

# Szív-érrendszeri rizikófaktorok kapcsolata a megtartott szisztolés funkcióval járó szívelégtelenséggel

Szabados Csongor<sup>1</sup>, Buzogány Jázmin<sup>1</sup>, Orbán Viktor<sup>2</sup>, Mihály Katinka oh., Ambarus Andrea oh., Mezei Katalin oh., Incze Sándor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>4. sz. Belgyógyászati Klinika, Marosvásárhely, <sup>2</sup>Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Kórház

## Relația dintre insuficiența cardiacă cu funcție sistolică păstrată și factorii de risc cardiovasculari

Introducere: În ciuda metodelor moderne de tratament, insuficiența cardiacă rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică. În mai mult de 50% din cazuri ne confruntăm cu insuficiența cardiacă cu funcție sistolică păstrată (ICFSP). Material și metodă: 19 pacienți (7 bărbați, 12 femei) care îndeplinesc criteriile ICFSP (FE>50), au fost evaluați ecocardiografic, analizând parametrii metabolici și au fost supuși examenului clinic. Disfuncția diastolică a fost caracterizată ca tip relaxare alterată, pseudonormală și de tip restrictiv. Rezultate: Pacienții au avut în medie 62±13 ani. 14 pacienți au prezentat pattern tip relaxare alterată, 2 pacienți pattern pseudonormal și 3 pacienți pattern restrictiv. Nu s-a putut demonstra o asocierie statistic semnificativă, între severitatea disfuncției diastolice și valorile glicemiei, lipidelor și a valorilor tensionale sistolice sau diastolice. 4 pacienți au fost încadrați într-o clasă NYHA avansată, 3 dintre ei au asociat pattern restrictiv și fibrilație atrială. Concluzii: Cea mai frecventă disfuncție diastolică întâlnită era cea de tip relaxare alterată. Clase NYHA avansate s-au asociat cu un pattern restrictiv și prezența fibrilației atriale. Patologia asociată cea mai frecventă era hipertensiunea arterială.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă, factorii de risc cardiovasculari, funcție diastolică

## The relationship between heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular risk factors

Background: Heart failure (HF) represents a major health concern with a severe outcome despite modern therapies. In more than 50% of cases left ventricular (LV) systolic function is preserved. Methods: 19 patients (7 male, 12 female) fulfilling the criteria for heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) (EF>50%), underwent 2D echocardiography, metabolic and clinical evaluation. Diastolic function was characterized as delayed relaxation pattern, pseudo normal or restrictive. Results: Mean age of the patients was 62 ± 13 years. 14 patients had delayed relaxation pattern, 2 patients had pseudonormal pattern, and 3 patients had restrictive. There were no significant association regarding the severity of diastolic dysfunction with glucose levels, lipids and systolic or diastolic blood pressure values. 4 patients had high NYHA class heart failure, and 3 pts from this group associated restrictive pattern and atrial fibrillation. Conclusions: The most common diastolic dysfunction was the delayed relaxation pattern. Higher NYHA class was associated with restrictive pattern and with the presence of atrial fibrillation.

Keywords: heart failure, cardiovascular risk factors, diastolic function

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 29-33

www.orvtudert.ro

A diasztolés szívelégtelenség egy viszonylag új dignózis, a szív-ultrahang elterjedésének köszönhetően egyre gyakrabban diagnosztizálják. A szívelégtelen betegek kb. 50%-a ebben a fajta szívelégtelenségben szenved [2, 6, 8]. Elsősorban az idős, hipertóniás nők betegsége. Prognózisa hasonló a szisztolés szívelégtelenségéhez.

Az 1. táblázatban patomechanizmus szerint csoportosítottuk a diasztolés szívelégtelenség etiológiai tényezőit.

Az izolált diasztolés diszfunkció esetében a szívelégtelenség kialakulása más mechanizmus alapján történik mint szisztolés szívelégtelenségben. Patofiziológiájának lényege a bal kamra telődésének zavara, következményesen emelkedett töltőnyomással, megtartott perctérfogattal. Diasztolés szívelégtelenség akkor jön létre, ha a bal kamra a diasztolé alatt nem képes a normális verővolumen fenntartásához szükséges mennyiségű vért befogadni a végdiasztolés nyomás kóros emelkedése nélkül [6]. Kialakulásában két mechanizmus figyelhető meg: a csökkent kamrai

relaxáció és/vagy a kamrafal kórosan fokozott merevsége (*stiffness*), illetve csökkent tágulékonysága (*compliance*). A relaxáció aktív, energiaigényes folyamat, mely a kamratelődés koradiasztolés fázisának felel meg, míg a késői telődési fázist a kamrafal merevségét és tágulékonyságát jellemző passzív elasztikus tényezők határozzák meg. A relaxációs zavart gyakran akut esemény (pl. ischaemia), míg a csökkent tágulékonyságot krónikus folyamat (pl.

### 1. táblázat

#### Jelentős bal kamrai nyomásterhelés:

Hypertonia, aorta stenosis

#### Károsodott kamrai relaxáció:

Ischaemia, cardiomyopathia, hypertonia, hypothireosis, idős kor

#### Károsodott kamrai telődés:

Mitralis stenosis, endocardialis fibroelastosis

#### Csökkent kamrai distenzibilitás:

Constrictiv pericarditis, pericardialis tamponád

#### Megnövekedett kamrai merevség (*stiffness*):

Ischaemia, myocardialis hegesedés, idős kor, infiltratív cardiomyopathia

Dr. Szabados Csongor

Marosvásárhely - Târgu Mureș

Parângului 36/10

e-mail: szabadoscsongor@yahoo.com

myocardium hipertrófiája, fibrótikus átalakulása) okozza. A bal kamra relaxációját és/vagy tágulékonyágát számos más tényező is befolyásolja: ilyen a hipertónia és a nagy artériák merevsége.

A hemodinamikai következmény a bal kamrai telődési nyomás emelkedése, nő a bal pitvari nyomás, a pulmonális vénás- és kapillaris nyomás. A pulmonális artériás nyomás és a jobb szívfélben mért nyomások is emelkednek, tüdő- majd szisztémás pangás alakul ki.

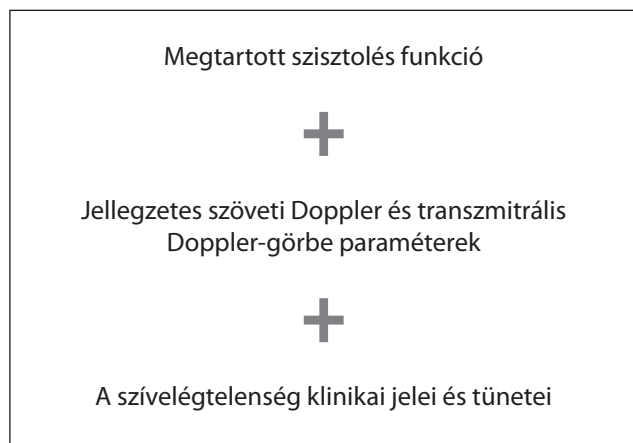
Celluláris szinten is számos változás figyelhető meg. Egyrészt megnő az intracelluláris Ca-szint mivel a szarkoplazmatikus retikulum Ca-pumpája (SERCA 2) nem működik megfelelően. Ennek következtében elhúzódik a relaxáció. Ugyanakkor a myocytákban felszaporodik a **titin** nevű fehérje azon izoformája, amely a sejtenziót emeli. Másrészt az extracelluláris matrixban a kollagén rostok felszaporodása figyelhető meg [8]. Ezen celluláris elváltozások nem specifikusak a diasztolés szívelégtelenségre, szisztolés szívelégtelenségben is megfigyelhetők.

A diasztolés diszfunkció lehet tünetmentes is. Amennyiben tüneteket okoz, azok megegyeznek a szívelégtelenség klasszikus tüneteivel: nyugalmi illetve effort dyspnoe, köhögés, fáradékonyág, perifériás ödéma, csökkent terhelhetőség.

A diasztolés funkciózavar kórismézése, illetve a szisztolés diszfunkciótól való elkülönítése a klinikai tünetek és jelek alapján nem lehetséges. Biztos felismerése echokardiográfiás vizsgálattal történik. A Doppler-echokardiográfia a mitrális telődési sebesség mérésére nyújt lehetőséget a korai és késői diasztolében. A transzmitrális áramlási görbe alapján a diasztolés diszfunkció három formáját különíthetjük el: relaxációs zavar típusú transzmitrális profil, pszeudonormális forma és restriktív pattern.

Az **1. ábrán** szemléltetjük a diasztolés szívelégtelenség diagnosztikájának algoritmusát.

A diasztolés diszfunkció kimutatására több echokardiográfiás paraméter szolgál. Ezek közül a leggyakrab-

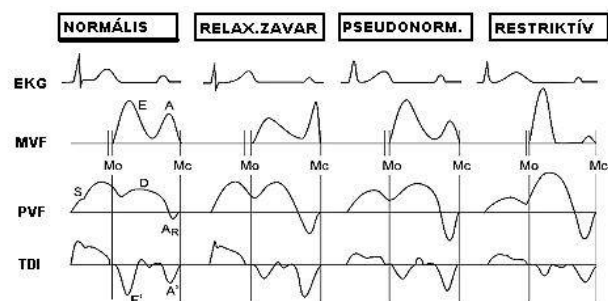


**1. ábra.** A diasztolés szívelégtelenség diagnosztikai algoritmus

ban alkalmazott a transzmitrális áramlási görbe analízise, a mitrális gyűrű szeptális és laterális szöveti Doppler-görbéjének analízise valamint a pulmonális vénás görbe analízis. A **2. ábrán** azt tüntettük fel, hogy a fent említett görbék hogyan alakulnak a diasztolés diszfunkció típusainak függvényében.

Az E-hullám a gyors kamrai telődésnek felel meg, az A-hullám a pitvari szisztolénak megfelelő telődést jelenti [3, 4].

A diasztolés diszfunkció létrejöttének kialakulásában számos kardiovaszkuláris rizikófaktor meglétét feltételezhetjük, ezek közül legfontosabbnak a hipertónia, a cukorbetegség és az ischaemiás szívbetegség bizonyult [1]. A magas vérnyomás korai stádiumában kialakult krónikus nyomásterhelés okozta bal kamra hipertrófia, funkcionális szempontból izolált diasztolés diszfunkciót eredményez. A koncentrikus hipertrófia kialakulása a bal kamrai falvastagság növekedésével, a falvastagság és az üreg tágasság arány növekedése révén egyaránt károsítja a relaxációt és növeli a bal kamrai *stiffnesst*. Krónikus, csökkent szívizomperfúzióval járó ischaemia (hibernált myocardium) következtében az érintett szívizom sejtnekrózis nélkül károsodik és a funkcionális károsodás rendszerint diasztolés diszfunkcióban manifesztálódik [6]. Egyéb kockázati tényezők: cukorbetegség, diszlipidémia, obesitas, valamint a nem befolyásolható faktorok: az életkor és a nem. A cukorbetegség a microangiopathia és a szív kötőszövetes állományának fokozott glikozilációja révén csökkenti a kamrafal tágulékonyágát és ezáltal a diasztolés kamratelődést [5, 8]. A diszlipidémia atherogen hatás révén segíti elő a diasztolés diszfunkció kialakulását. Az obesitas elősegíti a coronariasclerosis létrejöttét, a súlyfelesleg megterheli a szívet. Az elhízás kockázattövelő szerepe egyenesen arányos a súlytöbblet mértékével. Az obesitas mértéke mellett fontos annak típusa is. A centrális (abdominális) elhízás esetén a derék/csipő



**2. ábra.** A transzmitrális, szöveti és pulmonális vénás áramlási görbe változásai a diasztolés diszfunkció típusainak függvényében (MVF – mitrális áramlási görbe, PVF – pulmonális vénás áramlási görbe, TDI – szöveti Doppler görbe).

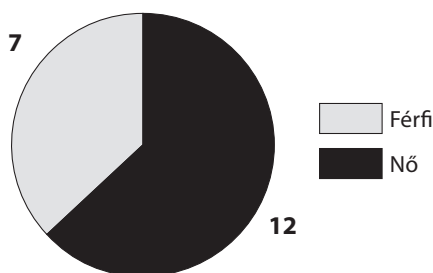
arány növekedésével szinte törvényszerűen együtt jár a kockázatot jelző HDL-koleszterin szint csökkenése [9]. A myocardium az élet során egyre merevebbé válik kóros tényezők nélkül is (physiosclerosis, presbicaardia), melynek következménye a myocardium diasztolés tulajdonságainak megváltozása.

### Betegek és módszer

Dolgoztunk célja elsősorban a rizikófaktorok halmozódása és a diasztolés diszfunkció súlyossága közti kapcsolat meghatározása volt. Másodlagos cél volt szemléltetni a szívelégtelenség tüneteinek súlyossága és a diasztolés diszfunkció foka közti korrelációt.

Tanulmányunk retrospektív, a marosvásárhelyi 4. sz. Belgyógyászati Klinika 2008. november-decemberi beteganyagát vettük alapul. 19 páciens, akik teljesítették az izolált diasztolés diszfunkció echokardiográfiás kritériumait (EF >45%, jellegzetes traszmitrális görbe), vetettünk alá klinikai kivizsgálásnak és felmértük a kardiovaszkuláris rizikófaktorait. Azokat a pácienseket, akiknek a vérnyomása meghaladta a 140/90 Hgmm-t, illetve ha antihipertenzív kezelésben részesültek, magasvérnyomás-betegségben szenvedőknek tekintettük. Ha a páciensnél kórosan magas vérszírészlet volt megfigyelhető (összkoleszterin >175 mg%, triglicerid >150 mg%) diszlipidémiás csoportba soroltuk. Az echokardiográfiás leírásban figyelembe vett paraméterek a következők: traszmitrális profil, kamra üregméretek, falvastagság, billentyűbetegségek jelenléte, pulmonalis hipertónia jelenléte vagy hiánya. A pitvarfibrillációs betegeknel szöveti Dopplert alkalmaztunk a diasztolés diszfunkció súlyosságának megítélésére. Kiszámítottuk a relatív falvastagsági indexet és a bal kamra izomtömegét.

Besorolási kritériumok: (1) traszmitrális profil elváltozásai és (2) globális EF >45%. Kizárási kritériumok: (1) EF <45%, (2) mitralis stenosis, (3) krónikus mitralis elégtelenség, (4) aorta stenosis, (5) krónikus aorta elégtelenség és (6) aorta vagy mitralis billentyű protézis.



3. ábra. Nem szerinti megoszlás

Az irodalmi adatok szerint a rizikófaktorok diasztolés diszfunkció kialakulásához a kamrafal remodelling révén járulnak hozzá. Feltételezzük, hogy az életkor és a nem fontos faktorok ezen patológia kialakulásában. Szeretnénk bemutatni, hogy a diasztolés szívelégtelenség súlyossága szoros összefüggésben van a tünetek megjelenésével. Feltételezzük, hogy a súlyos diasztolés diszfunkció egyéb morfológiai szívelváltozásokhoz vezet.

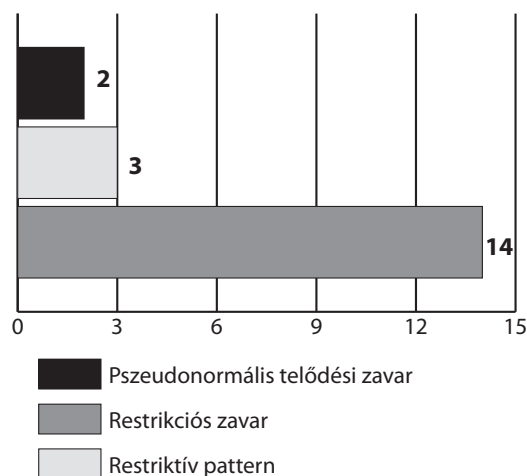
Megállapítottunk egy 95%-os konfidencia intervallumot. Az adatok statisztikai elemzéséhez a GraphPad Instat 3 softot alkalmaztuk.

### Eredmények

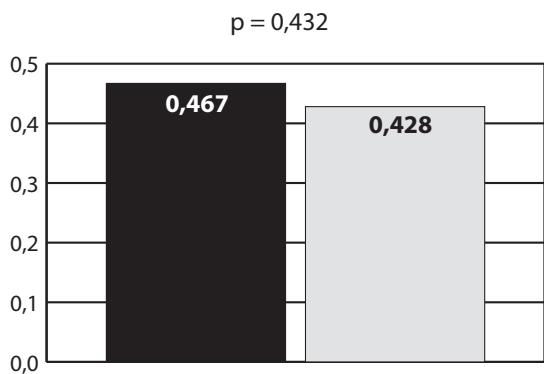
A betegek átlagéletkora  $62 \pm 12$  év volt, 10 páciens 60 év feletti, 6 pedig 40 és 60 év közötti volt. A nem szerinti megoszlást a 3. ábra szemlélteti.

A diasztolés diszfunkció különböző formáinak megoszlását a 4. ábra szemlélteti.

A szisztolés vérnyomás függvényében 13 hipertenzív és 6 normotenzív esetet regisztráltunk. A magasvérnyomásos csoportban az átlag szisztolés vérnyomás  $162 \pm 19$  Hgmm, a normotenzív esetekben  $117 \pm 7$  Hgmm ( $p < 0,0001$ ). A bal kamrai remodelling mérésére a falvastagsági indexet használtuk. Tanulmányoztuk a magasvérnyomás hatását a bal kamrai remodellingre. Két betegcsoportot hoztunk létre: hipertenzív normoglikémiás és normotenzív normoglikémiás csoportot. A hipertenzív normoglikémiás betegek csoportjában a falvastagsági index átlaga 0,467, a normotenzív és normoglikémiás csoportban 0,428 ( $p = 0,432$ ) (5. ábra). Ezután a cukorbetegség és a magasvérnyomás kumulatív hatását tanulmányoztuk. Ezért a betegeket két csoportba soroltuk:



4. ábra. A diasztolés diszfunkció formái és előfordulása a tanulmányozott betegcsoportban



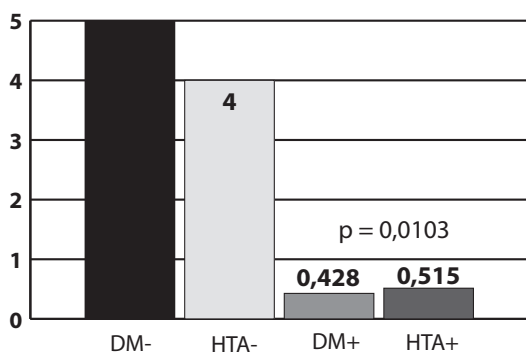
5. ábra. A magas vérnyomás hatása a bal kamrai remodelingre

hipertenzív és diabéteszes betegek csoportja valamint a normotenzív normoglikémiás betegek csoportja. A hipertenzív diabéteszes betegek csoportjában a falvastagsági index átlaga 0,515, a normotenzív és normoglikémiás csoportban 0,428 ( $p=0,01$ ) (6. ábra).

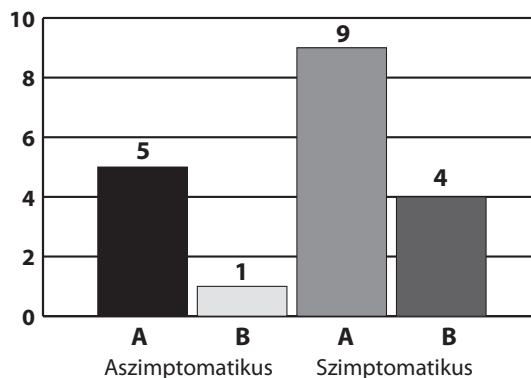
Az összes cukorbetegnek zsírsavcsere zavarai is voltak, ezek szérumszintje átlaga  $223 \pm 33$  mg%, a szérumszintje átlag  $182 \pm 43$  mg%. A vizsgált csoport 33%-a (6 beteg) aszimptomatikus volt, akikből 5 relaxációs zavart és egy pszeudonormális mintát mutatott a transzmitrális áramlási görbén és a szöveti Doppler-görbén. A tünetekkel rendelkező betegek csoportjából (13 páciens) 9-nél enyhe, 4-nél súlyos diasztolés diszfunkció volt megfigyelhető. A 6 középsúlyos és súlyos diasztolés diszfunkcióban szenvedő betegből a szívelégtelenség szimptomatológiájának jelenléte 5-nél volt megfigyelhető (7. ábra).

Összefüggést kerestünk a diasztolés diszfunkció súlyossága és a páciensek életkora ( $r=0,2215$ ;  $p=0,3620$ ), valamint a szérumszintje szint között ( $r=0,1443$ ;  $p=0,5550$ ).

Az restriktív diasztolés diszfunkcióhoz pitvarfibrilláció és pulmonális hipertónia is társult.



6. ábra. A magas vérnyomás és cukorbetegség együttes hatása a bal kamrai remodelingre



7. ábra. A klinikai tünetek előfordulása a diasztolés diszfunkció súlyosságának függvényében (A: enyhe diasztolés diszfunkció; B: Közepes és súlyos diasztolés diszfunkció)

## Megbeszélés

A diasztolés diszfunkció egy újkeletű klinikai-imagisztikai kórkép, ezért a nemzetközi irodalmi adatok szegényesek és néha ellentmondásosak. Még mindig vita tárgya, hogy ez egy izolált patológia, vagy a szisztolés szívelégtelenség prekurzora. Ugyanakkor elfogadott tény, hogy előrehaladott korban jelentkezik és inkább a női nemet érinti. A mi beteganyagunkban is megfigyelhető a női nem dominanciája (13 a 19 páciensből). A megvizsgált betegek átlagéletkora nagyobb mint 60 év, tehát az előrehaladott életkor mint rizikófaktor kitűnik a mi dolgozatunkból is, és megegyezik a nemzetközi adatokkal. A hipertenzív betegeknek kifejezettebb kamrai remodelációt vettünk észre, a normotenzív betegekéhez viszonyítva, mégis ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, valószínűleg a kis esetszám miatt. A cukorbetegségnek is fontos szerepe van a diasztolés szívelégtelenség kialakulásában, a társult diszlipidémia tovább növeli a kardiovaszkuláris rizikót. Ennek értelmében sikerült kimutatni statisztikailag jelentősen nagyobb kamrai falvastagsági indexet a cukorbeteg hipertenzív betegcsoportban ( $p=0,010$ ). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns korrelációt a vérzsír szint és a diasztolés diszfunkció súlyossága között. A súlyos diasztolés diszfunkció minden esetben klinikailag megnyilvánult, a megvizsgált csoport  $\frac{1}{3}$ -a azonban tünetmentes maradt. Ebben nyilván fontos szerepe van a társuló pitvarfibrillációnak és a pulmonális hipertóniának is. A nemzetközi tanulmányok kimutatták, hogy az enyhe diasztolés diszfunkcióval rendelkező páciensek önmortalitása háromszor nagyobb mint a normál populáció önmortalitása. Ebből a megfontolásból az aszimptomatikus, de enyhe diasztolés diszfunkcióval rendelkező betegeknek szükség van a rizikófaktorok felismerésére és korrigálására.

## Következtetések

1. A diasztolés diszfunkcióval járó szívelégtelenség előfordulása gyakoribb nőknél és előrehaladott életkorban (> 60 év).

2. Kimutatható volt a szisztolés magas vérnyomás és a cukorbetegség hatása a bal kamrai *remodellingre*.

3. Az aszimptomatikus betegek nagy többségének alterált relaxációval járó diasztolés diszfunkciója volt, a súlyos diasztolés diszfunkcióval járó formák minden esetben tünetekben nyilvánultak meg.

4. A súlyos diasztolés diszfunkció pitvarfibrillációval és pulmonális hipertóniával társult.

## Irodalom

1. DeFronzo R.A., Ferrannini E. – *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care, 1991, 14: 173-194.

2. Dickstein K., Cohan-Solal A., Filippatos G. et al. – *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*, 17-26.
3. Ginghină C., Popescu B., Jurcuț R. – *Esențialul în ecocardiografie*, Editura Medicală Aenteus, București, 2005, 39-59.
4. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. – *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*, 2009.
5. Pan W.H., Cedres L.B., Liu K. et al. – *Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycaemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women*. Am J Epidemiol, 2000.
6. Ramarkha P., Hill J. – *Oxford Handbook of Cardiology 7th edition*, Oxford University Press. London, 2007, 34-47.
7. Ryden L., Standl E., Bartnik M. – *Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases*, 2007.
8. Smiseth O., Tendera M. – *Diastolic Heart Failure*, Springer, Oslo, 2007, 54-75.
9. www.idf.org/VAT/BE/433.674.528 – *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*, 2005.