

Az ischaemiás stroke kockázati tényezői a dystrophia myotonica 1-es típusában

Varga Dávid dr.¹ ■ Perekz Brigitta¹ ■ Sípos Andrea dr.¹
Jedlicska Dalma dr.³ ■ Pál Endre dr.^{1, 2}

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológia Tanszék, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Családorvostani Tanszék, Pécs

Bevezetés: A dystrophia myotonica a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek csoportjába tartozik. Mindkét klinikai altípusának jellemzője a 'splicing' mechanizmus zavara okán kialakult, kiterjedt mRNS- és következményes fehérje-funkciózavar. Mindez multiszisztémás betegség megjelenését idézi elő, az izomérintettségén túl szürke hályog, szívritmuszavar, csökkent légzési kapacitás, szénhidrát- és zsírsanyagcsere-zavar, endokrinológiai eltérések és kognitív deficit kialakulásával. Több tanulmány említi a dystrophia myotonica 1-es típusában megfigyelhető nagyobb stroke-kockázatot.

Célkitűzés: Vizsgálatunkban a Klinikánk gondozásában álló, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő 31 beteg részletes vizsgálatát végeztük el az ischaemiás stroke kockázati tényezőinek feltérképezése céljából.

Módszer: A betegek kórtörténetének részletes áttekintését a Klinikánk laboratóriumában végzett vizsgálatok, valamint arteria (a.) carotis ultrahangvizsgálat követte.

Eredmények: Betegeinknél atherogen dyslipidaemia, normális a. carotis intima és media vastagság volt azonosítható, ugyanakkor nagy arányban igazolódott supraventricularis szívritmuszavar.

Megbeszélés: A nemzetközi irodalmi adatokkal egybehangzóan ezen vizsgálat is támogathatja azt a feltevést, mely szerint a dystrophia myotonica 1-es típusában észlelhető nagyobb ischaemiás stroke rizikó háttérében a leginkább releváns kockázati tényező a supraventricularis ritmuszavar (pitvarfibrilláció és 'flutter') lehet.

Következtetés: A dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopuláció hosszmetzeti követése során kiemelt figyelmet kell fordítanunk a kardiológiai gondozásra is.

Orv Hetil. 2022; 163(49): 1962–1966.

Kulcsszavak: dystrophia myotonica, stroke, ritmuszavar

Risk factors for ischaemic stroke in myotonic dystrophy type 1

Introduction: Myotonic dystrophy is one of the most common autosomal dominant inherited muscular diseases. In both subtypes, not only the musculoskeletal system but other organs are also affected as a result of mis-splicing of several messenger RNAs leading to the production of dysfunctional proteins. Cataract, reduced pulmonary capacity, rhythm disorders, glucose intolerance, dyslipidaemia, endocrinopathies and cognitive impairment are also obtained in patients with myotonic dystrophy.

Objective: We aimed to assess the risk factors of ischaemic stroke in our patients.

Method: After a detailed review of the patients' medical history, laboratory and clinical tests and a carotid ultrasound examination were performed.

Results: We found atherogenic dyslipidaemia, high risk of cardiogenic embolism, and normal carotid artery intimal media thickness.

Discussion: Our result can suggest the role of atrial fibrillation and other supraventricular rhythm disorders as important risk factors for ischemic stroke in patients with myotonic dystrophy.

Conclusion: During the longitudinal follow-up of the patient population suffering from dystrophia myotonica type 1, special attention must also be paid to cardiology care.

Keywords: myotonic dystrophy, stroke, arrhythmia

Varga D, Perekz B, Sípos A, Jedlicska D, Pál E. [Risk factors for ischaemic stroke in myotonic dystrophy type 1]. Orv Hetil. 2022; 163(49): 1962–1966.

(Beérkezett: 2022. július 12.; elfogadva: 2022. szeptember 14.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CCTG = citozin-citozin-timin-guanin; CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc = a pitvarfibrilláló betegek stroke-rizikójának megítélésére szolgáló rendszerek; CIC1 = (muscle-specific chloride ion channel) izomspecifikus kloridion-csatorna; CTG = citozin-timin-guanin; CUGBP1 = (CUG-binding protein 1) CUG-kötő fehérje-1; DMPK = dystrophia myotonica proteinkináz; EKG = elektrokardiográfia; HbA_{1c} = hemoglobín-A_{1c}; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; MBNL1, MBNL2 = muscleblind like splicing regulator 1 and 2; MR = mágneses rezonancia; mRNS = (messenger RNA) hírvivő RNS; RNS = ribonukleinsav; SD = standard deviáció; TNT = troponin T; ZNF9 = (zinc-finger protein 9) cinkujjfehérje-9

A dystrophia myotonica, más néven Steinert-betegség a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek csoportjába tartozik. Prevalenciája 0,5–18,1/100 000 világszerte, Magyarországon ez kb. 10/100 000 gyakoriságot jelent [1]. Klinikailag két altípusa ismert, úgymint az 1-es és a 2-es típus. Az 1-es típus genetikai hátterét a 19. kromoszómán elhelyezkedő *DMPK*- (dystrophia myotonica proteinkináz) gén 3' végén megjelenő CTG trinukleotid expansziója képezi, míg a 2-es típusban a 3. kromoszóma *ZNF9*- (zinc finger protein 9) génjében megjelenő CCTG tetranukleotid ismétlődése azonosítható. Mindkét esetben fehérjét nem kódoló régióban elhelyezkedő mutációról van szó. A patomechanizmus tekintetében elsősorban a 'splicing' mechanizmus zavara áll [2]. Ismert, hogy a génben megjelenő kóros CTG-repeatok száma felelős a klinikai kép súlyosságáért. A klinikai kép generációról generációra súlyosbodhat, az instabil mutációk okán. Ennek következtében a kórkép a soron következő generációkban fiatalabb életkorban és súlyosabb tünetek formájában jelentkezhet [3].

A 'splicing' zavara következtében a keletkezett kóros szerkezetű mRNS-molekula nukleocitoplazmatikus transzportja elmarad, a magban reked, ahol számos, egyéb mRNS-ek érésében is fontos szerepet játszó, ún. RNS-kötő fehérje (MBNL1, MBNL2, CUGBP1) kötődik hozzá [4]. Ezen aggregátumok intranukleáris fókuszokat alkotnak [5]. Az RNS-kötő fehérjék egyéb mRNS-molekulákat (például TNT2, TNT3, CIC1, inzulinreceptor stb.) kapcsolnak az aggregátumhoz, így ezen mRNS-molekulák sem jutnak ki a transzláció helyére, a citoplazmába, vagy érésük (splicing) zavart szenved, aminek következménye diszfunkcionális fehérjemolekulák termelődése és ennek megfelelő sejtszintű változások kialakulása.

Az 1-es típus vezető tünete az izomérzékenység, mely elsősorban a distális túlsúlyú paresis, atrophia, a mimikai és egyéb arcizmok érintettségét tükröző facies myopathica, valamint a betegség egyik leggyakoribb tünete, az izmok relaxációs nehezítettsége következtében kialakuló myotonia formájában nyilvánul meg [6]. A tünetek álta-

lánban felnőttkorban, a 3–4. évtizedben jelennek meg. A már születéskor megjelenő formát – dystrophia myotonica congenita – súlyos hypotonia, táplálási nehezítettség, valamint korai súlyos fokú légzési elégtelenség jellemzi.

A kórkép ún. extramuscularis tünetei igen széles palettát hoznak létre. A számos fehérjét érintő patomechanizmus miatt multisisztémás betegségről beszélhetünk. Az extramuscularis manifesztációk közül a leggyakrabban a szürke hályog, az inzulinrezisztencia és csökkent glükóztolerancia, a légzőrendszer kapacitásának csökkenése, a szív ingerületvezetési zavara, főként supraventricularis vezetési zavarok, a dyslipidaemia, valamint a mentális képességek elmaradása érhető tetten, míg ritkábban hypogonadizmussal, illetve egyes tumorok megjelenésével számolhatunk [7].

A kardiológiai manifesztáció a dystrophia myotonica 1-es típusának egyik leggyakoribb belszervi tünete. Egy, az 1990-es években végzett klinikai vizsgálatban már kimutatták, hogy 7,3-szer nagyobb mortalitás mutatkozott az egészséges személyek csoportjához képest a dystrophia myotonica betegcsoportban. Arra is kitértek, hogy ezen mortalitási adat hátterében a légzési elégtelenség mellett a szíveredetű halálozás állt [8]. *Petri és mtsai* 1828, a dystrophia myotonica 1-es típusával diagnosztizált beteget involváló metaanalízist végeztek, melynek során az egyik leggyakoribb eltérésnek az atrioventricularis blokkot találták [9]. Egy másik vizsgálatban 5,7 éves követés után a leggyakoribb EKG-abnormalitásoknak a pitvari tachyarrhythmia mutakoztak [10]. Egy 2021-ben megjelent, Klinikánk gondozott betegnek esetét feldolgozó tanulmány szintén a kialakuló malignus ritmuszavarok jelentőségét támasztja alá [11].

A szénhidrát-anyagcsere mellett a zsírsavak anyagcserejének károsodása szintén általánosan megfigyelhető eltérés a dystrophia myotonica esetében. Típusosan hypertriglyceridaemia, alacsony HDL- és magas LDL-koleszterinszint, valamint visceralis zsírrakumuláció van jelen [12, 13]. Az egyes irodalmi adatok szerint gyakrabban előforduló nem alkoholos steatohepatitis kialakulásában az inzulinrezisztenciának, illetve a 2-es típusú diabetes mellitusnak fontos szerepe lehet [14, 15].

Biller és mtsai 1987-ben közölt publikációjukban mutatták be eredményeiket, miután az Egyesült Királyságban 131, neuromuscularis betegség diagnózisával gondozott (52 Duchenne-izomdystrophia, 61 dystrophia myotonica, 14 Becker-izomdystrophia, 4 Friedrich-ataxia) beteg esetében vizsgálták az agyi infarktus kialakulásának kockázatát. 3 beteg esetében pitvarfibrillációt azonosítottak, 2 betegnél pedig definitív agyi infarktust írtak le (1 dystrophia myotonica, 1 Friedrich-ataxia). Mindkét, stroke-ot szenvedett beteg esetében supraventricularis ritmuszavar volt kimutatható [16]. A *Wahbi és mtsai* által közölt eredmények alapján pitvari 'flutter' 8,5% eséllyel fordult elő a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben, míg az ischaemiás stroke előfordulása ugyanezen populációban 3,3%-ra tehető [17].

Egy másik, *Yoshida és mtsai* által 2018-ban közzétett vizsgálatban 108, a dystrophia myotonica 1-es típusával élő betegből 72 páciens esetén koponya-MR-vizsgálatot végeztek, mely 4 esetben igazolt ischaemiás laesiót. 1 esetben lacunaris infarktus, 1 esetben cardiogen embolisatio, 2 esetben pedig ismeretlen etiológia állt a háttérben. Eredményeik azt igazolták, hogy 3 beteg esetében már a rutin-elektrokardiográfia, további két esetben pedig a 24 órás Holter-EKG-vizsgálat igazolt supraventricularis ritmuszavart, pitvarfibrillációt, illetve pitvari 'flutter'. 70 beteg esetén a CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc score kiszámítása során azt találták, hogy a CHA₂DS₂ esetén 13 páciens 1, 10 beteg 2, míg 1 beteg 3 pontot, míg a CHA₂DS₂-Vasc esetén 36 beteg 1, 11 páciens 2, 8 beteg 3 és 1 beteg 4 pontot kapott. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az elszívott ischaemiás stroke háttérben a supraventricularis ritmuszavar számottevő rizikófaktor lehet a dystrophia myotonica betegpopulációban [18].

Betegek és módszer

Vizsgálatunk során a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának gondozásában álló, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott betegek körében végeztük el az ischaemiás stroke ismert rizikófaktorainak vizsgálatát. 31 beteg (10 férfi, 21 nő) vizsgálatára került sor. A vizsgálat kivitelezését a regionális etikai bizottság engedélyezte, a betegek a szóbeli és írásbeli felvilágosítást követően a vizsgálat kivitelezéséhez írásbeli beleegyezésüket adták.

A betegek körében részletes anamnéziszfelvételt végeztünk, alkoholfogyasztási, illetve dohányzási szokásokat, valamint kórtörténetüket tekintve a magasvérnyomásbetegség és a cukorbetegség meglétét illetően. Valamennyi betegnél meghatároztuk a testsúlyt és a testmagasságot, és ezek alapján kiszámítottuk a testtömegindexet (BMI). Transthoracalis EKG-vizsgálatot is végeztünk. A kardiológiai kivizsgálás keretében szívultrahang-vizsgálatra szintén sor került, ennek részletes elemzése nem képezi részét a jelenlegi közleménynek.

A fentieket követően éhomi laborvizsgálatok során a zsírsanyagcsere vonatkozásában az összkoleszterin, az

LDL-, a HDL-koleszterin, illetve a triglicerid, míg a szénhidrát-anyagcsere felmérésére az éhomi vércukorszint mellett a HbA_{1c}, valamint az inzulin plazmakoncentráció értékét is meghatároztuk. A laboratóriumi vizsgálatok eredményének értékelése során referenciaként a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének referenciaértékeit használtuk (1. táblázat).

Az érrendszer állapotának felmérésére arteria (a.) carotis duplex ultrahangvizsgálatot végeztünk. Ennek során B-módban, mindkét oldali a. carotis communis esetén, hosszszetszeti képen, az ér dorsalis falán, a bifurkációtól proximálisan 1 cm távolságra végeztük el az intima-media vastagság mérését, majd az értékek átlagolásával számítottuk ki az átlagos intima-media vastagságot. Referenciaként a *Santos és mtsai* által 2019-ben publikált, nagyszámú betegpopuláción végzett mérések eredményeit használtuk, melyek értelmében kóros intimavastagságról 1 mm intima-media vastagság, illetve a feletti érték esetén beszélhetünk [19].

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS v. 28. programot használtuk (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A statisztikai elemzés során a vizsgált beteg- és az egészséges kontrollcsoport esetében is leíró statisztikai analízist, valamint Pearson-féle korrelációs tesztet végeztünk.

Eredmények

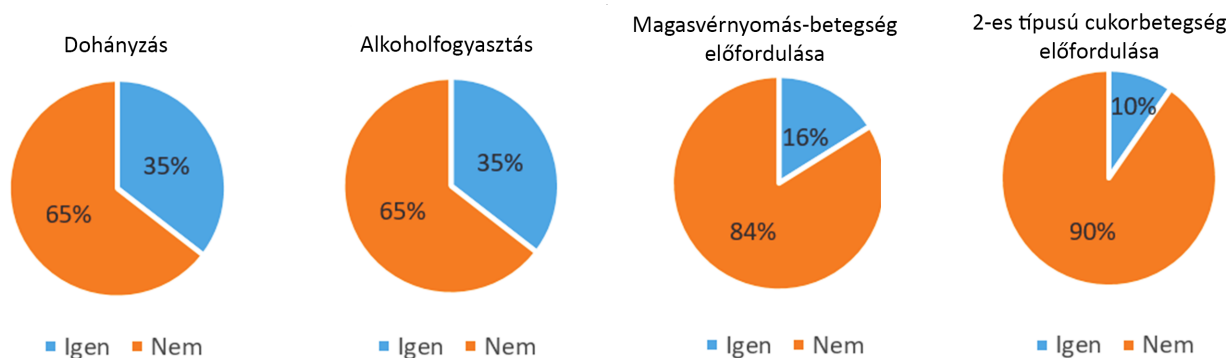
A betegpopulációt 31 beteg képezte, átlagéletkoruk 43,71 év ($\pm 14,04$ SD) volt. A vizsgálatban 10 férfi (32,3%) és 21 nő (67,7%) vett részt. A betegek esetében a BMI 25,9 ($\pm 5,3$ SD) átlagértéket adott, ami az átlagosan elfogadott 24,9-es BMI-érték feletti tartományba sorolható, betegeink 45,2%-a esett a 'túlsúlyos' kategóriába. A hasi bõrredõ átlagértéke 21,54 \pm 10,41 mm volt. A betegpopulációt 13 éves átlagos betegségsttartam jellemzi.

A 31 betegből 11 beteg dohányzik, míg 20 páciens nem dohányzó, 11 beteg fogyaszt rendszerességgel kis

1. táblázat | A laboratóriumi vizsgálat során referenciaként használt normáltartományok és a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedõ betegek értékei

Vizsgált paraméter	Normáltartomány	A betegek adatai			Mértékegység
		Átlagérték	Minimumérték	Maximumérték	
Koleszterin	<5,2	5,69 \pm 1,12	3,60	8,30	mmol/l
LDL-koleszterin	<3,4	3,60 \pm 0,94	2,02	5,42	mmol/l
HDL-koleszterin	1,15<	1,32 \pm 0,34	0,68	2,18	mmol/l
Triglicerid	<1,7	2,59 \pm 1,34	0,91	6,18	mmol/l
Éhomi glükóz	3,9–6,0	5,49 \pm 1,44	3,78	11,60	mmol/l
Hemoglobin-A _{1c}	4,0–6,0	5,93 \pm 0,97	4,77	8,95	%

HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; LDL = kis sűrűségű lipoprotein



1. ábra | A cardiovascularis kockázati tényezők előfordulása a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben

mennyiségű alkoholt, 20 páciens az alkoholfogyasztást negálta. 4 esetben (12,9%) volt ismert a beteg kórtörténetében 2-es típusú diabetes mellitus, mind a 4 esetben ennek kezelése *per oralis* antidiabetikummal történt. 1-es típusú, inzulindependens diabetes mellitus 1 beteg kórtörténetében sem volt fellelhető. Magasvérnyomás-betegség miatt 5 páciens részesül *per oralis* antihipertenzív kezelésben (1. ábra).

A transthoracalis EKG-vizsgálat során 5 beteg esetében (16,1%) igazolódott szívritmuszavar, 3 esetben pitvarfibrilláció (9,7%), 1 esetben (3,2%) pitvari 'flutter', valamint szintén 1 páciens kapcsán (3,2%) gyakori supra-ventricularis extrasystolék mutatkoztak az EKG-regisztrátumon.

A laboratóriumi vizsgálatok során (átlag \pm szórás) az összkoleszterin: $5,69 \pm 1,12$, LDL-koleszterin: $3,6 \pm 0,94$, triglicerid: $2,59 \pm 1,34$, HgA_{1c}: $5,93 \pm 0,97$ mutatkozott magasabbnak a normáltartomány felső határértékénél. Ezen eredmények közül kiemelendő a triglicerid, tekintve, hogy míg a többi paraméter, bár a felső határértéket meghaladó, de ahhoz közeli értéket mutatott (koleszterin 109%, LDL 106%), addig a triglicerid esetében a normálértékhez viszonyítva 153%-os emelkedést mértünk. A szénhidrát-anyagcsere kapcsán vizsgált HgA_{1c}-érték betegeinknél $6,65 \pm 1,03$ volt, mely szintén az elfogadott normáltartomány felső határértéke felett van (1. táblázat).

A női páciensek körében $0,58 \pm 0,12$ mm, a férfi-betegpopulációban pedig $0,64 \pm 0,11$ mm (átlag \pm szórás) átlagos intima-media vastagságot mértünk. A fent említett, referenciaként elfogadott publikációban kóros értéként elfogadott 1 mm, illetve a feletti intima-media vastagság 1 beteg esetében sem volt látható.

További statisztikai analízis során arra jutottunk, hogy nincs szignifikáns korreláció a teljes populáció tekintetében a trigliceridérték, valamint az intima-media vastagság között (0,69; p: 0,71); az intima-media vastagság és a többi zsírsanyagcsere-paraméter (összkoleszterin, LDL, HDL) között, valamint a triglicerid és a BMI, illetve a triglicerid és a hasi bőrredő értékei között. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy szignifikáns pozitív korreláció fedezhető fel a BMI, valamint a hasi bőrredő eseté-

ben (0,49, p: 0,005), ami összességében támogathatja azon elképzelést, hogy a dystrophia myotonica esetében, egy, a metabolikus szindróma részjelenségének számító, abdominalis típusú elhízás alakul ki a testösszetétel megváltozása kapcsán.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban 31, a dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott beteg fizikális és laboratóriumi vizsgálatát, valamint – különös tekintettel az ischaemiás stroke rizikófaktorainak feltárására – kórtörténetük részletes áttekintését végeztük el. Eredményeink a nemzetközi irodalomban található publikációkban leírtakkal megegyezően azt mutatják, hogy az abdominalis típusú elhízás, a dyslipidaemia (emelkedett LDL és triglicerid), valamint a cukorháztartás zavarára utaló – még ha csak mérsékelten emelkedett – HgA_{1c}-érték tetten érhető az általunk gondozott betegpopulációban is. Érdemes megjegyeznünk, hogy eredményeink alapján magasabb a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának aránya az 1-es típusú dystrophia myotonicás betegpopulációban. Míg az átlagpopulációban a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája 8–10% (National Health Interview Survey: 8,5%, Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System: 10,5%), addig e betegpopulációban ez az érték 12,9%.

Bár az ischaemiás stroke hátterében e régóta ismert vascularis rizikófaktorok meglete igazolható, a következők atheroscleroticus elváltozások, melyek stroke kialakulásához vezethetnek, nem mutathatók ki, az a. carotis ultrahangvizsgálat során alkalmazott standard mérés során a normáltartományban található intima-media vastagságot találtunk betegeinknél. Ennek magyarázatára szolgálhat, hogy pácienseink között viszonylag sok fiatal, rövid betegségtartamú egyén volt. Megjegyzendő továbbá, hogy tapasztalataink alapján az 1 mm-es intima-media vastagság már előrehaladott érkárosodás velejárója, fiatal, egészséges személyeknél 0,7 mm alatti érték található. Betegeink átlagértéke nem haladta meg ezt az alacsonyabb határértéket sem. Az elvégzett rutin-

EKG-vizsgálat során az alacsony beteglétszám ellenére is sikerült 5 esetben (16,1%) szívritmuszavart igazolnunk.

Ezen eredmények, bár kisszámú betegpopuláción elvégzett vizsgálatról beszélhetünk, erősíthetik azt az irodalmi adatokon alapuló elképzelést, miszerint bár a dystrophia myotonica esetén nagy számban vannak jelen atheroscleroticus érbetegség kialakulását elősegítő tényezők, a stroke-rizikó tekintetében elsősorban a supra-ventricularis ritmuszavarok, a pitvarfibrilláció és a pitvari 'flutter' lehet számottevő.

Fontos kiemelni, hogy a betegek rendszeres szűrése javasolt a cardiovascularis rizikó felmérésére, valamint a kimutatott eltérések miatt kezelés bevezetése szükséges, hogy a hosszú távú szövődeményeket megelőzhessük.

A jövőben tervezzük vizsgálataink kiterjesztését a betegszám növelésével, valamint azon betegek Holter-EKG-vizsgálatát ritmuszavar kimutatása céljából, akik esetében a rutin transthoracalis EKG-vizsgálat ezt nem igazolta. Emellett tervezzük betegeink koponya-MR-vizsgálatát microvascularis laesiók kimutatására. A fentiek eredménye alapján még pontosabb képet kaphatunk a dystrophia myotonica betegpopuláció ischaemiás stroke kockázatát illetően, mely fontos adatokkal járulhat hozzá a betegek hosszú távú gondozásához.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. D.: Az irodalmi adatok rendszerezése, vizsgálatok szervezése, statisztika készítése, a kézirat elkészítése, szerkesztése. P. B.: Vizsgálatok szervezése, statisztika készítése. S. A.: Irodalmi adatok rendszerezése, vizsgálatok szervezése. J. D.: Irodalmi adatgyűjtés, adatok rendszerezése, statisztika készítése. P. E.: Szakmai véleményezés, szerkesztés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 259–268.
- [2] Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
- [3] Rakočević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, et al. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2005; 12: 236–237.
- [4] Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DMI and DM2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2007; 1772: 195–204.
- [5] Holt I, Mittal S, Furling D, et al. Defective mRNA in myotonic dystrophy accumulates at the periphery of nuclear splicing speckles. *Genes Cells* 2007; 12: 1035–1048.
- [6] Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002; 10: 45–53.
- [7] Varga D, Pál E. Multiorgan manifestations in myotonic dystrophy type 1. [A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése.] *Orv Hetil*. 2019; 160: 1447–1454. [Hungarian]
- [8] Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658–1662.
- [9] Petri H, Vissing J, Witting N, et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2012; 160: 82–88.
- [10] Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2688–2697.
- [11] Kupó P, Földi E, Debreceni D, et al. Successful termination of ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator in a patient with myotonic dystrophy. [Implantálható kardioverter-defibrillátor által sikeresen megszüntetett malignus kamrai ritmuszavar dystrophia myotonica-ban szenvedő betegben.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 1856–1858. [Hungarian]
- [12] Takada H. Lipid metabolism in myotonic dystrophy. In: Takahashi MP, Matsumura T. (eds.) *Myotonic Dystrophy*. Springer, Singapore, 2018; pp. 161–170.
- [13] Pruna L, Chatelin J, Pascal-Vigneron V, et al. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44: 503–508.
- [14] Bhardwaj RR, Duchini A. Non-alcoholic steatohepatitis in myotonic dystrophy: *DMPK* gene mutation, insulin resistance and development of steatohepatitis. *Case Rep Gastroenterol*. 2010; 4: 100–103.
- [15] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. I. Patogenezis.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 815–825. [Hungarian]
- [16] Biller J, Ionasescu V, Zellweger H, et al. Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. *Stroke* 1987; 18: 805–807.
- [17] Wahbi K, Sebag FA, Lellouche N, et al. Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: patient characteristics and clinical outcome. *Neuromuscul Disord*. 2016; 26: 227–233.
- [18] Yoshida K, Aburakawa Y, Suzuki Y, et al. The frequency and risk factors for ischemic stroke in myotonic dystrophy type 1 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27: 914–918.
- [19] Santos SN, Alcántara ML, Freire CM, et al. Vascular ultrasound statement from the Department of Cardiovascular Imaging of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112: 809–849.

(Varga Dávid dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: varga.david@pte.hu)

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)