

Diabetesspecifikus szövődmények praediabetesben

PUTZ ZSUZSANNA DR.^{1,2} ■ KEMPLER PÉTER DR.² ■ JERMENDY GYÖRGY DR.¹

¹Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Széles körben elterjedt vélekedés szerint diabetesspecifikus (cukorbetegsége jellemző) idült szövődmények csak diabetesben alakulhatnak ki. Számos klinikai megfigyelés utal azonban arra, hogy diabeteses microangiopathiás szövődmények (retinopathia, nephropathia és neuropathia diabetica) praediabetesben, azaz a diabetes kórmegelőző stádiumában is kimutathatók. Praediabetesben [csökkent glükóztolerancia (IGT) stádiumában] végzett nem farmakológiai intervenció adatai igazolják, hogy életmód-terápiával nemcsak az újonnan kialakuló 2-es típusú diabetes incidenciája szorítható vissza, hanem ily módon a cardiovascularis kockázati tényezők számszerű értékei és a már detektálható, enyhe fokú microangiopathiás szövődmények jelei is csökkenthetők.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, praediabetes, csökkent glükóztolerancia, microangiopathiás szövődmények, életmód-terápia

Diabetes-specific complications in prediabetes

According to the general belief, diabetes-specific late complications may occur only in overt diabetes mellitus. Nevertheless, several clinical observations recognized that diabetes-specific microangiopathic complications (diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy) might be observed even in subjects with prediabetes. The results of non-pharmacological investigations documented that not only the incidence of newly diagnosed type 2 diabetes but cardiovascular risk factors and microangiopathic late complications could also be decreased by life-style modification in subjects with prediabetes (impaired glucose tolerance).

Keywords: diabetes mellitus, prediabetes, impaired glucose tolerance, microangiopathic complications, life-style modification

(Beérkezett: 2009. augusztus 28.; elfogadva: 2009. október 19.)

Rövidítések

ADA = (American Diabetes Association) Amerikai Diabetes Társaság; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukorszint; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális glükóztolerancia-teszt; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A mindennapi orvosi gondolkodásban az rögzült, hogy diabetesspecifikus (cukorbetegségben észlelhető) idült szövődmények csak diabetesben alakulnak ki. A jelenlegi áttekintő közleményben arra hívjuk fel a figyelmet, hogy szakítanunk kell ezzel a szemlélettel. Tudatában kell lennünk ugyanis annak, hogy diabetesspecifikus szövődme-

nyek a diabetes kórmegelőző állapotokban, azaz praediabetesben is kimutathatók.

Diabetesspecifikus idült szövődmények

A diabetes mellitus idült szövődményeit hosszú idő óta – didaktikai szempontok alapján – microangiopathiás és macroangiopathiás szövődményekre szokás felosztani. A microangiopathiás szövődmények közé tartozó retinopathia, nephropathia és neuropathia diabetica diabetesspecifikusnak minősül, ami azt jelenti, hogy ezek a jellegzetes szövődmények csak cukorbetegségben szenvedőknél találhatók meg. A macroangiopathia diabetica

1. táblázat | A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glükózkoncentráció, mmol/l (véna plazma, laboratóriumi mérés)
<i>Normális glükóztolerancia</i>	
éhomei vércukorszint,	≤ 6,0
OGTT 2 órás érték	< 7,8
<i>Emelkedett éhomei vércukor (IFG)</i>	
Éhomei vércukorszint és	≥ 6,1 de < 7,0 (azaz: 6,1–6,9)
OGTT 2 órás érték	< 7,8
<i>Csökkenett glükóztolerancia (IGT)*</i>	
Éhomei vércukorszint	≤ 7,0
és OGTT 2 órás érték**	≥ 7,8 de < 11,1 (azaz: 7,8–11,0)
<i>Diabetes mellitus</i>	
Éhomei vércukorszint	≥ 7,0
vagy OGTT 2 órás érték	≥ 11,1

OGTT: orális glükóztolerancia-teszt.

*Abban az esetben, ha a 2 órás érték megfelel az IGT-nek, és az éhomei vércukorérték 6,1–6,9 mmol/l közé esik, akkor IGT+IFG együttes fennállása állapítható meg.

**Ha a 2 órás értéket nem mérik, a diagnózis bizonytalan, IGT vagy diabetes ugyanis nem zárható ki.

az atherosclerosis különböző megnyilvánulását jelenti, a kórformák (infarctus myocardi, stroke, perifériás érbetegség) jól ismert módon diabetestől függetlenül is kialakulhatnak, s bár a diabetesben jelentkező macroangiopathiás szövődmények a gyakoriságot, a lokalizációt, a tüneteket és a lefolyást tekintve bizonyos klinikai sajátosságot mutatnak, általánosságban véve azok a nem cukorbetegben kialakuló kórformáktól érdemben nem különböznek. A macroangiopathia diabetica talaján kialakuló megbetegedések (infarctus myocardi, stroke, perifériás érbetegség) tehát nem nevezhetők diabetes-specifikus idült szövődményeknek.

Praediabetes: a diabetes kórmegelőző állapota

A diabetes mellitus klasszifikációja és diagnózisa terén Európában a WHO ajánlása használatos. A WHO legújabb, 2006-ban publikált ajánlása taglalja a normális glükóztolerancia és a diabetes mellitus között elhelyezkedő glükóztolerancia állapotot is, amely két entitást [emelkedett éhomei vércukor (IFG: impaired fasting glucose) és csökkent glükóztolerancia (IGT: impaired glucose tolerance)] foglal magába [1]. Az IFG-t és IGT-t az Amerikai Diabetes Társaság (ADA: American Diabetes Association) szakértői bizottsága néhány évvel ezelőtt praediabetesnek nevezte el, utalván arra, hogy ez esetben a diabetes kórmegelőző állapotairól van szó. A diagnózishoz használható számszerű vércukorértékeket a WHO ajánlása tartalmazza (1. táblázat). Meg kell említeni, hogy az ADA szakértői bizottsága 2003-ban az IFG alsó határát 5,6 mmol/l-re javasolta leszállítani [2], ezt a

gondolatot azonban a WHO mind a mai napig nem tette magáévá.

A diabetes két alapvető típusának kóroktana és kórfejlődése egymástól jelentősen eltér. Az 1-es típusú diabetes típusos esetben rövid időn belül klasszikus tünetekkel manifesztálódik, a lassan fejlődő kórforma (LADA: latent autoimmune diabetes of adults) inkább ritkaságnak számít, s az e típusba sorolhatók körülbelül 5-10%-ánál fordul csak elő. (Japánban ennél sokkal gyakoribb előfordulást figyeltek meg.) A 2-es típusú diabetes jellemző módon lappangva, évek alatt fejlődik ki, a háttérben meghúzódó inzulinrezisztencia és inzulinszekréciós zavar a manifesztációt megelőző években már létrehozhatja a glükóztolerancia enyhébb fokát. Ebből adódik, hogy a praediabetes lényegében csak a 2-es típusú diabetes manifesztációját megelőző periódusban észlelhető.

A praediabetes fogalma a szakirodalomban egyre terjed. Ez annak ellenére alakul így, hogy a WHO helyteleníti ezt az elnevezést [1]. Arra hivatkoznak ugyanis, hogy a stigmatizáció az esetek egy részében felesleges aggodalmat kelt (miután nem minden praediabeteses esetből alakul ki ténylegesen diabetes). A WHO a praediabetest jelző állapotra a köztes hyperglycaemia (intermediate hyperglycaemia) elnevezést ajánlotta, ez a megnevezés azonban mind ez ideig egyáltalán nem honosodott meg. Az becsülhető tehát, hogy a praediabetes fogalma feltartóztatatlantul terjedni fog a hazai gyakorlatban is. E helyen kell megemlíteni, hogy a metabolikus szindrómát ma nevezéktanilag nem soroljuk a praediabetes fogalomkörébe, annak ellenére, hogy a metabolikus szindróma szerepe a 2-es típusú diabetes kórfejlődésének kezdeti stádiumában egyértelműen dokumentált.

Miért alakulhatnak ki diabetes-specifikus szövődmények praediabetesben?

A diabetes mellitus diagnózisának jelenleg használatos határértékeit a WHO 1999-ben állapította meg [3], némileg módosítva az 1985-ben publikált adatokat. A számszerű érték megállapításához azokat az epidemiológiai vizsgálatokat használták fel, ahol a vércukorértékek mellett a diabetes-specifikus szövődmények (elsősorban retinopathia diabetica) előfordulásáról is rendelkezésre álltak adatok [4]. A normális-kóros határt ott vonták meg, ahol a szövődmények gyakoriságának meredek emelkedése kezdődött, így téve különbséget a normális glükóztolerancia és a diabetes mellitus között. Nem szabad azonban megfeledkezni arról, hogy a vércukor értéke és az idült szövődmények gyakorisága közötti összefüggés folyamatos (még akkor is, ha az összefüggés nem lineáris), s egy küszöbérték megállapítása – még ha támaszkodik is epidemiológiai adatokra – kissé önkényesnek tekinthető és bizonytalanságot hordoz magában, mert folyamatos változón nyugvó összefüggés alapján diszkrét kategóriákat állít fel. Ez a körülmény azonban jelzi, hogy diabetes-specifikus szövődményekre nemcsak

2. táblázat | Retinopathia diabetica előfordulása szűrővizsgálatok eredménye alapján, nem cukorbeteg egyének körében

A vizsgált populáció	A vizsgálat helye	n	Retinopathia előfordulási gyakorisága	Vizsgálati módszer
Blue Mountains Eye Study (BMSE) [29]	Ausztrália	3654	11,5%	Oftalmoszkóp
Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) [39]	Ausztrália	2177	9,6%	Fundusfotó
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [40]	Egyesült Államok	6814	15,8%	Fundusfotó
Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) [41]	Egyesült Államok	10954	4,0%	Fundusfotó
Beaver Dam Eye Study (BDSE) [42]	Egyesült Államok	4926	7,8%	Fundusfotó
Rotterdam Study [43]	Hollandia	6191	4,8%	Fundusfotó
Funagata Study [44]	Japán	1481	9,0%	Fundusfotó
Cardiovascular Health Study (CHS) [45]	Szingapúr	2050	8,3%	Fundusfotó
Hoorn Study [46]	Hollandia	626	9,0%	Fundusfotó
Mauritius Diabetes Complication Study [47]	Mauritius	6553	9,1%	Fundusfotó
Diabetes Prevention Program (DPP) [37]	Egyesült Államok	321	9,9%	Fundusfotó

cukorbetegségben, hanem annak kórmegelőző állapotaiban is számítani lehet. Értelemszerűen az várható, hogy praediabetesben az idült szövődmények előfordulása alacsonyabb lesz, mint manifeszt diabetesben, de ezen kórállapotok felderítése, klinikai jellegzetességeinek feltárása nemcsak ismereteinket bővíti, hanem az a mindennapi klinikai gyakorlatban is hozzájárulhat a megelőzéshez, illetve a progresszió lassításához.

Retinopathia diabetica praediabetesben

A retinopathia diabetica a cukorbetegség specifikus, idült, microangiopathiás szövődményeként látásromlással, szerencsétlen esetben látásvesztéssel fenyegeti az érintett beteget. A mindennapi klinikai gyakorlatból jól ismert, hogy a 2-es típusú diabetes diagnózisának időpontjában a szemészeti szakvizsgálat kapcsán az esetek egy részében már a retinopathia diabetica egyértelmű jelei detektálhatók. Ez a körülmény az erre a diabetes-típusra jellemző lappangó kórfejlődésből, illetve a glykaemiás helyzet és a microangiopathiás szövődmények közötti összefüggésből fakad. Mindezekből adódóan retinopathia diabetica kialakulására a 2-es típusú diabetes kórmegelőző állapotában, azaz praediabetesben is számíthatunk.

Több, populációs szintű vagy meghatározott lakossági körben folytatott szűrővizsgálat tanulsága az, hogy praediabetesben a retinopathia diabetica a vizsgált populáció körülbelül 4-15%-ában fordul elő (2. táblázat). E tanulmányokat azonban úgy végezték, hogy a felmérésből a cukorbetegeket kizárták, így nem lehet pontosan tudni, hogy a bevont betegek között milyen arányban szerepelt ténylegesen praediabetes (IFG, IGT), illetve normális glükóztolerancia. Természetesen, ezekben a vizsgálatokban a retinopathia enyhe fokát (általában háttér-retinopathiát) lehetett igazolni. Nem szabad azonban megfeledkeznünk arról, hogy az előfordulási gyakoriságot a szemészeti vizsgálat módszere is befolyásolja.

Nephropathia diabetica praediabetesben

A nephropathia diabetica korai kimutatása ma a microalbuminuria detektálásán nyugszik. Klinikai körülmények között a microalbuminuria igazolása – a nagyfokú egyéni variabilitás miatt – általában három vizsgálat két egybehangzó lelete alapján történik. További jellegzetesség, hogy a microalbuminuria túlmutat a nephropathia diabetica kórisméjén, azt az általános endothelkárosodás jeleként, cardiovascularis kockázati tényezőként tartjuk számon. Több vizsgálat igazolta mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben, hogy a microalbuminuria nemcsak a klinikailag manifeszt vesekárosodás (macroalbuminuria), hanem a cardiovascularis morbiditás/mortalitás előrejelzésében is komoly szereppel rendelkezik. Ezek alapján indokolt, hogy praediabetesben is vizsgáljuk a microalbuminuria kialakulását.

Az irodalomban több olyan tanulmány található, amelyben a 2-es típusú diabetes felismerésének időpontjában detektált microangiopathiás szövődmények gyakoriságáról számolnak be. Ezek a vizsgálatok azért érdekesek, mert utalnak arra, hogy az adott betegcsoportban minden bizonnyal már praediabetesben is jelen voltak szövődmények. E vonatkozásban érdemes megemlíteni a UKPDS-t, ahol az újonnan felismert, 2-es típusú diabetesben szenvedők körében 18%-ban találtak nephropathiát [5]. Egy hollandiai vizsgálatban a cukorbetegség diagnózisának időpontjában a nephropathia a betegek körülbelül 17%-ában fordult elő [6]. Az Egyesült Államokban folytatott népesség-alapú vizsgálat során a vizelet albumin/kreatinin hányadosának értéke alapján az újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg 24,9%-ában lehetett nephropathiát megállapítani [7].

Praediabetesben viszonylag kevesebb vizsgálatot végeztek a nephropathia diabetica korai jeleinek megállapítása érdekében. Egy nagyszabású, 5000 főt meghaladó európai felmérésben az IGT-s egyének 16%-ában találtak microalbuminuriát, a normális glükóztoleranciájúak körében ez a szám 4%, a cukorbeteg csoportjában pedig

3. táblázat | Neurológiai vizsgálatok eredményei csökkent glükóztoleranciájú (IGT) és normális glükóztoleranciájú kontrollegyenek körében (Putz Zs., et al: Diabetes Care, 2009, 32, 181–183.)

	Normális érték	IGT-s egyének (n = 46)	Kontrollegyenek (n = 45)	Szignifikancia p-értéke	BMI-vel korrigált p-érték
Hidegérzet (C°), felső végtag	26	30,00 (1,60)	30,20 (0,70)	0,411	0,444
Melegérzet (C°), felső végtag	44	34,35 (3,28)	33,70 (1,20)	0,003	0,002
Hidegérzet (C°), alsó végtag	26	29,00 (3,08)	27,80 (1,60)	0,028	0,059
Melegérzet (C°), alsó végtag	44	37,59±4,35	35,54±1,63	0,005	0,007
Vibrációérzet, felső végtag (Hz)	1,87–4,06	0,62 (0,88)	0,35 (0,26)	0,001	0,005
Vibrációérzet, alsó végtag (Hz)	1,87–4,06	4,25 (13,28)	2,45 (6,10)	0,007	0,251
Rydel–Seiffer-hangvilla	≥5	8,0 (1,0)	8,0 (1,0)	0,147	0,104
Talpi nyomásérték (N/m ²)	≤60	52,47±14,15	44,5±7,53	0,002	0,0001
Mélylégzés-teszt (ütés/min)	≥15	10,00 (4,5)	18,0 (5,0)	0,0001	0,0001
30/15 hányados	≥1,04	1,18 (0,11)	1,15 (0,12)	0,385	0,182
Valsalva-hányados	≥1,21	1,25 (0,15)	1,36 (0,34)	0,0001	0,0001
Orthostasisteszt (Hgmm)	<10	0 (10)	0 (0)	0,0001	0,0001
Handgrip-teszt (Hgmm)	>16	20 (9)	22 (10)	0,045	0,008
Szívfrekvencia-variabilitás, triangularis index	37±15	26,0 (9,3)	40,00 (13, 0)	0,0001	0,0001

Átlag±SD, illetve medián (interkvartilis tartomány). Statisztikai analízis: kétmintás t-próba, Mann–Whitney-féle U-teszt, χ^2 -próba. A BMI korrigált p-értékeket a többszörös lineáris regresszió alapján adtuk meg, a kimeneteli változó szükség szerinti transzformációját követően.

21% volt [8]. Kínában, egy népességalapú tanulmányban több mint 100 000 OGTT elvégzése során 4000 beteg esetében igazolódott IGT; az albuminkiválasztás az IGT-s egyének körében szignifikánsan nagyobb volt, mint a normális glükóztoleranciájúak között [9].

Neuropathia diabetica praediabetesben

Cukorbetegség gondozása során neuropathiás szövődésményként leggyakrabban az alsó végtagok területén jelentkező, jellegzetes panaszokat okozó polyneuropathia diabetica előfordulására számíthatunk. Újabban került az érdeklődés előterébe az autonóm idegrendszeri működés zavarának klinikai jelentősége.

A praediabetes és a neuropathia összefüggését több epidemiológiai tanulmány igazolta [10, 11, 12, 13], bár voltak olyan közlések is, amelyek az összefüggést nem tudták megerősíteni [14]. Nem kontrollált klinikai vizsgálatokban az idiopathiás axonális polyneuropathia és az IGT összefüggését igazolták [15], de ismeretesekek ettől eltérő megfigyelések is [16]. Érdekes adat, hogy idiopathiás neuropathiában szenvedők körében a betegek 30–50%-ában az OGTT során IGT igazolódott [17, 18, 19, 20]. *Singleton és Smith* az IGT előfordulását 27%-nak találták fájdalmas neuropathiában szenvedő betegek körében [21].

Újabb keletű tanulmányok pontosabban körvonalazzák a praediabetes és a neuropathia potenciális összefüggését. *Ziegler és mtsai* [22] a distalis szimmetrikus polyneuropathia gyakoribb előfordulását igazolták IGT-s *versus* normális glükóztoleranciájú egyének körében

(13,0% *versus* 8,9%). A San Luis Valley Diabetes tanulmányban a polyneuropathia előfordulása 11,2% volt az IGT-s egyének körében [11], az AusDiab tanulmány ennél alacsonyabb (3,9–6,1%-os) neuropathiaprevalenciáról tudósított [23].

Az autonóm idegrendszeri működés megítélésére széles körben használatos a cardiovascularis reflexesztek analízise, illetve a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata. Munkacsoportunk korábbi adatai szerint hypertoniás, IGT-s betegek körében legalább egy kóros cardiovascularis reflexeszteredményt lehetett találni a betegek 66%-ában [24]. Hypertoniás, IGT-s betegek körében *Chen és mtsai* igazolták, hogy a vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológiás csökkenésének elmaradásáért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé [25]. Egy nagy betegszámú, népességalapú tanulmányban azt találták, hogy IFG esetén gyakrabban kóros a szívfrekvencia-variabilitás, mint normális glükóztoleranciájú egyének körében. Igazolták azt is, hogy normális éhomi vércukor és kóros szívfrekvencia-variabilitás esetén gyakoribb az IGT előfordulása [26].

Munkacsoportunk közelmúltban megjelent közleménye az IGT-ben detektálható neuropathiás szövődeményekről tudósított [27]. A distalis típusú, szenzoros és a cardiovascularis autonóm neuropathia kimutatására több, egyszerűbb és bonyolultabb műszeres módszert alkalmaztunk. A vizsgálatunk eredményét a 3. táblázat szemlélteti. Látható, hogy hazai IGT-s egyének körében is számíthatunk neuropathia diabetica kialakulására.

A szövődmények kialakulásának patomechanizmusa

IGT-ben a nitrogén-monoxid mediálta vasodilatatio gátolása, az endothel direkt metabolikus károsodása, az emelkedett szabadzsírsav-szint és az adipocytákból felszabaduló citokinek mind hozzájárulhatnak a vascularis szövődmények kialakulásához. Ugyanakkor e mechanizmusok vélhetően eltérő mértékben játszanak szerepet az egyes szövődmények kialakulásában. A direkt szöveti ischaemia inkább a kiserek, míg a gyulladásos alapú atherogenesis, a vérárvadási rendszer egyensúlyának thrombogen irányú változása elsősorban a nagyerek károsodásában kapnak fontosabb szerepet. A macroangiopathia kialakulásában az inzulinrezisztencia, a metabolikus szindróma tünetegyütteséhez tartozó cardiovascularis kockázati tényezők, a szabad zsírsavak, a gyulladásos citokinek kóroki szerepe fontosabbnak tűnik, mint a hyperglykaemia okozta krónikus endothelkárosodás. Ezzel ellentétben a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a kiserekben jelentkező szövődmények kialakulásában a tartósan emelkedett vércukor okozta direkt szöveti károsodás játszhat fontosabb szerepet [28].

A fentiekből adódik a jól ismert klinikai tapasztalat: diabetesben a microangiopathiás szövődmény kialakulása döntően a tartós hyperglykaemia fokával áll összefüggésben. Ez igaz akkor is, ha olykor kifogástalan anyagcserekontroll mellett jelentkező súlyos szövődmény, illetve sok kívánnivalót maga után hagyó anyagcserehelyzet mellett észlelt szövődménymentesség is előfordul, ezeket az eseteket azonban inkább kivételnek kell tekinteni. Az elmúlt években ugyanakkor olyan adatok láttak napvilágot, amelyek arra utalnak, hogy a microangiopathiás szövődmények patomechanizmusában is jelentősége lenne azoknak a klasszikus cardiovascularis kockázati tényezőknek, amelyeknek eddig inkább a macroangiopathiás szövődmények kialakulásának patomechanizmusában tulajdonítottunk szerepet. E vonatkozásban érdemes microangiopathiás szövődményenként áttekinteni az adatokat.

Ausztráliában, a Blue Mountains Eye Study keretén belül 49 évnél idősebb lakosokat ($n = 3654$) szűrtek, s a nem cukorbeteg 9,8%-ában szemfenéki eltéréseket (microaneurysmák, vérzések) találtak, amelyek jelenléte elsősorban a hypertoniával függött össze [29]. Hasonló megfigyelést tettek a Beaver Dam Eye Study keretén belül [30]. Hazánkban *Romics és Brooser* 1977-ben hyperlipoproteinaemiás fiatal felnőttek körében – egyes esetekben normális glükóztolerancia mellett – fluoreszcín-angiográfiával microaneurysmákat mutattak ki [31].

A nephropathia diabetica patomorfológiai hátterét a Kimmelstiel–Wilson-féle intercapillaris glomerulosclerosis adja, a klinikai képet az albuminuria, a hypertonia és a csökkenő glomerularis filtrációs ráta jellemzi. Az elmúlt években számos klinikai adat hívta fel a figyelmet arra, hogy a nephropathia diabetica kórfejlődésében

– más, kisebb jelentőségű tényezők mellett – a tartós hyperglykaemia és a hypertonia kimagaslóan fontos s egymással közel azonos nagyságrendű jelentőséggel bír. A klinikumból jól tudjuk, hogy a korai vesekárosodást jelző microalbuminuria hypertoniás egyénekben – diabetestől függetlenül is – előfordulhat.

A diabetesre jellemző neuropathiás tünetek kevésbé specifikusak, hiszen azok más kórállapotokhoz (például alkoholizmus, májbetegségek) is csatlakozhatnak. A szövettanilag jellemző myelinhüvely-pusztulást, illetve axondegenerációt nem vitatott módon leggyakrabban, de nem kizárólagos jelleggel diabetesben látjuk. Újabb adatok arra is utalnak, hogy diabetesben a neuropathiás tünetek kórfejlődésében a cardiovascularis kockázati tényezőknek is szerepe lehet [32].

A fenti adatok egy kissé megkérdőjelezzik azt, hogy a diabetspecifikusnak tartott microangiopathiás szövődmények ténylegesen csak normálistól eltérő vércukorértékek esetén alakulhatnak ki. Az adatok értékelését nehezíti, hogy a nem diabeteses populációban folytatott szűrések egy részében nem végeztek terheléses vércukorvizsgálatot, s ily módon ezekben az esetekben a praediabetes nem volt kizárható. Praediabetesben pedig az egyéb kóroki tényezők (retinopathia és nephropathia esetében a hypertonia, neuropathia vizsgálata kapcsán pedig döntően a toxikus noxák, illetve az obesitas) kizárása szükséges ahhoz, hogy a talált microangiopathiás szövődmény a glükóztoleranciával legyen összefüggésbe hozható.

A megelőzés lehetőségei

A diabetspecifikus microvascularis szövődmények kockázatának csökkentése, a progresszió lassítása, a társuló cardiovascularis szövődmények megelőzése, illetve az életminőség javítása céljából a kezelés tengelyében az anyagcsere megfelelő kontrollja, a közel normoglykaemia tartós biztosítása áll.

A praediabetes kezelése alapvetően a 2-es típusú diabetes kialakulásának a megelőzését célozza. Számos farmakológiai és nem farmakológiai intervenciót végeztek IGT-s egyének körében [33]. Randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok igazolták a metformin, az akarbóz, a rosiglitazon és pioglitazon, illetve az orlistat diabetesincidenciát csökkentő hatását. Egyes antihypertenzív szerek (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, kalciumantagonisták), illetve lipidszintcsökkentő készítmények (pravastatin) adása mellett az újonnan kialakult 2-es típusú diabetes incidenciacsökkenése volt regisztrálható. A nem farmakológiai intervenciók között a két legjelentősebbnek a Finnországban végzett FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study) [34] és az Egyesült Államokban folytatott DPP (Diabetes Prevention Program) [35] tartható, mindkét vizsgálat IGT-s egyének körében zajlott. A rendelkezésre álló adatokat összefoglalóan értékelve ma azt lehet megállapítani, hogy veszélyeztetett egyének (például praediabetesben szenvedők)

körében, a 2-es típusú diabetes prevenciója érdekében a diétás előírások betartása és a fokozott, rendszeres fizikai aktivitás folytatása ajánlható. Az életmód-terápia élet-tani, érdemi kockázattal nem rendelkező olyan intervenció, amely – életkornak, társuló betegségeknek megfelelő módon – mindenki számára ajánlható. A farmakológiai intervenció ugyanakkor jól ismert módon potenciális mellékhatásokkal terhelt, de azt is meg kell említeni, hogy hazánkban a 2-es típusú diabetes prevencióját célzó indikációval jelenleg egyetlen gyógyszer sincs regisztrálva.

Az IGT-s egyének körében folytatott életmód-terápia testsúlycsökkenést, a 2-es típusú diabetes új eseteinek visszaszorítását, gyakoribb visszajutást a normális glükóztolerancia stádiumába és a cardiovascularis kockázati tényezők számszerű értékének csökkenését eredményezi. A jótékony hatás az intervenció zárását követő időszakban is fennmaradhat. Nagy kérdés azonban az, hogy az IGT-s egyének körében folytatott életmód-terápia eredményezi-e a diabetes-specifikus szövődmények visszaszorítását. E vonatkozásban ma egyelőre csak a DPP vizsgálat eredményei szolgáltatnak adatokat, az eredmények biztatók. Azt találták ugyanis, hogy a metabolikus paraméterek javulásával egyidejűleg a vékony idegrostok károsodása csökken [36]. A retinopathia és kóros albumin/kreatinin hányados előfordulása csak azoknál az egyéneknél volt megfigyelhető, akiknél a megfigyelés során cukorbetegség fejlődött ki [37, 38].

Gyakorlati teendők

A praediabetes időben történő diagnózisának jelentősége napjainkban – a prevenció szemléletének térhódításával összefüggésben – felértékelődött. A klinikai gyakorlatban a veszélyeztetett egyének körében a diabetes, illetve kórmegelőző állapotainak felismerése érdekében az előírás szerinti terheléses vércukorvizsgálat elvégzése indokolt. Kisebbségi lakossági csoportban a kockázatalapú szűrővizsgálat (például FINDRISK kérdőív használata) lehet hasznos. Praediabetesben indokolt a cardiovascularis kockázati tényezők feltárása mellett a microangiopathiás szövődmények előfordulásának lehetőségére is gondolni. Praediabetesben a kellő kitartással folytatott életmód-terápia csökkenti a 2-es típusú diabetes incidenciáját, de ettől az intervenciótól a cardiovascularis kockázati tényezők előnyös befolyásolása mellett az esetleg már kimutatható microangiopathiás szövődmények visszaszorítása is remélhető.

Irodalom

- [1] *World Health Organization*: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, Geneva, 2006.
- [2] *The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26, 3160–3167.
- [3] *World Health Organization*: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
- [4] *The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183–1197.
- [5] *Turner, R. C., Holman, R. R.*: Lessons from UK Prospective Diabetes Study. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1995, 28, S151–S157.
- [6] *Spijkerman, A. M., Dekker, J. M., Nijpels, G. és mtsai*: Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: The Hoorn Screening Study. *Diabetes Care*, 2003, 26, 2604–2608.
- [7] *Richelle, J., Koopman, A. G., Mainous, H. A. és mtsai*: Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann. Fam. Med.*, 2006, 4, 427–432.
- [8] *Metcalfe, P. A., Baker, J. R., Scragg, R. K. és mtsai*: Microalbuminuria in a middle-aged workforce: effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care*, 2003, 16, 1485–1493.
- [9] *Pan, X. R., Hu, Y. H., Li, G. W. és mtsai*: Impaired glucose tolerance and relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. *Da Quing IGT and Diabetes Study*. *Diabetes Care*, 1993, 16, 150–156.
- [10] *de Neeling, J. N., Beks, P. J., Bertelsmann, F. W. és mtsai*: Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabet. Med.*, 1996, 13, 960–966.
- [11] *Franklin, G. M., Kahn, L. B., Bender, J. és mtsai*: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 131, 633–643.
- [12] *Fujimoto, W. Y., Leonetti, D. L., Kinyoun, J. L. és mtsai*: Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes*, 1987, 36, 730–739.
- [13] *Shaw, J. E., Hodge, A. M., de Courten, M. és mtsai*: Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1998, 42, 131–139.
- [14] *Erikson, K. F., Nilsson, H., Lindgarde, F. és mtsai*: Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabet. Med.*, 1994, 11, 279–285.
- [15] *Smith, A. G., Singleton, J. R.*: Idiopathic neuropathy, prediabetes and metabolic syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 2006, 242, 9–14.
- [16] *Hughes, R. A., Umaphathi, T., Gray, I. A. és mtsai*: A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*, 2004, 127, 1723–1730.
- [17] *Harris, M. I., Flegal, K. M., Cowie, C. C. és mtsai*: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care*, 1998, 21, 518–524.
- [18] *Novella, S. P., Inzucchi, S. E., Goldstein, J. M.*: The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*, 2001, 24, 1229–1231.
- [19] *Singleton, J. R., Smith, A. G., Bromberg, M. B.*: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1448–1453.
- [20] *Sumner, C., Seth, S., Griffin, J., Cornblath, D. és mtsai*: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 2003, 60, 108–111.
- [21] *Singleton, J. R., Smith, A. G.*: Therapy insight: neurological complications of prediabetes. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2006, 2, 276–282.
- [22] *Ziegler, D., Wolfgang, R., Meisenger, C. és mtsai*: Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008, 31, 464–469.

- [23] Barr, E. L., Wong, T. Y., Tapp, R. J. és mtsai: Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999–2000 Aus-Diab. Diabetes Care, 2006, 29, 1114–1116.
- [24] Keresztes K., Barna L., Hermányi Zs. és mtsai: Az autonóm dys-functio és a hypertonia összefüggése csökkent glükóztoleranciában. Hypertonia Nephrologia, 2001, 5, 231–236.
- [25] Chen, J. W., Jen, S. L., Lee, W. L. és mtsai: Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. Diabetes Care, 1998, 21, 1743–1748.
- [26] Panzer, C., Lauer, M. S., Bricke, A. és mtsai: Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. Diabetes, 2002, 51, 803–807.
- [27] Putz, Zs., Tabák, A. G., Tóth, N. és mtsai: Non-invasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care, 2009, 32, 181–183.
- [28] Singleton, J. R., Smith, A. G., Russel, J. W. és mtsai: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. Diabetes, 2003, 52, 2867–2873.
- [29] Yu, T., Mitchell, P., Berry, G., Li, W. és mtsai: Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 83–89.
- [30] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E.: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1997, 95, 329–348.
- [31] Romics, L., Brooser, G.: Early retinal vascular signs in hyperlipidemia. Acta Med. Acad. Sci. Hung., 1977, 34, 147–154.
- [32] Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E. és mtsai: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N. Engl. J. Med., 2005, 352, 341–350.
- [33] Jermendy Gy.: Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes mellitus? Orv. Hetil., 2003, 144, 1909–1917.
- [34] Lindström, J., Louheranta, A., Mannelin, M. és mtsai: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003, 26, 3230–3236.
- [35] Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 393–403.
- [36] Singleton, J. R., Smith, A. G., Russel, J. W. és mtsai: Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care, 2006, 29, 1294–1299.
- [37] Diabetes Prevention Program Research Group: The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabet. Med., 2007, 24, 137–144.
- [38] Diabetes Prevention Program Research Group: Changes in albumin excretion in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care, 2009, 32, 720–725.
- [39] Tapp, R. J., Shaw, J. E., Harper, C. A. és mtsai: The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. Diabetes Care, 2003, 26, 1731–1737.
- [40] Bild, D. E., Bluemke, D. A., Burke, G. L. és mtsai: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. Am. J. Epidemiol., 2006, 156, 871–881.
- [41] Hubbard, L. D., Brothers, R. J., King, W. N. és mtsai: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology, 1999, 106, 2269–2280.
- [42] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E. és mtsai: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in population. Arch. Ophthalmol., 1994, 112, 92–98.
- [43] Stolk, R. P., Vingerling, J. R., de Jong, P. T. és mtsai: Retinopathy, glucose and insulin in elderly population: the Rotterdam Study. Diabetes, 1995, 44, 11–15.
- [44] Kawasaki, R., Wang, J. J., Rochtchina, E.: Cardiovascular risk factors and retinal microvascular sign in adult Japanese population: the Funagata Study. Ophthalmology, 2006, 113, 1378–1384.
- [45] Wong, T. Y., Klein, R., Sharrett, A. R. és mtsai: The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older person: Cardiovascular Health Study. Ophthalmology, 2003, 110, 658–666.
- [46] van Leiden, H. A., Dekker, J. M., Moll, A. C. és mtsai: Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn Study. Diabetes Care, 2002, 25, 1320–1325.
- [47] Dowse, G. K., Humphrey, A. R. G., Collins, V. R. és mtsai: Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multithenic population of Mauritius. Am. J. Epidemiol., 1998, 147, 448–457.

(Putz Zsuzsanna dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: zsuzsannaputz@yahoo.com)

A Bányászati Utókezelő és Éjjeli Szanatórium álláspályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:

1 fő rész munkaidős belgyógyász szakorvos, 2010. január 1-jei kezdéssel
1 fő rész munkaidős reumatológus szakorvos, 2010. január 1-jei kezdéssel

Lakás megoldható.
Bérezés a Kjt. és megegyezés szerint.
A pályázat leadási határideje: megjelenéstől számított 15 nap.
Cím: 7300 Komló-Sikonda, Fürdő u. 4.