ejekciósfrakció-növekedés mértéke is kisebb az egészséges kontrollokhoz képest. Régi megfigyelés, hogy diabetesben a periinfarktusos zóna kompenzáló hiperkinézise csökken a nem diabetesesekhez képest [36, 37], ami klinikailag is igazolja, hogy a diabeteses myocardium indukálható funkcionális (metabolikus) tartaléka beszűkül. A GUSTO-I adatai [37] igazolták, hogy akut infarktuson átesett diabeteses betegek egy hónapos túlélése rosszabb, mint a nem diabeteses betegeké, noha a klinikai adatok (cardiovascularis rizikófaktorok, kísérő betegségek, a koronarográfiás kép) a két betegcsoportban azonosak voltak. Ezen megfigyelés nagy valószínűséggel a diabeteses anyagcserezavar önálló cardiovascularis kockázati szerepére utal, amely rizikótényező hozzáadódik az úgynevezett ischaemiás kórereditű cardiovascularis kockázathoz [38].

A fenti adatok 1-es és 2-es típusú diabetesben szenvedő „kevert betegcsoportra” vonatkoznak, ami arra utal, hogy mindkét típusú diabetesben egyaránt sejanyagcsere-zavar van jelen. A két típusú diszmetabolizmus természetük különbözik, de mindkettő a metabolikus rezerv kapacitás beszűkülését eredményezi.

A SAHS [39] adatai szerint a cardiovascularis mortalitás kockázata férfiakban és nőkben egyaránt szignifikánsan megnövekszik a metabolikus szindróma jelenlétében (diabetes nélkül), a 2-es típusú diabetes mellitus jelenlétében (metabolikus szindróma nélkül), amely kockázattöbblet a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulásakor – különösen nőkben – ugrásszerűen fokozódik. A metabolikus szindróma kizárólagos jelenléte (2-es típusú diabetes mellitus nélkül) az euglykaemiás diszmetabolizmus, a 2-es típusú diabetes mellitus egyedüli jelenléte (metabolikus szindróma nélkül) a hyperglykaemiás diszmetabolizmus, a kettő (metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes) együttes jelenléte pedig az euglykaemiás és hyperglykaemiás diszmetabolizmus által együttesen képviselt cardiovascularis rizikót hordozza.

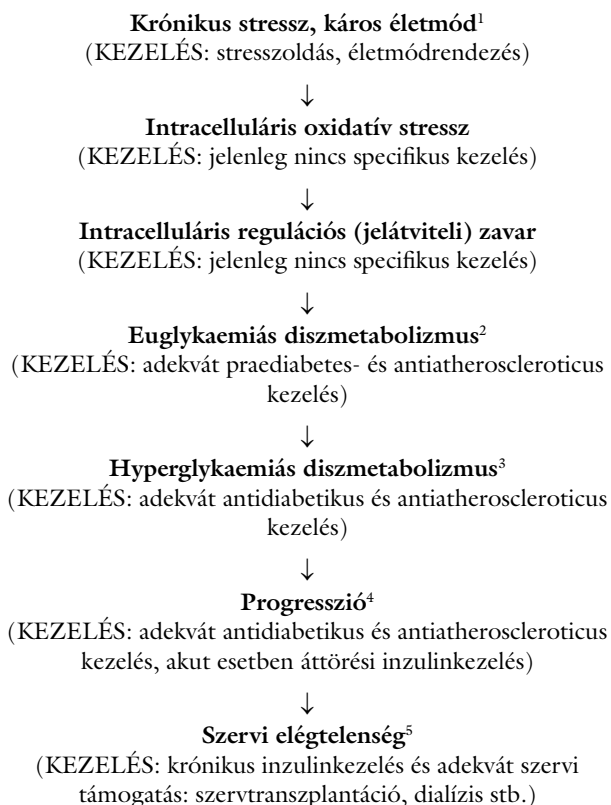
A fentiek azt jelentik, hogy a 2-es típusú cukorbeteg-jelöltekben már akkor számolni kell jelentős sejanyagcsere-zavarral, amikor a vércukor normális. Lényeges kihangsúlyozni, hogy a 2-es típusú cukorbetegségekre jellemző fenti komplex zavar egyáltalán nem rendelhető hozzá az 1-es típusban mért identikus vércukorértékekhez, sőt a jól beállított 1-es típusú cukorbetegre az úgynevezett „antiatherogen” anyagcsereclustert tartják jellemzőnek [19]. Mindez arra utal, hogy a normális vagy nem jelentősen emelkedett vércukor mellett is jelentős anyagcserezavar és cardiovascularis kockázattöbblet lehet jelen, és megfordítva, a hyperglykaemia – önmagában – nem feltétlenül jelent „arányos” cardiovascularis kockázattöbbletet.

Az elmondottakból az következik, hogy nem feltétlenül a vércukor önmaga jelenti a fokozott cardiovascularis kockázatot, hanem az aktuális (akár normális) vércukorértékkel együtt egyidejűleg jelen lévő magas vérnyomás, hyperlipidaemia, illetve haemostasiszavar. Mindezen tényezők együttesen eredményezik az elsődleges és a másodlagos messenger rendszer megváltozását, és a következményes intracelluláris biokémiai mechanizmusok diszfunkcióját, azaz diszmetabolizmust.

Megállapítható tehát, hogy normoglykaemia mellett is jelen lehet az anyagcserezavar, másrészt a hyperglykaemia tartós mérséklése javítja, de nem feltétlenül küszöböli ki az anyagcserezavart, sem pedig a cardiovascularis szövődmények kialakulását.

A vércukor és a myocardium-anyagcsere összefüggése akut és krónikus stresszben

Az akut és a krónikus stressz hemodinamikai, metabolikus, illetve morfológiai következményei jelentősen különböznek egymástól (*1. ábra*). Az akut stresszhelyzetben megjelenő myocardiumváltozások az alábbiakkal jellemezhetők: a keringő catecholaminszaporulat hatására a coronariaátáramlás megnő, a myocardium-anyagcsere fokozódik: a nyugalmi állapotra jellemző szabadzsírsav-égetés helyett a glükózoxidáció kerül túlsúlyba, a mitokondriumok oxigénfelhasználása, ATP-termelése



1. ábra

Az anyagcsere-betegségek és szövődményeinek kialakulása, progressziója, kezelhetősége

MAP = macroangiopathia; MIAP = microangiopathia

¹Fokozott energiabevitel, csökkent fizikai aktivitás, MAP kezdete.

²Intracelluláris metabolikus zavar, csökkent metabolikus rezerv kapacitás, praediabetes, MAP progressziója.

³Diabetes mellitus, MAP-progresszió.

⁴Reverzibilis béta-sejt-elégtelenség, MAP, MIAP.

⁵Irreverzibilis béta-sejt-elégtelenség, szív-, máj-, vese- stb. elégtelenség.

fokozódik, az anaerob glikolízis is aktiválódik, a kontraktilitás, a szívteljesítmény (frekvencia, verővolumen) megnő [30, 40–42]. Összességében a myocardiumperfúzió, az anyagcsere-teljesítmény, a szív munka egyaránt fokozódik.

Repetitív stressz esetén a perfúzió további tartalékokat képez (kollaterális érújdonképzés), az indukálható anyagcsere-teljesítmény tovább nő (a nyugalmi szabadzsírsav-oxidáció aránya fokozódik, az inzulinérzékenység, a terhelés során bekövetkező zsírsavról glükózoxidációra való áttérés mértéke, a glikogénraktárak mennyisége megnő). A szívizom morfológiai átépülése (bal kamrai hipertrófia megjelenése) szintén a nagyobb szívteljesítményt szolgálja [41, 42].

A krónikus stressz esetén a myocardium ezen jótékony hatású adaptációja azonban egy idő után maladaptációba megy át, amely állapot a krónikus szívelégtelenség kialakulását eredményezi. Ezen állapot az úgynevezett katecholamin-deszenzitizációval jellemezhető: a myocardium béta-1 receptorai „downregulálódnak”, a receptor-aktiváció csak extrém dózisú katecholammal váltható ki

[43, 44]. A myocardium-anyagcserében is változások jönnek létre: a katecholaminok által kiváltott szabadzsírsav-mobilizáció, az inkomplett szabadzsírsav-oxidáció a mitokondriumfunkció zavarát idézi elő (úgynevezett toxikus szabadzsírsav-anyagcseretermékek és „uncoupling” proteinek felszaporodása jön létre), ami miatt az ATP-termelés csökken, az aerob energia-szolgáltatás teljesítménye csökken, amit az anaerob glikolízis igyekszik kompenzálni [45, 46]. Mindez az úgynevezett oxidatívstressz-állapottal jellemezhető, ami az indukálható anyagcsere-kapacitás beszűkülését eredményezi (metabolikus remodelling). A sejtananyagcsere ezen típusú zavarát stresszasszociált diszmetabolizmus elnevezéssel lehet illetni [38]. A fenti anyagcsere-változásokkal összefüggésben a myocardium mechanikus funkciója is romlik (diasztolés és szisztolés diszfunkció jelenik meg), illetve a bal kamra jellegzetes morfológiai átalakuláson megy keresztül, úgynevezett dilatatív bal kamrai remodelláció jön létre [43, 44].

Mindez arra utal, hogy az akut, a repetitív, a krónikus stressz – noha a vércukorértékek nem feltétlenül különböznek – jelentősen eltérő myocardiumanyagcsere-állapotot takarnak. Más szóval: az anyagcsere-állapotra a vércukorérték nem tartalmaz megbízható információt.

A diabetes patofiziológiájából következik, hogy ezen állapot jellemzője a hyperglykaemiára való hajlam. Ezzel szemben a hypoglykaemiát a diabeteses beteg jó ideig képes sikerrel akár elhárítani – vagy legalábbis csökkenteni – az úgynevezett ellenregulációs mechanizmusokkal. Ez azt jelenti, hogy ugyanazon vércukorértékhez a legkülönbözőbb aktivitású ellenregulációs hormonszintek (katecholamin, kortikoszteroidok, növekedési hormon, glükagon, citokinek stb.) tartozhatnak. Nyilvánvaló, hogy ezek a jelentősen eltérő endokrin állapotok – az egyidejű azonos vércukorértékek ellenére – nem eredményezhetnek azonos sejtananyagcsere-állapotot. Más szóval, az azonos vércukorérték „mögött” teljesen eltérő metabolikus állapotok húzódnak meg, azaz a vércukorérték nem feltétlenül releváns paraméter az aktuális metabolizmus felfedésében.

Jól dokumentált, hogy a rövid távot teljesítő sprinter és a maratoni futó vércukorértékei vagy normálisak, vagy némileg emelkedettek. Ezen vércukorértékek mögött mindkét esetben fokozott anyagcsere-teljesítmény húzódik meg. Más szóval: ebben az esetben az esetleges hyperglykaemia tehát nem anyagcsere-károsodást, azaz csökkent anyagcsere-teljesítményt, hanem annak ellenkezőjét: fokozott anyagcsere-teljesítményt „takar”. Ezen fokozott anyagcsere-teljesítmény energiaszükségletét a rövidtávúfutó esetében a makroergfoszfát-tartalékok (kreatinfoszfát és ATP) akut deplációja, valamint az anaerob glikolízis aktivációja együttesen szolgáltatja, míg a maratoni futó esetében az energia fő szolgáltatója a citrátkör aerob anyagcsere-folyamata, ahol a fő energiaforrás nem a glükóz, hanem a szabad zsírsav égetése. Mindez egyértelműen arra utal, hogy ugyanazon vércukorérték mögött teljesen különböző, egymástól eltérő anyagcse-

re-mechanizmusok működnek, azaz a vércukorérték ön-magában – ismételten – nem tekinthető releváns anyagcsere-referensnek.

A vércukor és a szöveti anyagcsere összefüggése a metabolikus promoterek ismeretében

Az UKPDS [21, 47] szerzői érdekes megfigyelésről számoltak be. A metforminnal kezelt 2-es típusú diabeteses betegek klinikai kimenetele szignifikánsan jobb volt, mint az inzulinnal vagy az egyéb per os antidiabetikummal kezelt egyedekben, noha az „anyagcserehelyzet” (tartós vércukorérték) nem különbözött a fenti betegcsoportokban. A metformin ezen előnyös hatása tehát nem a jobb vércukorértékekhez, hanem valamely egyéb mechanizmushoz (inzulinrezisztencia csökkentése, anyagcsere-promóció) volt hozzárendelhető [48]. A vércukorérték tehát ismét nem nevezhető megbízható paraméternek az aktuális anyagcsere-állapot megítélés szempontjából.

A metabolikus promoterek alkalmazása egy új lehetséges hatásmechanizmus lehetőségére utal. A metformin mellett egyéb hivatkozások is citálhatók: az akarbóz – amellett, hogy a glükózfelszívódást gátolja – az inkretinek (GLP-1) aktiválásával inzulinsekreció fokozó hatással is rendelkezik [48], a postprandialis hyperglykaemia mérséklésével pedig előnyös anyagcsere-módosulások jönnek létre [48–50]. A fibrátok, a tiazolidindionok, sőt a statinok is – a PPAR-magreceptorokon történő hatással – alapvető celluláris metabolikus folyamatokat befolyásolnak [48, 51]. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a metabolikus szindrómában feltételezett sejtananyagcsere-zavarra fejtsenek ki jótékony hatást [48, 52, 53]. Ezen új megközelítésre irányítják a figyelmet a fenti biztató adatok, de jelenleg még nem rendelkezünk meggyőző bizonyítékokkal.

Mindemellett e helyütt is hangsúlyozni kell, hogy az euglykaemiára való törekvés változatlanul hatásos fegyver a diabetes mellitus kezelésében, és – ezáltal – fontos tényezője a cardiovascularis rizikó csökkentésének is [54].

Következtetések

Az elmondottakat összefoglalva kijelenthető, hogy az aktuális vércukorérték nagyon különböző mértékben jelzi az aktuális anyagcsere-állapotot. Az euglykaemiás állapot az esetek egy részében egyáltalán nem utal biztonságosan eumetabolizmusra (sejtszintű energiaegyensúlyra), és a hyperglykaemia sem a kóros (sejtszintű energiadeficiens) anyagcsere-állapotot jelzi feltétlenül.

Az is megállapítható, hogy ugyanazon aktuális vércukorérték mellett ugyanazon szerv egyidejű anyagcsereteljesítménye nemcsak, hogy jelentősen különbözhet,

hanem ezen anyagcsere-állapot biokémiai háttérmechanizmusai is alapvetően eltérők lehetnek.

Az is megfogalmazható, hogy a tartósan fennálló ugyanazon vércukortartomány mellett az egyes szervek anyagcsere-állapota jelentősen különbözhet: bizonyos szervek anyagcsere-egyensúlya megtartott, más szervek anyagcsere-deficitje egyidejűleg jelentős lehet.

A diabetesre jellemző akcelerált öregedés a legnagyobb anyagcsere-aktivitású szervekben (retina, agy, szív, vese) jelenik meg. Mivel mindezen szervek megkülönböztetett sorsa ugyanazon vércukortartomány mellett alakul ki, ezért kijelenthető, hogy ugyanazon tartós vércukortartomány nem jelzi az egyes szervek nagyon is különböző anyagcserehelyzetét, sem a funkcionális, sem a morfológiai állapotban fellelhető eltéréseket. A vércukorértékek tehát nem nevezhetők a különböző szervek állapotára általában jellemző anyagcsere-paraméternek.

A fenti megállapítások nem meglepőek, ha tekintetbe vesszük azon nyilvánvaló ténytet, hogy a vércukorérték valójában egy transzportparaméter. A keringésnek – mint kiszolgáló-szállító rendszernek – teleologikus értelme a szervek, a szövetek anyagcserejéhez szükséges komponensek célba juttatása. Ezen transzportrendszerből, a vérből vett minták kémiai analíziséből próbálunk következtetést levonni az egyes szervek anyagcsere-állapotára vonatkozóan.

Általános biológiai érvénytel bíró megállapítás, hogy a keringési (transzport-) rendszerek lényegesen különböző paraméterekkel jellemezhetők, mint a velük szoros kapcsolatban álló szöveti kompartmentek. Példaként említhető a keringő vs. szöveti IgA és IgE, a humorális és a szöveti RAS-rendszer, a legkülönbözőbb hormonok, a CRP, a lipidek, az aminosavak, az anorganikus ionok stb. humorális és szöveti rendszerei.

Hasonlóképp tekinthetünk a különböző szervek (elsősorban a máj, a harántcsíktolt izomszövet) szénhidrátaktárait, amelyek a keringési rendszeren keresztül biztosítják a különböző szervek – egymástól eltérő mértékű és mechanizmusú – glükózfelvételét. Utóbbira példaként említhető a máj, a zsírszövet, a szívizom, a harántcsíktolt izomzat – a többi szövetektől eltérő – glükóztranszportsajáttsága (úgynevezett inzulindependens glükózfelvétel).

A vércukor valójában egy egyensúlyi állapotot jelöl – egyfelől – a szénhidrátaktárból a vérbe irányuló forgalom és – másfelől – a vérből a szövetekbe irányuló glükóztranszport között. Az egyensúlyt tartó kétirányú forgalom sebességének ismerete nélkül azonban – pusztán a vércukorértékből – érdemi következtetés alig vonható le az egyes szervek aktuális glükózfelvitelére és – még kevésbé – a sejtananyagcsere állapotára vonatkozóan. Más szóval, az aktuális vércukorérték és az aktuális anyagcsere-aktivitás összefüggése erősen megkérdőjelezhető. A ténylegesen meglévő metabolikus aktivitást – annak az egész szervezetre érvényes globális mértékét – sokkal inkább kifejeznék az „össz-szöveti” glükózfelvétel (glucose disposal) ismerete.

Ami pedig az egyes szervek aktuális anyagcsere-állapotának valódi megítélését (beleértve az úgynevezett metabolikus rezerv kapacitást is) illeti, a bioimaging módszerekkel történő mérésektől remélhetünk objektív adatokat [55].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A hipotézis kidolgozása, a kézirat megszövegezése mindkét szerző közös munkája. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 2015, 34(39), 3035–3087.
- [2] Malmberg, K., for the DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*, 1997, 314(7093), 1512–1515.
- [3] Malmberg, K., Rydén, L., Wedel, H., et al., for the DIGAMI 2 Investigators: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur. Heart J.*, 2005, 26(7), 650–661.
- [4] Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., et al.: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: systematic overview. *Lancet*, 2000, 355(9206), 773–778.
- [5] Muhlestein, J., Anderson, J. L., Horne, B. D., et al.: Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.*, 2003, 146(2), 351–358.
- [6] Lazar, H. L., Chipkin, S. R., Fitzgerald, C. A., et al.: Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*, 2004, 109(12), 1497–1502.
- [7] Van den Berghe, G. V., Wouters, P., Weekers, F., et al.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(19), 1359–1367.
- [8] Mehta, S. R., Yusuf, S., Diaz, R., et al., CREATE-ECLA Trial Group Investigators: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293(4), 437–446.
- [9] Apstein, C. S., Opie, L. H.: A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. *Eur. Heart J.*, 2005, 26(10), 956–959.
- [10] Kramer, C. K., Zinman, B., Retnakaran R.: Short-term intensive insulin therapy in type diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2013, 1(1), 28–34.
- [11] Wittmann, I.: The potential common mechanism of hormonal resistance, and its suggested role in pathogenesis of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. [Hormonrezisztenciák lehetséges közös oka és annak feltételezett szerepe a metabolikus szindróma, ill. a cardiovascularis betegségek kialakulásában.] *Diabet. Hung.*, 2014, 22(3), 173–179. [Hungarian]
- [12] Reaven, G.: Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. The end of the beginning. *Circulation*, 2005, 112(20), 3030–3032.
- [13] Graymore, C. N.: Biochemistry of the retina. In: Graymore, C. N. (ed.): *Biochemistry of the eye*. Academic Press, London–New York, 1970.
- [14] Van den Berghe, G.: Insulin vs. strict blood glucose control to achieve a survival benefit after AMI? *Eur. Heart J.*, 2005, 26(7), 639–641.
- [15] Libby, P., Plutzky, J.: Diabetic macrovascular disease. The glucose paradox? *Circulation*, 2002, 106(22), 2760–2763.
- [16] Ilnat, M. A., Thorpe, J. E., Ceriello, A.: Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet. Med.*, 2007, 24(6), 582–586.
- [17] Gerstein, H. C., Yusuf, S.: Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet*, 1996, 347(9006), 949–950.
- [18] Grundy, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., et al.: Diabetes and cardiovascular disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 1999, 100(10), 1134–1146.
- [19] Taskinen, M. R.: Lipid metabolism in diabetes. In: Taskinen, R. (ed.): *Diabetes in the new millennium*. W. B. Saunders Company, 2000, 32–55.
- [20] Stern, M. P.: Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes*, 1995, 44(4), 369–374.
- [21] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352(9131), 837–853.
- [22] Tattersall, R. B.: Type 2 diabetes or NIDDM: looking for a better name. *Lancet*, 1989, 333(8638), 589–591.
- [23] DeFronzo, A.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*, 1992, 35(4), 389–397.
- [24] Dinneen, S., Gerich, J., Rizza, R.: Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327(10), 707–713.
- [25] Dinneen, S. F.: Mechanism of postprandial hyperglycaemia in diabetes mellitus. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 7(8), 724–729.
- [26] Lefèbvre, P. J., Scheen, A. J.: Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29(Suppl. 2), 1–6.
- [27] Ceriello, A.: The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet. Med.*, 1998, 15(3), 188–193.
- [28] Kahn, B. S., Flier, J. S.: Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106(4), 473–481.
- [29] Winkler, G., Salamon, F., Salamon, D., et al.: Elevated serum tumour necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in obesity. *Diabetologia*, 1998, 41(7), 860–861.
- [30] Taegtmeyer, H.: Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 2004, 110(8), 894–896.
- [31] Guba, A., Harmancey, R., Taegtmeyer, H.: Nonischemic heart failure in diabetes mellitus. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2008, 23(3), 241–248.
- [32] Von Bibra, H., St. John Sutton, M.: Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia*, 2010, 53(6), 1033–1045.
- [33] Horowitz, J. D., Chirkov, Y. Y., Kennedy, J. A., et al.: Modulation of myocardial metabolism: an emerging therapeutic principle. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2010, 25(4), 329–334.

- [34] *Haffner, S. M.*: Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur. Heart J. Supplements*, 2006, 8(Suppl. B), B20–B25.
- [35] *Kassiotis, C., Rajabi, M., Taegtmeyer, H.*: Metabolic reserve of the heart: the forgotten link between contraction and coronary flow. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2008, 51(1), 74–88.
- [36] *Soläng, L., Malmberg, K., Rydén, L.*: Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur. Heart J.*, 1999, 20(11), 789–795.
- [37] *Woodfield, S. L., Lundergan, C. F., Reiner, J. S., et al., for The GUSTO-I Angiographic Investigators*: Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28(7), 1661–1669.
- [38] *Simon, K., Surek, R., Szamosi, I., et al.*: The role of non-ischemic diabetic cardiomyopathy in pathogenesis of the increased cardiovascular risk. [A nem iszkémiás diabeteses cardiomyopathia szerepe a fokozott cardiovascularis kockázat előidézésében.] *Cardiol. Hung.*, 2011, 41(3), 200–205. [Hungarian]
- [39] *Hunt, K. J., Resendez, R. G., Williams, K., et al.*: National cholesterol education program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 2004, 110(10), 1251–1257.
- [40] *Opie, L. H.*: Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am. J. Cardiol.*, 1975, 36(7), 938–953.
- [41] *Landray, M. J., Toescu, V., Kendall, M. J.*: The cardioprotective role of β -blockers in patients with diabetes mellitus. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2002, 27(4), 233–242.
- [42] *Bristow, M.*: Antiadrenergic therapy of chronic heart failure. Surprises and new opportunities. *Circulation*, 2003, 107(8), 1100–1102.
- [43] *Wallhaus, T. R., Taylor, M., DeGrado, T. R., et al.*: Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 2001, 103(20), 2441–2446.
- [44] *Shakar, S. F., Lowes, B. D., Lindenfeld, J., et al.*: Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with β -blockers. *J. Card. Fail.*, 2004, 10(1), 15–20.
- [45] *Bell, D. S.*: Advantages of a third-generation β -blocker in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93(9 Suppl. 1), 49–52.
- [46] *Essop, M. F., Opie, L. H.*: Metabolic therapy for heart failure. *Eur. Heart J.*, 2004, 25(20), 1765–1768.
- [47] *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34.) *Lancet*, 1998, 352(9131), 854–865.
- [48] *Krentz, A. J., Bailey, C. J.*: Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, 65(3), 385–411.
- [49] *Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., et al.*: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur. Heart J.*, 2004, 25(1), 10–16.
- [50] *Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., et al., for The STOP-NIDDM Trial Research Group*: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9323), 2072–2077.
- [51] *Beckman, J. A., Creager, M. A., Libby, P.*: Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, 287(19), 2570–2581.
- [52] *Adler, A. I.*: Cardiovascular risk reduction in diabetes: underemphasised and overdue. Messages from major trials. *Clin. Med.*, 2001, 1(6), 472–477.
- [53] *Haffner, S. M., Mykkänen, L., Festa, A., et al.*: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*, 2000, 101(9), 975–980.
- [54] *Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al.*: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(5), 383–393.
- [55] *Han, W., Chuang, K. H., Chang Y. T., et al.*: Imaging metabolic syndrome. *EMBO Mol. Med.*, 2010, 2(6), 196–210.

(Simon Kornél dr.,
Siófok, Semmelweis u. 1., 8600
e-mail: simonkorneldr@t-online.hu)