

A gestatiós diabetes mellitus és a neuropathia összefüggésének vizsgálata

Stella Péter, Kerényi Zsuzsa, Nádasdi Ágnes,
Tabák Gy. Ádám, Tamás Gyula

BEVEZETÉS – Kevés adat áll rendelkezésre a gestatiós diabetes és a neuropathia kapcsolatáról. Vizsgálatunkban a két betegség közötti összefüggéseket kívántuk jellemezni.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – Tanulmányunkban 123, korábban gondozásunk mellett szült, akkor gestatiós diabetesben szenvedő nő utánvizsgálatát végeztük el, átlagosan 7,2 évvel a szülést követően. A kontrollcsoportot 26 praegestatiós, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg alkotta. Az aktuális szénhidrátanyagcsere-állapot szerinti reklassifikálást követően felmértük a diabeteses neuropathia előfordulási gyakoriságát és a vele összefüggő tényezőket. A perifériás neuropathiát a vibrációs küszöbérték mérésével, míg a cardiovascularis autonóm neuropathiát négy standard cardiovascularisreflex-teszt segítségével határoztuk meg.

EREDMÉNYEK – A reklassifikálás után a 123, korábban gestatiós diabetesben szenvedő nő közül 63 esetben (52,9%) diabetes mellitust, míg 14 esetben (11,8%) károsodott glükóztoleranciát igazoltunk. (A reklassifikáció – technikai okokból – négy utánvizsgált beteg esetén sikertelnek bizonyult.) Az utánvizsgáltak 23,6%-ánál perifériás neuropathiát, 37,4%-ánál paraszimpatikus neuropathiát, míg 7,3%-ánál szimpatikus neuropathiát diagnosztizáltunk. A reklassifikáció során kórosnak ítélt anyagcsere-állapottal csak a paraszimpatikus neuropathia mutatott statisztikailag is szignifikáns összefüggést ($p=0,0001$); ez a kapcsolat független volt a betegek magasabb BMI-értékétől, kóros albuminuriájától és a körükben észlelt gyakoribb hypertóniabetegségtől is ($p=0,006$). A nem diabeteseseknél észlelt jelentős számú pozitív neuropathiateszt alapján felmerül, hogy ezek az elváltozások nem kizárólag a cukorbetegséggel függnek össze, hanem keresztmetszeti kapcsolat szintjén az inzulinrezisztencia szindrómával is. Ezt a kapcsolatot a betegek anyagcsere-állapottól függetlenül sikerült igazolnunk a paraszimpatikus neuropathia esetében ($p=0,005$).

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND NEUROPATHY: EXAMINING THE RELATIONSHIP

BACKGROUND – Little is known about the relationship between gestational diabetes and late diabetes complications. The relationship between these abnormalities was investigated in this study.

PATIENTS, METHODS – Besides reclassification of their glucose tolerance, the prevalence and correlating factors of diabetic neuropathy were evaluated in 123 gestational diabetic (GDM) women controlled prior by our team during their pregnancies. 26 pregestational type 2 diabetic patients served as controls. Mean follow-up time was 7.2 years. Vibration perception threshold was measured to diagnose peripheral neuropathy, while cardiovascular autonomic neuropathy was evaluated using the battery of four cardiovascular reflex-tests.

RESULTS – From 123 prior GDM women, 63 were characterized as having diabetes (52.9%), while 14 had impaired glucose tolerance (11.8%). Peripheral neuropathy was diagnosed in 23.6 %, parasympathetic neuropathy in 37.4 %, while sympathetic neuropathy was confirmed in 7.3 % of the patients evaluated during follow-up visit. Association between abnormal glucose tolerance and neuropathy was statistically significant only in the case of parasympathetic neuropathy ($p=0.0001$), and this relationship was independent from elevated BMI, microalbuminuria and the higher rate of hypertension observed in these women ($p=0.006$). Since the number of abnormal neuropathy tests were also higher than expected in women with normal glucose tolerance, we hypothesized a cross-sectional link between neuropathy and insulin resistance. An additional analysis confirmed this association between insulin resistance and parasympathetic neuropathy independent of metabolic status of these patients ($p=0.005$).

KÖVETKEZTETÉSEK – A paraszimpatikus neuropathiának a vizsgálatunk során tapasztalt gyakorisága megerősítette a gestációs diabetes – sokak által alábecsült – jelentőségét, hiszen ez utóbbi, a magas diabetesgyakoriságon túl, prognosztizálja a jelentős számban manifesztálódó késői diabetes-specifikus szövődmények kialakulását is. Vizsgálatunk szerint a következményes neuropathia összefüggésben állhat a 2-es típusú diabetes mellitus/inzulinrezisztencia szindrómával, így szerepet játszhat a kórképben észlelhető cardiovascularis többletmortalitásban.

gestatiós diabetes, diabeteses neuropathia, inzulinrezisztencia

CONCLUSIONS – The importance of gestational diabetes, which is sometimes underestimated by many clinicians, was highlighted by our study since it projected a high frequency of parasympathetic cardiovascular neuropathy in these patients. This form of diabetes not only projects the development of late onset type 2 diabetes, but could also act as a predictor of late diabetes complications. According to our results diabetic parasympathetic neuropathy may be linked to type 2 diabetes/insulin resistance syndrome, and could play a role in the excess cardiovascular mortality observed in these patients.

gestational diabetes, diabetic neuropathy, insulin resistance

dr. Stella Péter^{1,2} (levelező szerző/correspondence), dr. Kerényi Zsuzsa^{1,2}, dr. Nádasdi Ágnes^{1,2}, dr. Tabák Gy. Ádám^{1,3}, dr. Tamás Gyula^{1,3}: ¹Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ; ²Szent Imre Kórház IV. Belgyógyászat; ³Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg/¹National Centre for Diabetes Care, ²Szent Imre Hospital 4th Department of Medicine, ³Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.

Érkezett: 2002. május 10.

Elfogadva: 2002. június 26.

Gestatiós diabetes mellitus (GDM) és neuropathia. Az e témákban jártas olvasóban joggal vetődik fel a kérdés, van-e egyáltalán értelme e kérdéskörök elmélyült elemzésének, hiszen valóban nem tűnik logikusnak egy késői szövődmény vizsgálata a diabetes mellitus olyan típusánál, amely klasszikus formájában frissen felfedezett szénhidrát-anyagszere-zavart jelent. Bár egy kis betegszámú vizsgálatban a cardiovascularis autonóm funkcióban sikerült eltérést kimutatni a terhes, gestatiós diabetesben szenvedő betegeknél, e kérdéskört azóta sem vizsgálták (1). A diabetes-specifikus szövődmények – tartósan rossz anyagcserehelyzet mellett is – hosszú évek alatt alakulnak ki (2), s természetesen ez alól a neuropathia egyik formája (perifériás szenzomotoros vagy autonóm) sem jelent kivételt (3). Éppen ezért e dolgozatban a diabeteses neuropathia és a terhességi cukorbetegség kapcsolatát másik nézőpontból fogjuk vizsgálni.

Ismert, hogy a korábban gestatiós diabeteses asszonyoknál – évekkel a szülés után – magas a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulási gyakorisága. Ha a cukorbetegség klasszikus rizikófaktorairól beszélünk, a gestatiós diabetes mellitust önálló entitásként szokás megjelölni (4). Ez a kórkép mégis a diabetológia egy kevésbé ismert területét jelenti, amely nem kapja meg azt a figyelmet, amelyet jelentőségénél fogva megérdemelne. Ugyanez igaz a diabeteses neuropathiára, amely a microvascularis szövődmények legkevésbé tanulmányozott formája, ily módon a legfelszínebben ismert szövődménytípus (5). Ez részben annak köszönhető, hogy a neuropathia diagnózisa – egészen a nyolcvanas évek második feléig – meglehetősen bonyolult, műszerigényes volt; emiatt a klinikumban – a súlyos, egyértelmű esetek kivételével – szinte lehetetlennek bizonyult a korrekt diagnosztizálás. Másrészt e szövődmény terápiás eszköztára volt a legszűkebb. Ez utóbbi aspektus – kevés kivételtől eltekintve – sajnos azóta is

igaz, viszont a diagnosztikában jelentős előrelépések történtek, s napjainkban már a háziorvosi rendelőben is egyszerűen, gyorsan és nem túl eszközigényesen (azaz olcsón) lehetőség nyílik arra, hogy a cukorbetegéknél felismerjék a neuropathia valamely (perifériás vagy autonóm) formáját (6, 7). Tehát két igen mostohán kezelt kórkép egymáshoz való viszonyát fogjuk elemezni a következőkben, mégpedig a gestatiós diabetes mellitus hosszú távú, neuropathiára gyakorolt hatását. Vizsgálatunkban a perifériás és cardiovascularis autonóm neuropathia előfordulási gyakoriságát és az azzal összefüggést mutató tényezőket mértük fel.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunk célcsoportját az 1985–1990 között gondozásunk alatt szült, akkor gestatiós diabetesben szenvedő nők (n=123) képezték. Közülük terhességük alatt (indexterhesség) 88 beteg (átlagéletkor: 37,4±6,5 év) részesült inzulinkezelésben (GDM-I), míg 35 nőnél (átlagéletkor: 37,1±6,0 év) korrekten beállított és tartott diéta mellett (GDM-D) el tudtuk érni a normoglykaemiát. Az asszonyokat levélben invitáltuk utánvizsgálatunkra, amelyet a szülés után átlagosan 7,2 évvel végeztünk. A vizsgálat során szénhidrát-anyagszerejünk reklasszifikációján kívül vizsgáltuk családi anamnézisüket, a diabetes-specifikus microvascularis szövődmények, valamint a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok közül a hipertonia és a lipideltérések előfordulási gyakoriságát. Jelen felmérésünkben az utánvizsgálatunkban részt vevő 123, korábban gestatiós diabeteses asszony adatait hasonlítottuk össze részben a terhesség alatti kezelési forma szerint (GDM-I versus GDM-D), részben 26 praegestatiós (átlagéletkor: 38,5±5,8 év), 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő nő (preDM) adataival. A fenti idő-

szakban ezt a 26 beteget – akiknél a diabetes mellitus már a terhesség előtt ismert volt – ugyancsak munkacsoportunk gondozta terhességük során (1985–1990). A vizsgálatban a perifériás neuropathiát vibrációs küszöbérték meghatározásával diagnosztizáltuk, Biothesiometer segítségével (Biomedical Instruments Ltd., Newbury, Ohio, USA). Kórosként értékeltük a tesztet, amennyiben a mért érték – valamelyik alsó végtag öregujjának hegyén – meghaladta a 10 V-t, vagy a belső bokán ugyanezt a paramétert nagyobbban észleltük 14 V-nál. A cardiovascularis autonóm neuropathiát a *Ewing* által kidolgozott és leírt standard cardiovascularisreflex-tesztek segítségével mértük fel (8). Az inkább paraszimpatikus funkciót tükröző tesztek esetében a vizsgálatot csak kóros értékek esetén tekintettük pozitívnak, azaz a határérték-tartományba eső eredményt nem véleményeztük kórosként. Így mélylégzés-teszt esetében tesztpozitivitást jelentett, amennyiben a manőverre bekövetkező szívfrekvencia-változás nem haladta meg a 10/perc értéket, a Valsalva-teszt esetében a hányados értéke $\leq 1,1$, illetve a felállás során regisztrált 30/15 hányados értéke $\leq 1,0$ volt. A túlnyomórészt szimpatikus funkciót mutató két teszt közül vizsgálatunkban csak a szisztolés vérnyomásnak a felállást követő változását vizsgáltuk, amelyet kórosnak vélelmeztünk, amennyiben a vérnyomásesés elérte vagy meghaladta a 30 Hgmm-t.

A szénhidrát-anyagcsere reklassifikációját – az ismert és kezelt diabeteses betegek kivételével – oGTT segítségével (75 g glükózzal) végeztük. A vérnyomást öt perc nyugalmi szak után a vizsgált személy bal karján, higanyos vérnyomásmérővel mértük. Hypertóniának tekintettük a beteget, ha antihipertenzív kezelésben részesült, vagy a vizsgálat során mért érték meghaladta a 160 Hgmm szisztolés vagy 95 Hgmm diasztolés értéket, illetve amennyiben szemészeti vizsgálata során magasvérnyomás-betegségre utaló szemfenéki tüneteket írt le a vizsgáló orvos. A vizsgálat egészének pontos felépítését, illetve az egyéb vizsgált paraméterek mérési technikáját és értékelését illetően eddig megjelent közleményeinkre utalunk (9, 10).

Az eredmények statisztikai feldolgozása során a mennyiségi változók esetében Student-féle t-próbát használtunk, a minőségi változók esetén esélyhányados (OR) számoltunk. Többváltozós statisztikai próbaként logisztikus regressziószámítást végeztünk.

Eredmények

A betegeket szénhidrát-anyagcseréjük aktuális állapota alapján új csoportokba soroltuk. A reklassifikáció eredményeit az 1. táblázatban tüntettük fel. A glükózanyagcsere valamilyen fokú zavara [diabetes mellitus vagy károsodott glükóztolerancia (IGT)] szignifikánsan gyakrabban fordult elő a praegestációs diabetesesek ($p=0,019$) és a terhességük alatt inzulinval kezelt gestációs diabetesesek csoportjában ($p=0,007$), amennyiben e két csoportot a GDM-D-csoport eredményeivel hasonlítottuk össze. Nem tapasztaltunk viszont

1. TÁBLÁZAT

A szénhidrát-anyagcsere reklassifikációjának eredménye az utánvizsgálatknál

Kórkép	n	Az utánvizsgálatkor		
		DM	IGT	Normális a. cs.
GDM-D	35	10 (28,6%)	6 (17,1%)	19 (54,3%)
GDM-I	84*	53 (63,1%)	8 (9,5%)	23 (27,4%)
preDM	26	21 (80,8%)	0	5 (19,2%)

*Négy utánvizsgált nő esetén a reklassifikáció technikai okokból sikertelennek bizonyult

GDM-D: indexterhesség alatt diétával kezelt, GDM-I: indexterhesség alatt inzulinval kezelt, preDM: praegestációs 2-es típusú cukorbeteg, DM: diabetes mellitus, IGT: károsodott glükóztolerancia, a. cs.: anyagcsere

statisztikailag jelentős különbséget a preDM- és a GDM-I-csoportban talált szénhidrátanyagcsere-zavarok gyakorisága esetében ($p=0,80$).

A 2. táblázat az egyes cardiovascularisreflex-tesztek és a perifériás neuropathia vizsgálati eredményeit tartalmazza, az indexterhesség során alkalmazott kezelési mód (GDM-I, GDM-D és preDM) és a reklassifikáció során észlelt anyagcsere-állapot szerint csoportosítva. A táblázatban közölt százalékos gyakorisági adatok az adott teszten belül kapott relatív gyakoriságot (teszt-pozitivitás/értékelt tesztek) tükrözik, amely nem feltétlenül egyezik az anyagcsere-alcsoportban szereplő teljes betegcsoport relatív arányával.

A reklassifikáció során cukorbetegnek találtak és a nem cukorbetegek (a további elemzések során az IGT-eseteket a nem cukorbetegek csoportjába soroltuk) paramétereinek összehasonlítása során kapott eredményeket a 3. és 4. táblázatban tüntettük fel.

A diabeteses betegek BMI-értéke és az anyagcsere-állapotukat tükröző HbA_{1c}-érték szignifikánsan magasabbnak ($p=0,001$, illetve $p=0,0001$) bizonyult, mint az utánvizsgálatkor a nem cukorbetegéknél mért értékek. A cukorbetegek 24 órás albuminürítése az összehasonlítás során szintén magasabb volt, amely csaknem elérte a statisztikailag is szignifikáns különbséget ($p=0,055$). A betegek körében gyakoribbnak bizonyult a családban a diabetes mellitussal kapcsolatos terheltség ($p=0,019$), valamint a hypertonia előfordulása ($p=0,001$). A neuropathia-tesztek esetén a kóros anyagcseréjű utánvizsgált személyek között szignifikánsan gyakrabban észleltük a paraszimpatikus teszt pozitivitását [legalább egy, paraszimpatikus funkciót tükröző teszt kóros; neuro($p=1$)] ($p=0,0001$). A perifériás neuropathia [a vibrációs küszöbérték (VPT) mérésével] és a szimpatikus neuropathia előfordulásában nem találtunk különbséget a két csoport között ($p=0,39$, illetve $p=1,0$). Szintén nem volt gyakoribb a diabetesesek között a legalább két tesztnél pozitív eredményt mutató betegek száma ($p=0,14$). Tekintettel arra, hogy a diabetesesek csoportjában a szignifikánsan gyakoribb paraszimpatikus-teszt-pozitivitás együtt járt e betegek magasabb BMI-értékével, gyako-

2. TÁBLÁZAT

A neuropathiadiagnosztikus tesztek kóros eredményeinek csoportosítása az indexterhesség alatti és a reklassifikáció szerinti anyagcsere-állapot alapján

Anygcsereállapot terhességkor		Az utánvizsgálat során kapott kóros eredmények megoszlása							
Diagnózis	n	Diagnózis	n	Perifériás neuropathia	Mélylégzés-teszt	Valsalva-teszt	Felállástezt		Két teszt pozitív
							szív-frekvencia	vérnyomás	
GDM-D	35	Normál	19	4 (21,1%)	0	0	6 (31,6%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
		IGT	6	2 (40,0%)	0	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0	1 (20,0%)
		Diabetes	10	2 (20,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)	5 (50,0%)	3 (33,3%)	4 (40,0%)
GDM-I	84	Normál	23	3 (14,3%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	2 (9,1%)	2 (8,7%)
		IGT	8	2 (25,0%)	1 (14,3%)	0	3 (42,9%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
		Diabetes	53	16 (30,2%)	9 (17,6%)	11 (22,4%)	18 (36,0%)	2 (3,9%)	8 (15,7%)
PreDM	26	Normál	5	0	0	0	1 (20%)	0	0
		IGT	0	0	0	0	0	0	0
		Diabetes	21	1 (4,8%)	4 (16,7%)	3 (15,8%)	8 (42,1%)	1 (5,0%)	3 (15,8%)

3. TÁBLÁZAT

A diabeteses és a nem cukorbeteg utánvizsgáltak tulajdonságainak összehasonlítása

	Diabeteses	Nem cukorbeteg	P
n	84	61	
Életkor (év)	37,8±6,3	37,6±5,7	0,87
HbA _{1c} (%)	8,5±2,1	5,5±0,6	0,0001
Triglicerid (mmol/l)	1,61±1,61	1,15±0,73	0,07
Koleszterin (mmol/l)	5,50±1,16	5,13±0,87	0,08
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,06±0,31	1,12±0,33	0,31
Microalbumin (mg/nap)	29,3±71,5	10,7±25,7	0,055
Testtömegindex (kg/m ²)	28,5±6,2	25,4±4,6	0,001
Derék/csípő hányados	0,82±0,06	0,81±0,05	0,18

Folyamatos változók, adatok: átlag±SD

4. TÁBLÁZAT

A diabeteses és a nem cukorbeteg utánvizsgáltak összehasonlítása (az adatok százalékban megadva)

	Diabetesesek	Nem cukorbeteg	OR ¹	95% CI ²
n	84	61		
Családi anamnézis	62,7%	42,6%	2,26	1,15–4,43
Hypertonia	44,0%	18,3%	3,51	1,60–7,67
Neuropathia-p ³	52,5%	22,0%	3,91	1,84–8,33
Neuropathia-s ⁴	7,5%	7,0%	1,07	0,29–4,0
Neuropathia-2tp ⁵	18,8%	8,5%	2,49	0,85–7,30
Perifériás neuropathia	27,7%	20,0%	1,53	0,65–3,60

¹OR=esélyhányados, ²95% CI=95% konfidenciintervallum, ³neuropathia-p: paraszimpatikus neuropathia, ⁴neuropathia-s: szimpatikus neuropathia, ⁵neuropathia-2tp: legalább két kóros teszt alapján diagnosztizált neuropathia

ribb kóros albuminürítésével és a hypertonia nagyobb arányú előfordulásával, logisztikus regressziószámítás segítségével megnéztük, hogy e tényezők hogyan befolyásolják a neuropathia összefüggését magával a diabetes mellitussal. A modell felépítését és az összefüggés változását – amely igazolta, hogy e neuropathiás eltérés a fenti tényezőktől függetlenül szoros összefüggést mutat magával a cukorbetegséggel, a krónikusan rossz anyagcserehelyeztetel – az 5. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés

Amennyiben a diabeteses neuropathia gyakoriságának felmérését végezzük betegeink között, tudnunk kell, hogy bármilyen prevalenciát is találunk, igen nehezen hasonlíthatjuk össze azt más vizsgálatok eredményeivel. Nincs még egy diabetes-specifikus szövődmény, amelynek gyakorisága vizsgálatról függően olyan jelen-

5. TÁBLÁZAT

A paraszimpatikus cardiovascularis autonóm neuropathia és az utánvizsgálati szénhidrátanyagcsere-zavar összefüggése a társult cardiovascularis rizikófaktorok függvényében

	OR ¹	95% CI ¹
DM	3,91	1,84–8,33
DM (+BMI ²)	3,35	1,53–7,32
DM (+Hyp ³)	3,37	1,55–7,35
DM (+MAU ⁴)	3,18	1,41–7,19
DM (+BMI, Hyp)	3,17	1,43–7,02
DM (+BMI, MAU)	2,92	1,27–6,73
DM (+Hyp, MAU)	2,64	1,13–6,20
DM (+BMI, Hyp, MAU)	2,63	1,11–6,19

¹OR és 95% CI: az utánvizsgálatkor diabetesesekre vonatkozó esélyhányados és konfidenciintervallum, ²BMI: testtömegindex, ³Hyp: hypertonia, ⁴MAU: microalbuminuria

tős eltérést mutatna, mint a neuropathiáé (0–100% közötti gyakoriság) (11). Ez abból adódik, hogy a különböző vizsgálatokban igen eltérő betegeket tanulmányoztak (1-es vagy 2-es típus, hospitalizált vagy járó betegek, hosszú vagy rövid diabetestartamú betegek), ráadásul más és más vizsgálati módszereket alkalmazva. Jelen vizsgálatunkban azonban a kapott eredményeinket egyáltalán nem tudjuk más adatokkal összevetni, hiszen ilyen betegcsoportot (korábban gestatiós diabeteses nőket) késői szövődmények szempontjából előttünk még nem tanulmányoztak. Ha a leginkább hasonló 2-es típusú diabetesesek neuropathiagyakoriságát vizsgáljuk, akkor az előfordulási gyakoriságra vonatkozó eredményeink (2. táblázat) valósnak tűnnek (12). Figyelembe véve azt a tényt, hogy a reklasszifikáció során milyen magas arányban találtunk diabeteseseket, érthető, hogy e betegeknél gyakoribb a neuropathia valamilyen formája, hiszen már régóta ismerjük az anyagcserehelyzettel való összefüggést (13). Természetesen elemeztük, hogy az utánkövetéskor tapasztalt kóros tesztek mutatnak-e valamilyen összefüggést az indexterhesség alatti anyagcserezavar súlyosságával, azaz vajon a gesztációs diabetes mellitus súlyosabb formája (GDM-I) erősebb rizikófaktor-e, mint az enyhébb, diétával egyensúlyban lévő forma. Ezeknél az összehasonlításoknál egyáltalán nem találtunk kapcsolatot a vizsgált paraméterek között, azaz még a legsúlyosabb formának gondolt praegestatiós 2-es típusú diabetes mellitus (ilyen értelemben tekintettük e betegcsoport tagjait kontrollnak) sem jelentett nagyobb kockázatot a később kialakuló neuropathiát illetően. Ahogy azt vártuk, a kóros vizsgálati eredmények a paraszimpatikus funkciót tükröző reflexesztek esetében fordultak elő jelentősen gyakrabban; ennek az a magyarázata, hogy a funkció e típusának károsodása korábban jelentkezik, mint a szimpatikusfunkció-károsodás (14). Az is ismert tény, hogy a perifériás és a cardiovascularis autonóm neuropathia eltérő patogenezissel alakulhat ki (eltérő rizikófaktorok) (15, 16), így az sem meglepő, hogy a perifériás neuropathia esetében nem találtuk az autonóm neuropathiában észlelt különbséget az összehasonlított egyének között.

Annál inkább meglepő és nem várt megfigyelés, hogy az utánvizsgálatkor a nem cukorbeteg csoportjában is jelentős számban fordultak elő kóros teszteredmények. Olyan eredmények, amelyek egy diabetes-specifikus szövődményre jellemzőek, így valójában a cukorbeteg kivételével más betegcsoportban mindenképpen meglepőek (kivéve természetesen egyes speciális betegségekhez, állapotokhoz társuló neuropathiákat, amelyek azonban jól definiált betegcsoportokban jelentkező formák, például: krónikus májbetegség, uraemia, autoimmun betegségek, hematológiai betegségek) (17). Tekintettel arra, hogy ez utóbbi betegcsoportban a glükózyanyagcsere zavarának kivételével az inzulinrezisztencia-szindróma egyéb komponensei is fennálltak (hypertonia, a lipidanyagcsere eltérései, kórosan magas BMI-érték, kóros mikroalbuminürítés), felmerült annak a lehetősége, hogy a neuropathia e formája (cardiovascularis paraszimpatikus

autonóm neuropathia) összefüggést mutat – a fennálló cukorbetegségtől függetlenül – a metabolikus szindrómával. Ezért külön elemeztük, hogy a paraszimpatikus funkció károsodása mutat-e statisztikailag is szignifikáns összefüggést a metabolikus szindrómával; ha igen, vajon ez a kapcsolat független-e magától a szénhidrátanyagcsere-zavartól. Azokat a betegeket tekintettük a metabolikus szindróma szempontjából pozitívnak ($n=66$), akiknél a glükózyanyagcsere valamilyen fokú károsodása (DM vagy IGT) mellett a következő paraméterekből legalább egy kóros volt: BMI (≥ 30 ttkg/m²), vérnyomás (a beteg kezelt hypertoniás, vagy az utánvizsgálati vizitnél szisztolés értéke ≥ 160 , vagy diasztolés értéke ≥ 95 Hgmm), albuminürítés (≥ 30 mg/nap) vagy lipidszintek (triglicerid $\geq 1,7$ mmol/l vagy HDL-koleszterin $\leq 1,0$ mmol/l). E betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő a paraszimpatikus teszttel pozitívítása, mint azon utánvizsgáltak között, akiknél a fenti társult anyagcsere-rendellenességeket nem igazolták [OR=3,93, (95% CI=1,91–8,08)]. Annak eldöntésére, hogy ez az összefüggés független-e a definíció szerint a szindróma részét képező szénhidrátanyagcsere-zavartól, a kapcsolatot HbA_{1c}-értékre igazítva is ellenőriztük. A próba során igazolódott, hogy a tesztpozitív betegek száma a diabetes (vagy IGT) jelenlététől függetlenül magasabb a metabolikus szindrómás utánvizsgáltak között [OR=2,56, (95% CI=1,07–6,13), HbA_{1c}-értékre igazítva]. A kapcsolat szorosságát igazolja, hogy a metabolikus szindrómában szenvedő betegeknél a paraszimpatikus károsodás súlyosabb foka (legalább két tesztpozitívítás) is szignifikánsan többször fordult elő [OR=3,27, (95% CI=1,18–9,15)], bár ennek statisztikailag is szignifikáns mértéke HbA_{1c}-értékre igazítva jelentősen csökkent [OR=1,63, (95% CI=0,44–5,96)].

A neuropathia egyéb típusainak esetében nem észleltünk különbséget az összehasonlított csoportok között.

A talált összefüggés hátterében valószínűleg a hyperinsulinaemia mint neuropathiára hajlamosító triggertényező áll; erre a kapcsolatra egy korábban megjelent közleményünkben *Gottsäter* és munkatársai is felhívták a figyelmet (18). Ezt az összefüggést munkacsoportunk is megerősítette (19). Jelen vizsgálatunk tovább erősíti a svéd munkacsoport megfigyelését, azonban túl is mutat azon. Magunk nemcsak a mély légzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás esetén mutattuk ki a kapcsolatot, hanem más paramétereket is vizsgálva tovább erősítettük az összefüggést, illetve – a szimpatikus és a perifériás neuropathia esetében – kizártuk azt. Míg *Gottsäter* és munkatársai csak a kilégzési-belégzési hányados alapján véleményezték a paraszimpatikus neuropathiát, addig vizsgálatunkban a Val-salva-hányados esetében is sikerült összefüggést igazolni [OR=5,59, (95% CI=1,75–17,87)], sőt, a kapcsolat akkor is igazolódott, amikor a paraszimpatikus

A talált összefüggés hátterében valószínűleg a hyperinsulinaemia mint neuropathiára hajlamosító triggertényező áll.

funkció zavarát bármely teszt kóros volta esetén igazoltuk tekintettük. Természetesen vannak vizsgálatunknak bizonyos korlátai is. A neuropathia-metabolikus szindróma összefüggést nem tudjuk a teljes populációra általánosítani, hiszen vizsgálatunkban csak nők vettek részt. Éppen ezért fontos feladat lenne a problémakör tanulmányozása férfiaknál is. Olyan női kontrollcsoport tanulmányozása is várat még magára, ahol a kórtörténetben nem szerepel gestatiós diabetes, hiszen az inzulinrezisztencia-szindróma-neuropathia kapcsolatot szerencsés lenne olyan asszonyoknál is vizsgálni, ahol sem jelenleg, sem az anamnézisben korábban nem szerepel glükózanyagcsere-rendellenesség. Így tisztább képet kaphatnánk azzal kapcsolatban, hogy a leírt összefüggés valóban független-e a hosszú távú anyagcserehelyzettől.

Mi adhatja a klinikum szempontjából e megfigyelések gyakorlati jelentőségét? Már korábbi közleményeinkben is megpróbáltuk felhívni a figyelmet arra, hogy a gestatiós diabetes, bár kialakulásakor enyhe diabetesformának imponál, korántsem az. A terhességi cukorbetegséggel terhelt nőknél jelentősen emelkedik a 2-es típusú diabetes mellitus későbbi manifesztálódásának kockázata, és a kialakuló kórkép már diagnózisakor közel annyi késői szövődménnyel társul, mint a vizsgá-

latunkban kontrollcsoportként szereplő praegestatiós cukorbetegség elvileg hosszabb és ismert cukorbetegség. Holott ez lehetne az a kórforma, amelynek megelőzésével – elsősorban életmód-változtatással! – mind magának a betegségnek, mind a jelen vizsgálat tárgyát képező szövődményeknek az incidenciája jelentősen csökkenthető volna. Ez utóbbi azért is különös jelentőségű, mert amennyiben valóban létezik a jelenleg leírt metabolikus szindróma-paraszimpatikus neuropathia kapcsolat, úgy felmerül magának a vizsgált szövődménynek, azaz a neuropathiának a patogenetikai szerepe az inzulinrezisztencia-szindrómában is tapasztalt cardiovascularis többletmortalitásban (20). Azonban azt is tudjuk, hogy amennyiben már kialakult a késői szövődmény (jelen esetben a neuropathia), kevés a lehetőségünk annak kezelésére, gyógyítására [oki terápiaként jelenleg talán csak a zsírsban oldódó B-vitamin-származékok jöhetnek szóba (benfotiamin, α -liponsav)]. Éppen ezért minden gestatiós diabeteses asszony szülést követő anyagcsere-reklassifikációjának és hosszú távú, rendszeres, időszakonkénti kontrolljának a belgyógyász-háziorvos feladatai közé kell tartoznia, hiszen ez az a terület, ahol a primer prevenció eredményeként jelentősen javíthatunk betegeink hosszú távú cardiovascularis morbiditási mutatóin.

IRODALOM

- Kempler P, Váradi A, Tamás Gy. Első megfigyeléseink az autonóm funkció változásáról gestatiós diabetes mellitusban. *Diab Hung* 1994;2:12-4.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-88 és 252-63.
- Kempler P, Winkler G. A diabeteses neuropathia patogenezeise, klinikuma, diagnosztikája és terápiája. *Magy Belorv Arch* 1997;50:373-86.
- Kerényi Zs, Tamás Gy. Diabetes and pregnancy. In: Williams R, Papoz L, Fuller J. (szerk.). *Diabetes in Europe. London, Paris, Rome: John Libbey/INSERM; 1994. p. 94-108.*
- Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, Luizzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-75.
- Bloom S, Till S, Sonksen P, Smith S. Use of biothesiometer to measure individual vibration threshold and their variation in 519 non-diabetic. *Br Med J* 19984;288:1793-5.
- Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
- Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-8.
- Kerényi Zs, Tamás Gy, Rédling M, Tóth J, Pánczél P, Nádasdi Á, et al. Cukorbetegséggel szövődményes késői anyai következményei: „Enyhe” diabetesformák utánvizsgálatának módszerei és első eredményei. *Magy Belorv Arch* 1995;48:179-83.
- Kerényi Zs, Tamás Gy, Csákány MGy, Nádasdi Á, Rédling M, Baranyi É. Megelőző gestatiós diabetes reklassifikálása követésvizsgálat során. *Magy Nőorv L* 1996;59:487-92.
- Eastman RC. Neuropathy in diabetes. *Diabetes in America* (2nd ed.). National Diabetes Data Group. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Chap. 15. 1995 (NIH Publ. No. 95-1486).
- Kempler P, Keresztes K, Szalay F. A neuropathia prevalenciája. In: *Neuropathiák* (szerk.: Kempler P.) Budapest: Springer Kiadó; 1996. p. 125-41.
- The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988;37:476-81.
- Herman WH, Greene DA. Microvascular complications of diabetes. In: D. Haire-Joslin (ed.). *Management of Diabetes Mellitus: Perspectives of Care Across the Lifespan* (2nd ed., 1996. p. 234-80.) St. Louis: Mosby, Chap. 7.
- Forrest KYZ, Maser RE, Pambinaco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as risk factor for diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46:665-70.
- Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiac autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diab Comp* 2000;14:1-6.
- Kempler P, Váradi A, Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet* 1992;340:318.
- Gottsäter A, Ahmed M, Fernlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diab Med* 1999;16:49-54.
- Kerényi Z, Stella P, Nádasdi Á, Tabák ÁGy, Tamás G. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes mellitus. *Diab Med* 1999;16:794-5.
- Rett K. The relation between insulin resistance and cardiovascular complications of the insulin resistance syndrome. *Diab Obes Metab* 1999;1(Suppl1):S8-S16.



TISZTELT OLVASÓ!

A 8000 példányban megjelenő LAM-ot a Literatura Medica Kiadó a belgyógyászok és a háziorvosok körében ingyenesen terjeszti.

Kérjük, jelezze vevőszolgálatunknak (zöld szám: 06-80-20-10-22; e-mail: vevoszolgalat@lam.hu), ha esetleg címzési hiba vagy címváltozás miatt a folyóirat nem jutna el közvetlenül Önhöz.

A folyóirat a fenti körön kívüli érdeklődők számára előfizethető.