

A diabeteses neuropathia és egyéb szövődmények előfordulása a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumában

Sztanek Ferenc dr. ■ Balogh Bernadett dr.
Molnár Ágnes dr. ■ Zöld Eszter dr. ■ Tóth Nóra dr.
Jakab András Áron dr. ■ Paragh György dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anyagsere Betegségek Nem Önálló Tanszék,
Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Bevezetés: Világszerte jelentősen növekszik a cukorbetegség előfordulása. A distalis típusú szenzomotoros polyneuropathia (DSPN) a leggyakrabban előforduló és a legkorábban kimutatható microvascularis szövődmény, mely változatos klinikai megjelenése és sokszor atipikus tünetei miatt gyakran csak a cukorbetegség előrehaladott stádiumában kerül felismerésre.

Célkitűzés és módszer: Munkánk során 431 beteg adatait dolgoztuk fel, akiket 2011 és 2018 között a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumában vizsgáltunk Neurometer® segítségével, és összefüggéseket kerestünk a különböző szív-ér rendszeri és microvascularis szövődmények (retinopathia, microalbuminuria), a laboratóriumi paraméterek és a DSPN súlyossága között.

Eredmények: A betegek átlagéletkora 63,4 év, 62%-uk nő volt, 92%-uk 2-es típusú cukorbetegségben szenvedett. A cukorbetegség fennállásának átlagos ideje 13,7 év volt. Cardiovascularis betegség a betegek 42%-ánál volt ismert. A microvascularis szövődmények közül a retinopathia előfordulása 12% volt, perzisztáló microalbuminuria a betegek 16%-ánál volt igazolva. A vizsgált betegek 19%-ánál a típusos DSPN-panaszok ellenére sem tudtunk idegi károsodást kimutatni; 49%-ban enyhe fokú, 19%-ban közepes fokú és 13%-ban súlyos fokú neuropathia volt kimutatható Neurometer® segítségével. A cukorbetegséggel összefüggő idegi károsodás kifejezettebb volt diabeteses retinopathia ($p < 0,001$) és perzisztáló microalbuminuria esetén ($p < 0,001$), e microvascularis szövődmények előfordulása összefüggést mutatott a DSPN súlyosságával. A cardiovascularis szövődmények megjelenése nem mutatott korrelációt a perifériás idegkárosodás mértékével, és nem találtunk összefüggést a DSPN súlyossági foka és a cardiovascularis betegségek előfordulása között.

Következtetés: Eredményeink alapján a diabeteses neuropathia progressziója előre jelezheti az egyéb microvascularis szövődmények megjelenését 2-es típusú cukorbetegségben, adataink azonban nem mutattak összefüggést a cardiovascularis betegségek kialakulásával. A Neurometer® segítségével végzett perifériás idegrendszeri vizsgálat alkalmas a DSPN követésére és a neuropathia súlyosságának megállapítására. A cardiovascularis kockázatot az autonóm idegrendszeri funkciót vizsgáló Ewing-féle reflextesztek segítségével jobban meg tudjuk ítélni cukorbetegjeinknél.

Orv Hetil. 2020; 161(30): 1243–1251.

Kulcsszavak: cukorbetegség, diabeteses neuropathia, cardiovascularis szövődmények, microvascularis szövődmények

Diabetic neuropathy and other diabetic complications at the Diabetic Neuropathy Center of the University of Debrecen

Introduction: The prevalence of diabetes mellitus is significantly increasing worldwide. Distal sensorimotor neuropathy (DSPN) is the most common and the earliest detectable microvascular complication. Due to its diverse clinical appearance and atypical symptoms, DSPN is often recognized in an advanced stage.

Aim and method: In our study, the data of 431 patients who were examined using the Neurometer® between 2011 and 2018 at the Diabetic Neuropathy Center of the University of Debrecen were processed and the correlations between cardiovascular and microvascular complications, laboratory parameters and the severity of DSPN were investigated.

Results: The average age of patients was 63.4 years, 62% of them were women, and 92% had type 2 diabetes mellitus. The average duration of diabetes was 13.7 years. Cardiovascular disease (CVD) was diagnosed in 42% of the patients. The incidence of retinopathy was 12%, persistent microalbuminuria was 16%. Despite DSPN complaints, neuronal damage could not be detected in 19%; in the examined patients 49% had mild, 19% moderate and 13% severe neuropathy. Diabetes-related neurological damage was more serious in the presence of both diabetic retinopathy ($p < 0.001$) and microalbuminuria ($p < 0.001$). The incidence of these microvascular complications and the severity of DSPN showed a significant positive correlation ($p < 0.001$). There was no correlation between the severity of peripheral neuropathy and the development of CVD, and we did not find any correlations between the severity of DSPN and CVD.

Conclusion: Based on our investigation, correlation between the progression of diabetic neuropathy and cardiovascular complications was not found, although the progression of diabetic neuropathy indicated the development of other microvascular diseases. Peripheral neurological examination using the Neurometer® is appropriate for controlling the DSPN status and the establishment of the severity of neuropathy determines the quality of life in diabetic patients. Among these patients, the risk of CVD can be assessed by Ewing's test for autonomic nervous system function.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, cardiovascular complications, microvascular complications

Sztanek F, Balogh B, Molnár Á, Zöld E, Tóth N, Jakab ÁÁ, Paragh Gy. [Diabetic neuropathy and other diabetic complications at the Diabetic Neuropathy Center of the University of Debrecen]. *Orv Hetil.* 2020; 161(30): 1243–1251.

(Beérkezett: 2020. március 20.; elfogadva: 2020. április 6.)

Rövidítések

ATP = adenzil-trifoszfát; BNO = betegségek nemzetközi osztályozása; CV = cardiovascularis; CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis betegség; DNS = dezoxiribonukleinsav; DSPN = (distal sensorimotor neuropathy) distalis típusú szenzomotoros polyneuropathia; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c}; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; SD = standard deviáció; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

A diabetes mellitus előfordulása világszerte jelentősen emelkedik, 2018-ban a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő betegek arányát a felnőtt lakosság 8,8%-ára, számát mintegy 500 millióra becsülték; a prevalencia a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt emelkedik [1]. A betegek körülbelül 77%-a 20–64 éves, a munkaképes korosztályba tartozik, tehát jelentős a gazdasági és társadalmi jelentősége egyaránt. Az előrejelzések szerint 2045-re az idős betegpopuláció aránya is megduplázódik [2]. Magyarországon a cukorbetegség prevalenciája 6,4% körüli, amely az utóbbi években stagnáló tendenciával, az életkor előrehaladtával azonban fokozatosan növekszik [3]. A betegek több mint 90%-a T2DM-ben szenved.

A distalis típusú szenzomotoros polyneuropathia (DSPN) prevalenciája Európában T2DM esetében 18–35% között mozog [4]. A DSPN változatos klinikai megjelenése és sokszor nem típusos tünetei miatt sok esetben nem valósulhat meg a korai diagnózis, ami a megfelelő oki és tüneti kezelés elkezdése szempontjából kiemelkedő fontosságú lenne [5]. A leggyakrabban a vas-

tag és vékony szenzoros idegrostok károsodása fordul elő DSPN-ben a tapintás-, az egyensúly- és hőérzés zavarát okozva. Az időben történő felismerés, a specifikus terápia és a megelőző lábápolás jelentősen csökkenti az érzékszészéből adódó lábsérülések és a diabeteses lábfekélyek kialakulásának kockázatát. Továbbá az autonóm neuropathia felismerése és kezelése csökkenti a cardiovascularis kockázatot, és javítja az életminőséget [6]. Korábban igazolódott, hogy a DSPN a cardiovascularis esemény bekövetkezésének független prediktora [7], valamint szoros összefüggést mutat az egyéb microvascularis szövődményekkel, a diabeteses retinopathia és a microalbuminuria fennállásával [8].

A DSPN leggyakoribb endogén metabolikus oka a cukorbetegség, kialakulásának pontos mechanizmusa azonban jelenleg sem ismert. Kialakulását két fő tényező idézi elő: az idegszövet vérellátásáért felelős vasa nervorum károsodása és a sejttanyagcsere kóros változásainak hatása. Az érfali károsodások többféle mechanizmus révén jöhetnek létre. Az intracelluláris glükóztartalom megnövekedése fokozza a mitokondriumok szuperoxid-anionjainak termelését, felgyorsítja a glikolízis folyamatát, növeli a szabad gyökök képződését, továbbá felerősíti a gyulladós folyamatokat [9]. A hyperglykaemia fokozza a fehérjék nem enzimátikus glikolizációját, aminek következménye az előrehaladott glikációs végtermékek felgyomolódása, az endothelium diszfunkciója, fokozódik a vasoconstrictor anyagok (például endotelin, angiotenzin) felszabadulása, a vasodilatatót kiváltó faktorok (például prosztaciklin, bradikinin) aránya csökken [10]. Különböző kóros szignálutvonalak aktivációja fokozza a proinflammatorikus citokinek termelődését és az apoptózis indukcióját. Az endoneuralis vérátáramlás csökke-

nése, az idegszövet integritásának megbomlása és a javító (repair) mechanizmusok is károsodnak [11]. A reaktív oxigén-gyökök termelődése fokozódik, a szuper-oxidion és a hidrogén-peroxid közvetlenül károsítják a fehérjéket és a mitokondriális DNS-t is, valamint az ATP termelése is gátlás alá kerül. A mitokondriális károsodás következménye a csökkent neurotróf anyagok termelődése is [12]. A reaktív gyökök, többek között a szuper-oxid-anion és peroxinitrit termelődése központi szerepet játszik az oxidatív stressz fokozódásában, a nitrogén-monoxid termelődése csökken, károsodik az endothel funkciója és az idegszövet véráramlása [13]. A tartósan magas vércukorszint következtében a neuronokban a glikolízis folyamata telítődik, és alternatív anyagcsere-útvonalak, többek között a polioltútvonal aktiválódik, melynek során szorbitol és a belőle keletkező fruktóz felhalmozódik. Mivel a sejtmembrán átjárhatatlan a szorbitol számára, nő az ozmotikus nyomás, aminek következtében végső soron az axonális transzport és a strukturális fehérjék is károsodhatnak [14]. A hexózamin-útvonal is alternatív glükózlebontási folyamatnak felel meg, ennek során végül N-acetil-glükózamin keletkezik, mely transzkripció faktorok oldalláncjaihoz kapcsolódva citokintermelődést és apoptózist indukál [15].

A diabeteses neuropathia a legtöbbször jellegzetes klinikai képpel rendelkezik, azonban atípusos tünetek esetén neheztelt lehet a diagnózis felállítása. A DSPN-re jellemző panaszok a szimmetrikus, gyakran az alsó és felső végtagokat érintő, harisnya-, illetve kesztyűujj formájában fennálló bizsergés vagy tűszúrászerű fájdalom. A betegek jellegzetesen éjszaka és nyugalomban a tünetek súlyosbodását panaszolják. Az alsó végtagi reflexek renyhesége vagy kiesése is szembetűnő lehet. Az idegrendszeri és társuló microangiopathiás károsodások következménye a diabeteses láb-szindróma kialakulása, mely a DSPN legrettegettebb szövődménye: a beteg nem érzékeli a lábán keletkező sérüléseket, mély fekélyek alakulhatnak ki rossz gyógyulási hajlammal és az amputáció veszélyével. A DSPN következtében a láb szerkezete is megváltozhat, ún. Charcot-féle neuropathiás osteoarthropathia alakulhat ki [16].

A cukorbeteg szűrése DSPN irányában a legtöbbször a háziorvosi rendelőkben, diabetes-szakrendeléseken és belgyógyászati osztályokon zajlik, részletes kivizsgálás azonban Magyarországon a regionális diabeteses neuropathia centrumokban történik [16]. A vibrációérzést a Rydel-Seiffer-féle, 128 Hz-es kalibrált hangvilla segítségével vizsgálhatjuk, a nyomásérzés vizsgálatára a 10 grammos Semmes-Weinstein-féle mikrofilamentumtesztet alkalmazzuk, így a vastag mielinizált idegrostok állapota ítéhető meg. Lehetőségünk van Neurotips®-vizsgálatra, melynek során steril műanyag túvel enyhe nyomást gyakorolunk a beteg talpára, s egészséges esetben fájdalomérzetet váltunk ki. A kóros sudomotoros funkciót a Neuropad® segítségével tudjuk igazolni. Az elektroneurográfias vizsgálat a leginkább differenciáldiagnosztikai szempontból jelentős, és a legtöbbször nem

szükséges a diabeteses neuropathia diagnózisának felállításához. A magyarországi diabeteses neuropathia centrumokban a Neurometer® (Neurotron Inc., Baltimore, MD, USA, 2002) segítségével kvantitatívan tudjuk vizsgálni az áramérzet-küszöbérték kóros változásait. A vizsgálat során a nervus medianust és a nervus peroneus superficialist ellenőrizzük különböző áramerősségekkel (0,01–0,99 mA) többször ismételve, három különböző frekvencián. 2000 Hz-en a vastag mielinizált rostokat, 250 Hz-en a vékony mielinizált rostokat, még 5 Hz-en a vékony mielinizálatlan rostokat ingereljük, majd a beteg áramérzet-küszöbértéke alapján határozzuk meg az idegi károsodás mértékét. Minél magasabb a páciens áramérzet-küszöbértéke, annál súlyosabb neuropathiát valószínűsíthetünk. A vizsgálat nemcsak a DSPN szűrésére, hanem a betegség követésére is alkalmazható [16]. A diagnózis felállításához együtt kell értékelnünk a betegek klinikai tüneteit, szénhidrátházartását és az eszközös vizsgálatok során kapott eredményeket. A cardiovascularis autonóm neuropathia kimutatása a Ewing-féle cardiovascularis reflextesztek elvégzésével történik. A paraszimpatikus funkciót a mélybelégzés-teszttel, a Valsalva-hányadossal és a felállás okozta szívfrekvencia-változás segítségével vizsgáljuk. A szimpatikus idegrendszer működését a felállás során mért szisztolés vérnyomáscsökkenéssel, illetve a kézszorítási teszt során mért diasztolés vérnyomás-emelkedés megállapításával határozhatjuk meg. A cardiovascularis autonóm neuropathia jelenléte T2DM-ben a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásának kockázati tényezője, ezért korai diagnosztikája jelentős szerepet játszhat a fő cardiovascularis események, mint a szívizominfarktus, a stroke és a szívelégtelenség megelőzése szempontjából [17].

Munkánk során a Diabeteses Neuropathia Centrumunkban vizsgálaton megjelenő cukorbeteg adatok gyűjtöttük össze, és DSPN jelenlétében kerestük a micro- és macrovascularis szövődményeket, a kóros laborparaméterek és az egyéb kockázati tényezők összefüggéseit. Vizsgálatunkkal hangsúlyozni kívánjuk a DSPN korai felismerésének és kezelésének fontosságát cukorbetegink körében.

Betegek és módszer

Vizsgálatunkba olyan, korábban igazolt cukorbetegeket választottunk be, akik 2011 és 2018 között a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumában neuropathiás szűrővizsgálaton estek át, és akiknek a dokumentációjában (a MedSolution rendszer adatbázisa és a Neuropathia Centrum regisztere alapján) rendelkezésünkre álltak információk a macro- és microvascularis szövődmények jelenlétéről vagy hiányáról, az egyéb vizsgált rizikófaktorokkal (dohányzás, alkoholfogyasztás, hipertónia) és laborparaméterekkel együtt. Kizártuk azon betegeket, akiknek igazoltan más etiológiájú, nem diabeteses neuropathiájuk volt, vagy az előbb említett adatok nem álltak rendelkezésünkre. Kizáró tényezőink közé

tartozott a kóros alkoholfogyasztás, az alkohol indukálta májkárosodás és az egyéb eredetű hepatopathia, melyeket az anamnézis és a májfunkciós értékek alapján állapítottunk meg. A Neurometer® segítségével meghatározott áramérzet-küszöbértékek mindkét lábon és mindhárom neuronális rosttípusra vonatkozó átlagát használtuk fel a statisztikai számítások során. Vizsgálatunk során SAS for Windows 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) számítógépes programot használtunk statisztikai analízis céljából. Az adatok normáloszlását, ezáltal az összehasonlíthatóságukat Kolmogorov–Szmirnov-tesztel ellenőriztük. A normális eloszlást mutató paramétereknél az adatokat átlagérték ± szórás (SD) formában, nem normális eloszlás esetén medián és alsó-felső kvartilisek megadásával ábrázoltuk. A különböző csoportok összehasonlítása során normális eloszlás esetén kétféle t-próbát (Student-féle t-teszt), a nem normális eloszlást mutató paramétereknél pedig Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk; szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket. A nem normális eloszlású változók 10-es alapú logaritmusát véve végeztünk lineáris regressziós analízist. Minőségi változók esetén khi-négyzet-szignifikanciatesztet alkalmaztunk.

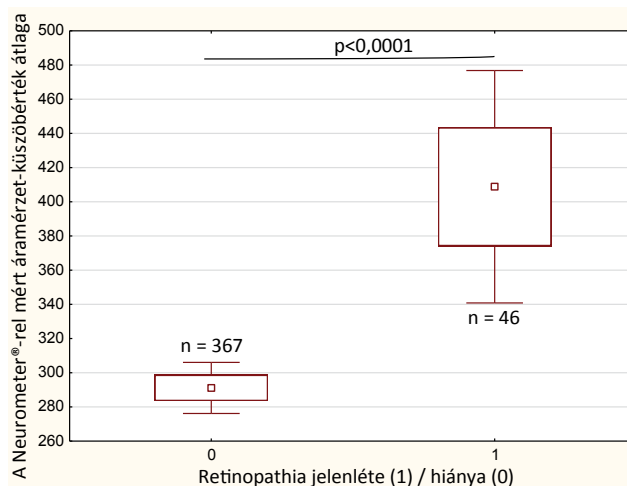
Eredmények

Vizsgálatunkba 431 beteget vontunk be, akiknek antropometriai adatait és laboratóriumi eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A betegek több mint 90%-a

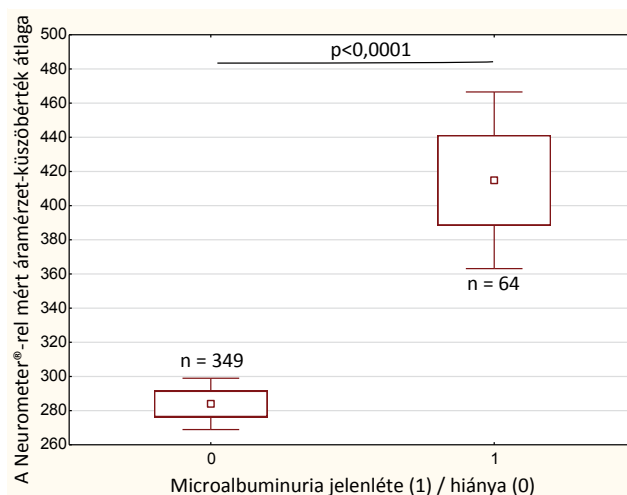
1. táblázat | A diabeteses neuropathiás betegek antropometriai és laborparaméterei

Paraméterek	Átlag ± SD/Medián (kvartilisek)
Betegszám (fő)	431
T1DM/T2DM (fő)	36/395
Férfi/nő (fő)	164/267
Életkor (év)	63,39 ± 10,99
Diabetes fennállása (év)	13,74 ± 9,81
Neurometer®-átlag (mA)	304,02 (213,83–337,17)
sTSH (mIU/l)	2,35 (1,07–2,80)
D-vitamin (nmol/l)	64,20 ± 28,66
Hemoglobin (g/l)	133,65 (125,00–144,00)
HbA _{1c} (%)	7,44 (6,3–8,3)
eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	73,84 ± 19,41
Triglicerid (mmol/l)	2,06 (1,10–2,40)
Koleszterin (mmol/l)	4,97 (3,90–5,70)
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,33 (1,00–1,60)
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,85 (2,00–3,60)

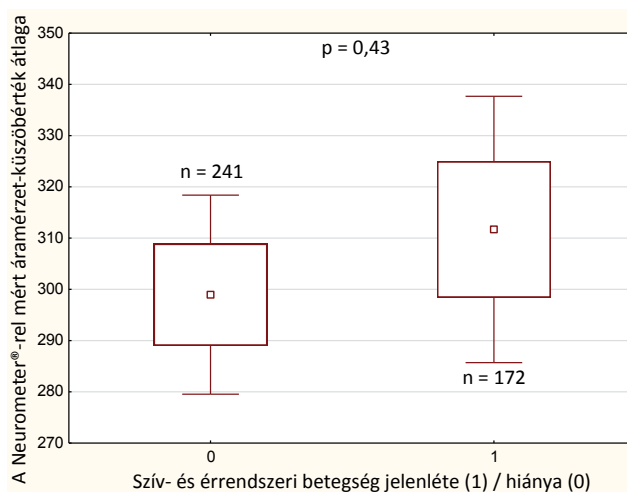
eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c}; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; SD = standard deviáció; sTSH = szenitív thyreoideastimuláló hormon; T1DM = 1-es típusú cukorbetegség; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség



1. ábra | A diabeteses neuropathia súlyossága (az áramérzet-küszöbérték alapján) a retinopathiás szövődmény jelenléte esetén



2. ábra | A diabeteses neuropathia súlyossága (az áramérzet-küszöbérték alapján) a microalbuminuria jelenléte esetén



3. ábra | A diabeteses neuropathia súlyossága (az áramérzet-küszöbérték alapján) az összevont CVD jelenléte esetén

CVD = cardiovascularis betegség

2. táblázat | A CV-betegségben szenvedő és azoktól mentes alcsoportok összehasonlítása

Változók	Nem igazolt CVD jelenléte	Igazolt CVD jelenléte	p-érték
Életkor (év)	64,12 ± 7,35	65,26 ± 6,98	0,23
Neurometer®-átlag (mA)	266,17 (214,00–332,83)	263,00 (212,92–342,08)	0,60
Diabetes fennállása (év)	12,00 ± 4	12,00 ± 4,5	0,57
sTSH (mIU/l)	1,72 (1,13–2,96)	1,57 (0,97–2,60)	0,14
D-vitamin (nmol/l)	57,60 ± 13,20	58,20 ± 12,40	0,94
Hemoglobin (g/l)	136,00 (127,00–145,00)	132,50 (123,00–143,00)	0,13
HbA _{1c} (%)	7,20 (6,30–8,20)	7,10 (6,35–8,35)	0,52
eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	83,50 ± 6,30	76,00 ± 7,20	0,03
Triglicerid (mmol/l)	1,40 (1,00–2,30)	1,80 (1,30–2,70)	0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,65 (4,00–5,70)	4,60 (3,80–5,70)	0,85
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,30 (1,10–1,60)	1,20 (0,90–1,50)	0,003
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,70 (2,00–3,60)	2,74 (2,00–3,60)	0,65

CV = cardiovascularis; CVD = cardiovascularis betegség; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c}; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; sTSH = szenzitív thyreoidestimuláló hormon

(n = 395) T2DM-ben szenvedett. A vizsgált kohorsz 62%-át nők alkották. A betegek átlagéletkora 63,4 év, a betegek átlagos HbA_{1c}-értéke 7,4% volt. A rendelkezésünkre álló dokumentáció alapján igazolt macrovascularis szövődmény 183 betegnél, vagyis a kohorsz 42%-ánál volt jelen. Microvascularis szövődményt (diabetikus retinopathia, microalbuminuria) a betegek 28%-ánál találtunk, ami a vizsgálatban 119 főt jelentett. A Neurometer®-vizsgálattal alátámasztott diabetikus neuropathiás páciensek száma 350 volt, ami a kohorsz 81%-át tette ki. A betegek 19%-ánál (81 fő) a típusos neuropathiás tünetek ellenére nem tudtuk elváltozást kimutatni a Neurometer®-vizsgálat alapján, ők feltehetően vékonyrost-neuropathiában szenvedtek.

Az 1. ábrán a Neurometer® segítségével meghatározott áramérzet-küszöbértéket, azaz a fennálló neuropathia súlyosságát hasonlítottuk a diabetikus retinopathia fennállásához. Ezen az ábrán látható, hogy a retinopathiás betegeknél szignifikánsan magasabb volt az áramérzet-küszöbérték átlagértéke (p<0,0001), tehát súlyosabb neuropathia véleményezhető.

Vizsgálatunk során a neuropathia súlyossága és a microalbuminuria közötti összefüggést is elemeztük: a retinopathiás esetekhez hasonlóan perzisztáló microalbuminuria esetén szignifikánsan magasabb áramérzet-küszöbértéket (p<0,0001), azaz előrehaladottabb neuropathiás idegkárosodást találtunk (2. ábra).

A cardiovascularis betegségeket mint összevont végpontot kezeltük vizsgálatunk során, ide tartozik a kórelőzményben szereplő stabil angina pectoris, instabil angina pectoris, akut myocardialis infarctus, ischaemiás szívbetegség, igazolt szisztolés vagy diasztolés szívelégtelenség, előrehaladott balkamra-hypertrophia, átmeneti agyi ischaemia, stroke, perifériás alsó végtagi érzékszervi és hasiaorta-aneurysma. Az összevont CVD esetében nem igazolódott az áramérzet-küszöbérték tekintetében

szignifikáns különbség a CVD-szövődménytől mentes betegeinkkel összehasonlítva (3. ábra).

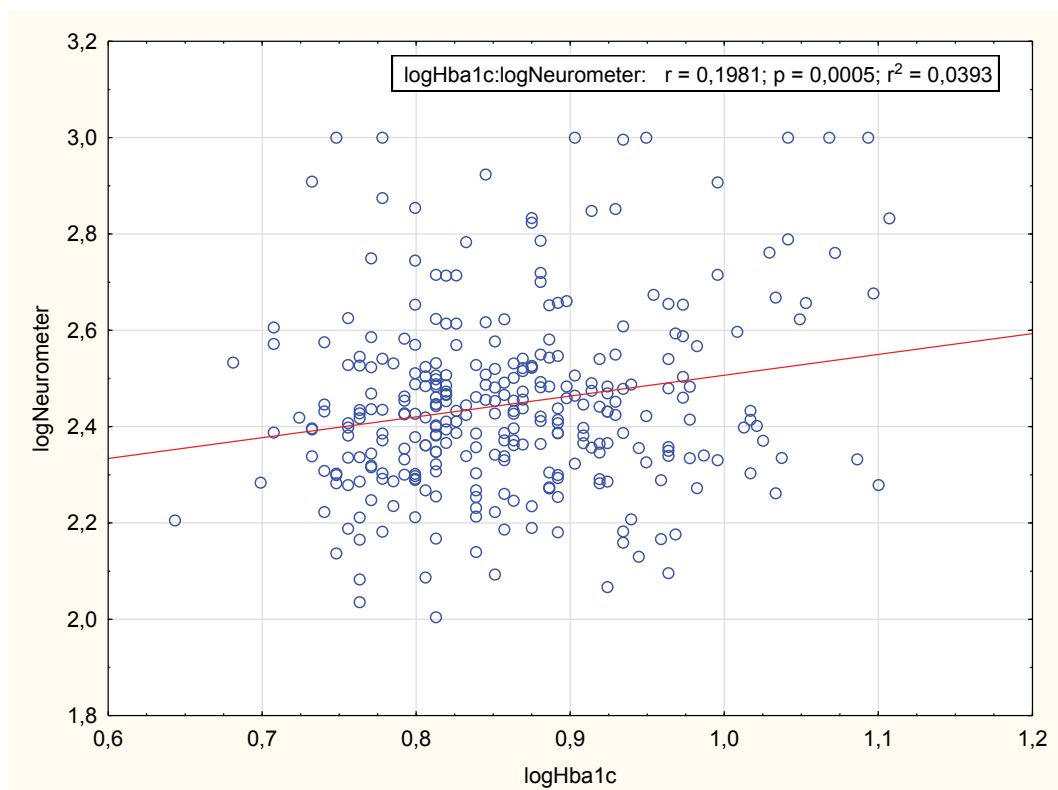
Összehasonlítottuk a CVD-szövődményekkel rendelkező cukorbetegeket a szövődményektől mentes betegekkkel, az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. A CVD-szövődménnyel rendelkező alcsoportban a szérumtriglicerid-szint szignifikánsan magasabbnak, a HDL-koleszterin és az eGFR-érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

Lineáris regressziós analízist alkalmazva hasonlítottuk össze a különböző változók és a Neurometer® segítségével meghatározott áramérzet-küszöbérték átlagával jellemzett neuropathiás károsodás súlyosságát. A HbA_{1c} pozitív korrelációt mutatott a DSPN súlyosságával (r = 0,1981, p<0,001; 4. ábra).

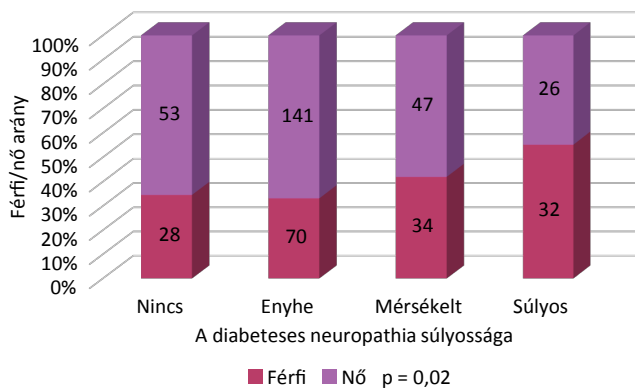
A különböző CV-rizikófaktorok és microvascularis szövődmények összehasonlításához a betegek tünetei és a Neurometer® segítségével meghatározott áramérzet-küszöbérték szerinti DSPN súlyossága alapján a betegeket négy különböző csoportba soroltuk. Az első csoportban Neurometer®-rel nem volt kimutatható az áramérzet-küszöbérték kóros változása (vékonyrost-neuropathia), a második csoportba az enyhe fokú, a harmadikba a mérsékelten súlyos és a negyedikbe a súlyos fokú DSPN-betegek kerültek. A kategorizálás után az adatokat khi-négyszet-szignifikanciatesztekkel vizsgáltuk. Az első diagramon a férfi-nő megoszlást ábrázoltuk; férfidominancia figyelhető meg a neuropathia súlyosbodásával (p<0,05; 5. ábra).

Az inzulinnal kezelt cukorbetegek száma szignifikánsan emelkedett a neuropathia súlyosságának függvényében (p<0,01; 6. ábra).

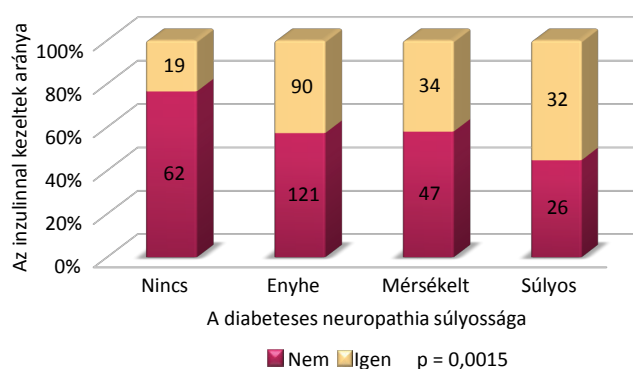
A CV-rizikófaktorok közül a dohányzás, az alkoholfogyasztás nem mutatott szignifikáns eltérést a DSPN súlyossága alapján történt összehasonlítások során. A microvascularis szövődmények szempontjából mind a



4. ábra A Neurometer® segítségével meghatározott áramérzet-küszöbérték átlagával jellemzett neuropathiás károsodás súlyossága és a HbA_{1c} összefüggése
HbA_{1c} = hemogloblin-A_{1c}



5. ábra A férfi/nő arány a DSPN súlyosságával összehasonlítva
DSPN = distális típusú szenzomotoros polyneuropathia



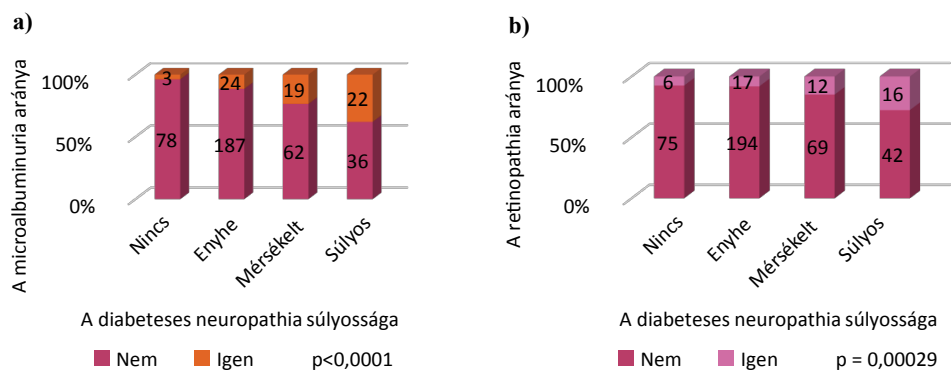
6. ábra Az inzulinnal kezelték aránya a DSPN súlyosságának függvényében
DSPN = distális típusú szenzomotoros polyneuropathia

microalbuminuria, mind a retinopathia előfordulási aránya nőtt a DSPN súlyossági fokával (mindkét összehasonlításra vonatkoztatva: $p < 0,0001$; 7/a és 7/b ábra).

Az összevont CVD-szövődmény, valamint külön értékelve a hipertóniával a diabeteses neuropathia súlyossága nem mutatott szignifikáns összefüggést (8/a és 8/b ábra).

A diabeteses neuropathia súlyosságát a diabetes fennállásának időtartamával összehasonlítva, és lineáris reg-

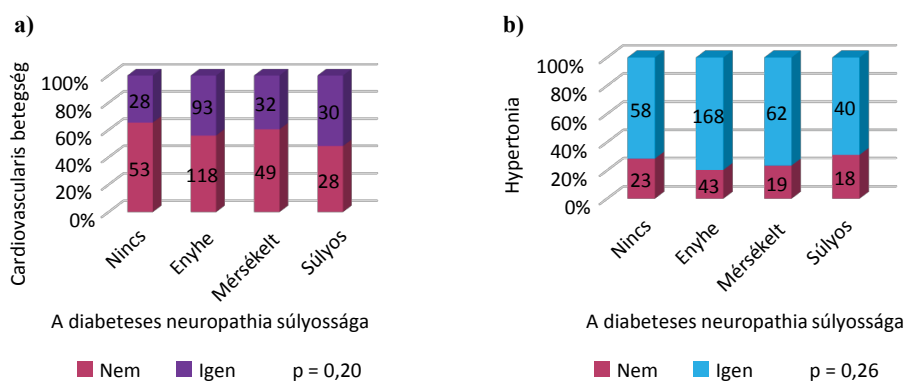
ressziós analízist végezve azt találtuk, hogy mind férfiak ($r = 0,21$, $p < 0,05$; nincs ábrázolva), mind nők ($r = 0,26$, $p < 0,001$; nincs ábrázolva) esetében szignifikáns pozitív összefüggést mutat a cukorbetegség tartama a neuropathia súlyosságával. Vizsgálatunkban al csoportelemzés során a HDL-szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a nőbetegek körében ($HDL_{nő}$: $1,42 \pm 0,44$ mmol/l; HDL_{fi} : $1,19 \pm 0,35$ mmol/l, $p < 0,0001$; nincs ábrázolva).



7. ábra

A microvaszularis szövödmények (microalbuminuria [a]; retinopathia [b]) kapcsolata a DSPN súlyosságával

DSPN = distális típusú szenzomotoros polyneuropathia



8. ábra

A cardiovascularis szövödmények (a) és a hypertonia (b) jelenlétének összefüggései a DSPN súlyosságával

DSPN = distális típusú szenzomotoros polyneuropathia

Megbeszélés

Vizsgálatunk során a microvaszularis és CVD-szövödmények, illetve egyéb rizikófaktorok előfordulását és az ezekkel kapcsolatos összefüggéseket elemeztük a Debreceni Egyetem Neuropathia Centrumában gondozott betegek adatai alapján. A cukorbetegség legkorábban és legjobban szűrhető szövödménye a DSPN, azonban ennek ellenére jelentősen aluldiagnosztizált állapot. A microvaszularis szövödmények (retinopathia, microalbuminuria) esetén súlyosabb neuropathiás károsodást találtunk, valamint a microvaszularis szövödmények gyakrabban fordulnak elő a DSPN súlyosságának függvényében, ahogy ezt a nemzetközi irodalomban korábban már leírták [18]. Az általunk kimutatott eltérések egyenes arányú összefüggésben álltak az áramérzet-küszöbérték változásával, tehát a Neurometer®-rel történő neuropathiás károsodás meghatározása és annak követése alkalmas lehet a többi microvaszularis szövödmény előrejelzésére is. Korábbi irodalmi adatok is arra utalnak, hogy a nephropathia és a retinopathia kialakulása szorosan összefügg súlyosabb DSPN-tüneteket mutató egyének esetén [19, 20]. Adataink elemzése során az összevontan kezelt CVD-szövödmények nem mutattak összefüggést a DSPN súlyosságával. Ennek hátterében feltehetően vizsgálatunk

korlátai állhatnak. A szív- és érrendszeri betegségeket nem tudtuk külön elemezni keresztmetszeti és obszervációs jellegű adatelemzésünk során, mivel a rendelkezésre álló, sokszor hiányos kórelőzményi adatok és a változatos, BNO szerinti kódolás alapján megfelelő esetszámú, egységes alcsoportokat nem tudtunk alkotni. A microvaszularis szövödmények (diabeteses retinopathia és nephropathia) vizsgálata szintén a kórelőzményi adatok alapján történt; az eltérő vizsgálati módszerek főleg a diabeteses nephropathia esetén jelentettek limitációt, mivel sokszor nem volt elemezhető, hogy az albuminuria jelenléte (kóros microalbuminuria-eredmény a laborokban vagy kóros albumin/kreatinin hányados) egyszeri vagy konstans tényező-e. Mind a microvaszularis, mint a CVD-szövödmények és a diabeteses neuropathia kapcsolatának elemzésére további prospektív vizsgálatok, akár több magyarországi régiót magukban foglaló, multicentrikus adatok elemzése bővítheti ismereteinket. Munkánk során nem vizsgáltuk a diabeteses autonóm neuropathia összefüggését az egyéb szövödményekkel; a Ewing-féle cardiovascularis reflexesztek eredményével való összehasonlítás további információkat nyújthat a macrovaszularis szövödmények és a DSPN súlyosságának kapcsolatáról. Keresztmetszeti jellegéből adódóan mortalitási adatok elemzésére vizsgálatunk nem terjedt ki.

Számos tényezőtől adódhat, hogy a dohányzással kapcsolatban nem találtunk szignifikáns összefüggést a diabeteses neuropathia súlyosságával. A dohányzás okozta károsodás multifaktoriális: nemcsak idegkárosodást, de angiopathiát is okoz, valamint a dohányosok hypoxiaturó képessége is fokozottabb, ami befolyásolhatja az áramérzet-küszöbérték meghatározását [20]. Az alkohollal kapcsolatosan a korreláció hiányát a gondos bevételezési kritériumok befolyásolhatták. Az alkoholfogyasztásról a betegek anamnézise alapján tájékozódunk, a májenzimértékek alapján az egyértelmű alkoholos májkárosodást és az esetleges alkoholos eredetű neuropathiás eseteket kizártuk. A magas vérnyomás nemzetközi összehasonlításban sem mutatott összefüggést a DSPN-vel 2-es típusú cukorbetegség esetén [21].

Eredményeink alapján a súlyosabb fokú neuropathiában szenvedő betegek körében férfidominancia volt megfigyelhető, ami már korábban is ismert volt a szakirodalomban. A férfiakban a cukorbetegség korábbi stádiumában és súlyosabb formában jelentkezik ez a microvascularis idegi szövődés [22]. Egyrészt a férfiak nagyobb átlagmagassága és a perifériás idegrostok hossza összefüggésben állhat a súlyosabb fokú neuropathiás károsodással. Másrészt a metabolikus faktorok közül a cukorbetegségre jellemző dyslipidaemia is befolyásolhatja a neuropathia mértékét. Experimentális egérkísérletek alapján a magasabb HDL-koleszterin-szintet protektív faktorként azonosították a nőstény egyedek esetén. A HDL-hez kötött enzimek (például paraoxonáz, mieloperoxidáz) antioxidáns szerepet töltenek be az oxidatív stressz károsító hatásával szemben, így késleltetve a DSPN megjelenését [23]. Vizsgálatunkban alcsoportelemzés során a HDL-szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult a női betegek körében, ami alátámaszthatja ezt az experimentális megfigyelést.

Az inzulinnal kezelt betegek körében súlyosabb fokú neuropathia volt megfigyelhető. Irodalmi adatok alapján a hosszabb betegség tartam és az elégtelen szénhidrátanyagcserre együttesen állhat a súlyosabb neuropathiás károsodás hátterében az inzulinkezelésben részesülő cukorbetegség esetén. Az inzulinkezelés feltehetően legfeljebb neutrális hatású a neuropathia progressziójára. Továbbá az inzulin jól ismert gyulladáscsökkentő hatása akár protektív tényező is lehetne a progresszió lassítására [24].

Következtetés

Összefoglalásképpen azt mondhatjuk, hogy a diabeteses neuropathia szűrő jellegű vizsgálata kiemelt fontosságú a cukorbetegség körében. A diabeteses neuropathia centrumokban Neurometer® segítségével a DSPN progresszióját követhetjük, és ezzel előre jelezhetjük egyéb microvascularis szövődések megjelenését is. A DSPN cardiovascularis betegségekkel való összefüggésének elemzésére további vizsgálatok szükségesek.

Anyagi támogatás: Munkánk a Magyar Diabetes Társaság 2019. évi klinikai kutatási pályázatának támogatásával készülhetett el. A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.2-16-2017-00009. számú projekt támogatta.

Szerzői munkamegosztás: B. B. és Sz. F. a szakirodalmi adatok feldolgozásában, adatok gyűjtésében és értékelésében, T. N., Z. E. és J. A. Á. a kézirat szerkesztésében, M. Á. és P. Gy. a végső változat ellenőrzésében működött közre. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 88–98.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. IDF, Brussels, 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
- [3] Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al. Prevalence and financial burden of type 2 diabetes mellitus in Hungary between 2001–2014 – results of the analysis of the National Health Insurance Fund database. [A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei.] *Diabet Hung.* 2016; 24: 177–188. [Hungarian]
- [4] Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 206–217.
- [5] Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. [A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 971–981. [Hungarian]
- [6] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–154.
- [7] Brownrigg JR, Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014; 100: 1837–1843.
- [8] Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, et al. Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy: results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 2009; 32: 317–322.
- [9] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
- [10] Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
- [11] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 521–534.
- [12] Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 168039.
- [13] Sztanek F, Molnár Á, Balogh Z. The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. [Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1939–1946. [Hungarian]
- [14] Schemmel KE, Padiyara RS, D’Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Compl.* 2010; 24: 354–360.
- [15] Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1

- expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12222–12226.
- [16] Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, et al. Testing distal sensory neuropathy in diabetes care. [A distális típusú szenoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban.] *Diabet Hung.* 2008; 16: 157–164. [Hungarian]
- [17] Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med.* 2002; 19: 900–909.
- [18] Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015; 12: 48–62.
- [19] Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–824. [Correction: *Neurology* 1993; 43: 2345.]
- [20] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352: 341–350.
- [21] Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24: 103–111.
- [22] Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, et al. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diab Compl.* 2008; 22: 83–87.
- [23] O'Brien PD, Hur J, Robell NJ, et al. Gender-specific differences in diabetic neuropathy in BTBR ob/ob mice. *J Diab Compl.* 2016; 30: 30–37.
- [24] Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes* 2014; 5: 89–96.

(Sztanek Ferenc dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: sztanekf@yahoo.com)

MEGHÍVÓ

**XX. Romhányi Orvostalálkozó – Lelkigyakorlat (manréza) orvosoknak
 Szár, Római katolikus templom – 2020. szeptember 5.**

Moderátor: *Prof. Dr. Szelényi Zoltán*

Fontos információk

Részvételi szándék **2020. augusztus 20-ig** naponta 14–16 óra között **Koltayné Bartha Magdánál** jelezhető.
 Telefon: 06-20/960 5854 – e-mail: baratikor.saar@gmail.com

Az Orvostalálkozók eddig döntően a résztvevők áldozatos adományaiból valósultak meg. Kérjük, hogy lehetősége szerint ebben az évben is támogassa rendezvényünket a Szár Községért Baráti Kör részére (UniCredit Bank 10918001-00000036-60180000) átutalható vagy a helyszínen kapható csekken befizetett összeggel, Romhányi Orvostalálkozó megjegyzéssel.

Program:

- 9⁰⁰ Szentmise
- 10⁰⁰ Üdvözlések
Németh Norbert, polgármester
Prof. Dr. Kellermayer Miklós: „Húsz év”
- 10³⁰ *Márfi Gyula* (nyugalmazott veszprémi érsek): „Gondolatok Európa jövőjéről”
- 11⁰⁰ *Avanesian Alex* (dramaturg, szerkesztő, rendező): „Kőország”
- 11³⁰ *Lehoczky László* (rendező, szerkesztő): „A szeretet a legnagyobb! – gondolatok a média hivatásáról”
- 14⁰⁰ *Prof. Dr. Kellermayer Miklós, Prof. Dr. Sándor Zoltán: „A molekuláktól a komplex rendszerekig”*
- 14³⁰ *Prof. Dr. Cziráki Attila: „A kardiológia új dimenziói”*
- 15⁰⁰ *Prof. Dr. Pár Alajos: „Haladás a vírushepatitiszek prevenciójában és gyógyításában”*
- 15³⁰ *Prof. Dr. Than Péter: „Innovatív endoprotetika”*

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)