

Cardiovascularis autonóm neuropathia valamint a HOMA-IR közötti összefüggés magasvérnyomásos és cukorbeteg egyéneken

Szabó Mónika, Farkas László, Germán Salló Márta, Szentendrey Dalma, Nagy Attila

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Cardiovascularis Prevenciók Központ

Neuropatia autonóm cardiacă în relație cu insulinorezistența la pacienții hipertensivi cu sau fără diabet zaharat tip 2

Scopul studiului nostru a fost determinarea unor eventuale corelații între funcția autonomă cardiacă și insulinorezistența la pacienții hipertensivi cu sau fără diabet zaharat tip 2. Bateria de teste Ewing a fost efectuată la 81 de subiecți hipertensivi, 38 cu și 43 fără diabet zaharat tip 2, și la un grup de control HOMA-IR a fost semnificativ mai crescut la hipertensivi cu diabet și în ambele semnificativ mai crescut față de grupul control. Neuropatia autonomă a fost mai frecventă la cei cu insulinorezistență. Grupul cu insulinorezistență avea, de asemenea, frecvență cardiacă mai mare, QTc mai lung. Insulinorezistența ar putea fi un factor de risc bazal în apariția neuropatiei autonome cardiace și a funcției autonome cardiovasculare patologice.

Cardiac Autonomic Function related to HOMA-IR in hypertension with or without associated diabetes mellitus

The aim of our study was to determine whether there is any correlation between cardiac autonomic function and insulin resistance in patients with hypertension with and without type 2 diabetes. The Ewing reflex test battery was performed in 81 hypertensive subjects, 38 with and 43 without type 2 diabetes, and in a control group. HOMA-IR was significantly higher in hypertensive subjects with diabetes, and it was significantly higher in both groups, than in the control group. Autonomic neuropathy was more often present in the insulin resistant group. The insulin resistant group had also higher heart rate, longer QTc. Insulin resistance could be a basic risk factor for the development of autonomic neuropathy and abnormal autonomic cardiovascular function.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (4): 257-259

www.emeogysz.ro

A diabetes mellitus késői szövődményeinek hátterében a nem enzimikus glycation talaján jelentkező AGE (advanced glycation endproducts) molekulák által kiváltott microangiopathia áll. Az oxidatív stressz, a keringésre káros prostaglandinok szintézise szintén hozzájárul az endothel károsodásához. A polyol-út közti-termékeinek osmotikus hatása közvetlenül károsítja a sejteket és szöveteket, amely a myoinositol és Na-K-ATP-ase aktivitásának csökkenéséhez vezet. Másrészt a 2-es típusú cukorbetegségben fennálló inzulinrezisztencia alig magas vércukorértékek esetén is szerepet játszik a felgyorsult atherosclerosisban, illetve ennek talaján kialakuló macroangiopathiában.

A szomatikus és autonóm neuropathia megjelenése diabetes mellitusban általában a hyperglycaemiával összefüggő szövődményként ismert, de az utóbbi években egyre több tanulmány jelezte a cardiovascularis autonóm neuropathia jelenlétét a cukoranyagcsere-zavar korai fázisában is, felvetve annak lehetőségét, hogy a metabolikus szindróma kóroktani tényezői (lásd az inzulinrezisztencia) önmagában is eredményezhet neuropathiát [1].

Közismert, hogy az autonóm neuropathia a szívrendszeri halálozás komoly rizikó tényezője, főleg a hirtelen szívhalál vonatkozásában, a hirtelen halál kockázatát kb 5-szörösré növeli a jelenléte [6].

A kialakulása nem csak a hyperglycaemiától, hanem számtalan egyéb kockázati tényezőtől is függ, így többek között a magas vérnyomás jelenlététől is [9]. Kialakulásának kórelőfeltétele nem teljesen tisztázott.

A cardiovascularis autonóm neuropathia első jele általában a paraszimpatikus működés károsodása. Következésképpen nő a szívverések száma és csökken a szívfrekvencia variabilitása. Később, amikor a szimpatikus működés is károsodik, mérséklődik a tachycardia, de a nyugalmi frekvenciánál lényegesen magasabb marad. A kór előrehaladtával a tachycardia rögzül [2]. A paraszimpatikus és szimpatikus szabályozás egyensúlyának megbomlása elektromos instabilitást eredményez, veze-

tési zavart, amelyet az EKG-n a QT megnyúlás jelez. Ezáltal fokozódik a ritmuszavar, illetve a hirtelen halál kialakulásának veszélye [8].

A kamrai repolarizáció változásai, beleértve a QT intervallum megnyúlását prognosztikai jelentőségük miatt ugyancsak számtalan tanulmány tárgyát képezik [10]. Több tényező befolyásolja a QT intervallum hosszát, úgy mint a szívfrekvencia, az életkor, nem, az autonóm idegrendszer működése. A szív autonóm funkciójának és a QT intervallum hosszának összefüggését több tanulmány vizsgálta ellentmondó eredményekkel, de a vizsgálatok módszertana nagyban különbözött [6,8]. Meudt nem talált magasabb QTc értéket az autonóm neuropathiában szenvedőknél [3], mások azonban a QTc intervallum megnyúlását észlelték, valamint a QT diszperzió megnövekedését a fenti betegeknek [7].

Tanulmányunk célja volt megállapítani, van-e korreláció az autonóm cardiovascularis neuropathia és az inzulinrezisztencia között magasvérnyomásos, és/vagy 2-es típusú diabeteses betegen.

Anyag és módszer

A beteganyagot a marosvásárhelyi Cardiovascularis Rehabilitációs Klinika 2003 és 2004 között bentfekvő betegek közül választottuk ki. 81 beteg került a tanulmányba (35 és 70 év között), ezek közül 43 csak hipertóniás, és 38 magasvérnyomásos és cukorbeteg volt. Az előbbi csoportba 17 férfi, 26 nő került be, átlag életkoruk 54,9 ± 12,1 év, az utóbbi csoportban 16 férfi és 22 nő volt, átlag életkoruk 59,8 ± 10,5 év. A kontroll csoport hasonló életkor és nem szerinti eloszlású véradókból állt, 59 egyént választottunk ki. A tanulmányba nem választottuk be az inzulin kezeltet, azokat akiknek szekunder hipertóniája, akut koronária szindrómája, III. ill IV. NYHA stádiumú szívelégtelensége, vese, légzési illetve májelégtelensége volt.

A tanulmány keresztmetszeti vizsgálat volt.

Mindenkinél elvégeztük a standard Ewing-teszteket, feljegyeztük a testtömegindexet, meghatároztuk a bazális insulinaemiát, éhomi vércukorszintet, koleszterin-, triglycerid szintet, nyugalmi vérnyomásértéket, microalbuminuriát mértünk, valamint kiszámoltuk a QTc intervallumot (felületi EKG-n mérve, a Bazet-formula szerinti korrekcióval).

Az inzulinrezisztenciát a HOMA-IR (homeostasis model assessment) képlete alapján számítottuk ki: $\text{insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glycaemia (mmol/l)} / 22,5$.

Úgy tekintettük, hogy a beteg cardiovascularis autonóm neuropathiában (CAN) szenved, ha a Ewing-tesztek közül legalább 2 teszt értéke kóros volt.

Az eredményeket összehasonlítottuk a három említett csoport között, valamint az inzulinrezisztenciát mutató, illetve nem inzulinrezisztens csoport között. A cut off érték az egészséges kontrollcsoport felső quartilisének HOMA-IR értéke volt [2,9].

Eredmények

A két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség nem, életkor, és testtömeg index, koleszterin szint, triglycerid szint vonatkozásában.

A HOMA-IR jelentősen magasabb volt a cukorbeteg csoportban (5,3 vs. 3,9, $p < 0,05$), de a csak magasvérnyomásosoknál is nagyobb volt a kontrollhoz képest (3,9 vs. 2,13, $p < 0,005$) (1. ábra). Ugyanakkor az inzulinrezisztensnek minősített esetek hasonló eloszlást mutattak.

A CAN szignifikánsan gyakoribb volt a diabeteses csoportban mint a nem diabetesesben (53% vs. 9%, $p < 0,01$), de a pusztán magasvérnyomásos csoportban is nagyobb volt mint a kontrollcsoportban.

Az egészséges kontrollcsoport HOMA-IR értékének felső quartilisát véve, meghatároztuk azt a cut-off pontot (2,9), amely fölött inzulinrezisztenciáról beszéltünk betegink esetében. Ennek megfelelően a vizsgált beteganyag 47%-a bizonyult inzulinrezisztensnek. Ez, tekintettel az ilyen irányban nagy rizikójú betegcsoportot, nem tekinthető váratlan eredménynek. Az inzulinrezisztens és nem inzulinrezisztens csoport között a fenti paraméterek vonatkozásában összehasonlító vizsgálatot végeztünk.

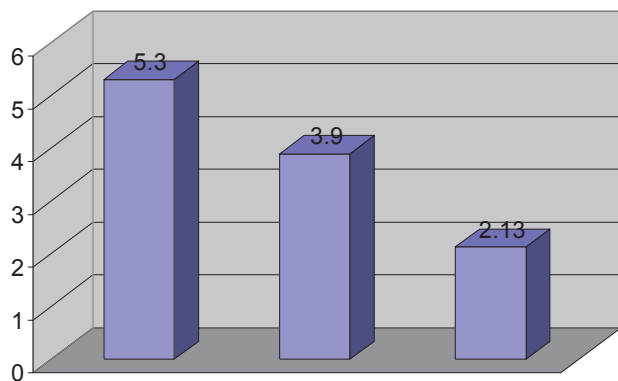
Az inzulinrezisztens csoportban több volt a cukorbeteg, magasabb volt a TTI, több volt a túlsúlyos beteg, és a szív-érrendszeri autonóm neuropathia gyakoribb volt (37% vs. 22,7%, $p < 0,05$). Az inzulinrezisztens csoportban magasabb volt az átlagos szívfrekvencia (78 vs. 68, $p < 0,05$), és szignifikáns korreláció volt észlelhető a pulzusszám és a HOMA IR érték között ($r = 0,389$, $p < 0,05$).

1. táblázat. A magasvérnyomásos diabeteses és nem diabeteses csoport paraméterei

	HTA diabetes nélkül	HTA és diabetes	Kontroll	p
Szám	43	38	59	
Életkor	54,7	59,7	48,6	ns
Nem	17/26	16/22	23/36	ns
TTI (kg/m ²)	30,54	30,37	24,7	ns
Koleszterin (mmol/l)	5,36	5,57	3,8	ns
Triglycerid (mmol/l)	1,95	1,95	1,5	ns
Insulinaemia (mU/ml)	15,19	17,3	12,6	ns
HOMA IR	3,9	5,3	2,13	<0,05
Microalbuminuria (mg/24h)	8,56	22,7	3,2	<0,05
Inzulinrezisztencia	17(38%)	20(52%)	14(24%)	<0,05
CAN	4(9,3%)	20(54%)	1(1,9%)	<0,01
QTc	0,34	0,38	0,32	ns

2. táblázat. Az inzulinrezisztens és nem inzulinrezisztens csoport paraméterei

	Nem inzulinrezisztens	Inzulinrezisztens	p
Életkor	59,2	54,2	ns
Diabetes jelenléte	31%	54,7%	<0,05
TTI	28,6%	32,6%	<0,001
Túlsúly	26%	36%	<0,001
Szívfrekvencia	68	78	<0,05
QTc	0,32	0,39	<0,05
CAN	10 (22,7%)	14(37%)	<0,01
microalbuminuria	12,5	22,6	<0,05



1. ábra. A HOMA IR eloszlása a 3 vizsgált csoportban

A QTc szignifikánsan hosszabb volt (0,39 vs. 0,32, $p < 0,05$) az inzulinrezisztens csoportban (függetlenül a diabetes jelenlététől) (2. ábra).

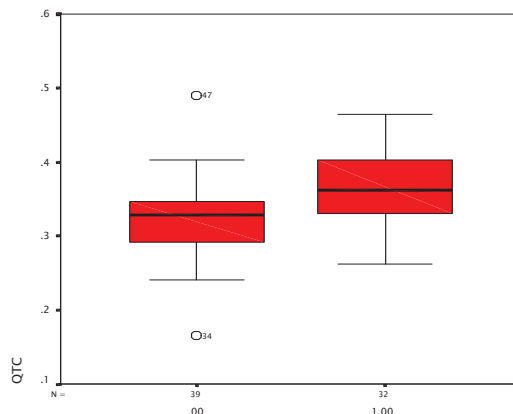
Megbeszélés, következtetések

A tanulmányunk igazolja eddigi hasonló megfigyeléseinket, illetve az irodalomban az utóbbi években felvetett jelenséget, hogy a szív kóros autonóm funkciójára utaló vizsgálatok egyértelműen korrelálnak az inzulinrezisztencia mértékével [9]. Ez a jelenség nem írható csak a cukorbetegség rovására, hiszen mint említettük, az inzulinrezisztens betegek jelenléte a cukorbeteg csoportban nem volt szignifikánsan nagyobb, mint a nem cukorbeteg csoportban, habár a HOMA-IR egyértelműen magasabb volt a cukorbetegéknél.

A vizsgálatunk eredménye felveti annak a lehetőségét, hogy az inzulinrezisztencia egy önálló, és korai rizikó tényezője az autonóm neuropathiának, ez magyarázná ezen szövődmény előfordulásának nagy számát, és jelenlétét a nem cukorbeteg, csak hipertóniás egyéneknél is.

Ugyanakkor a szívfrekvencia variabilitás vizsgálatára általunk használt paraméterek is jelezték, hogy míg a csak hipertóniás betegek átlagértékei a normál tartományban helyezkedtek el, a cukorbeteg esetében ezen értékek a határesetnek számító tartományban voltak [4]. Megjegyezzük, hogy irodalmi adatok vannak arra nézve, és saját korábbi tanulmányaink során mi is észleltük, hogy egészséges kontrollhoz képest a magasvérnyomásos, nem cukorbeteg csoportban is kórosabb szívfrekvencia variabilitási értéket lehetett kimutatni [5].

Nem találtunk egyértelmű összefüggést a QTc és az autonóm neuropathia jelenléte között. Valensi és munkatársai csak a nappali-éjszakai frekvencia változáshoz mérten észleltek QTc eltérést, ahol is akár csak a cukorbeteg hipertóniásoknál megfordul az összefüggés [7]. Ezzel szemben az inzulinrezisztens csoportban magasabb volt a QTc érték, jelezve, hogy a szívizom elektromos instabilitását is befolyásolhatja az inzulinrezisztencia jelenléte.



2. ábra. A QTc eloszlása az inzulinrezisztens (1) és nem inzulinrezisztens (0) betegcsoport között

Beteganyagunkon, a várt összefüggéseken kívül szignifikáns összefüggést sikerült kimutatni az inzulinrezisztencia és az autonóm neuropathia összetevői között, amely eredmény felveti az inzulinrezisztenciának mint önálló és korai rizikó faktornak a jelentőségét az autonóm cardiovascularis neuropathia kialakulásában.

Irodalom

1. Halmos T. - A 2. típusú cukorbetegség (NIDDM) korszerű szemlélete. Orv. Hetil. 1995, 136:1147-1157.
2. Kempler P., Keresztes K., Hermányi Z. et al. - Studies must establish whether prolonged QTc interval in newly diagnosed type 1 diabetes is reversible, BMJ, 1998, 317:678-679.
3. Meudt O., Rozeik C., Engelmann-Kempe K. et al. - Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus, Clin Auton Res, 2002, 12(5):373-378.
4. Parving H., Hilsted J., Tarnow L. - Cardiac autonomic neuropathy predicts overall mortality in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy, Diabetes Care, 2006, 29:334-339.
5. Spallone V., Metzinger G. - Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes, Diabetes, 1997, 46:67-76.
6. Stern M. - Diabetes and cardiovascular disease, Diabetes, 1995, 44:369-374.
7. Valensi P., Johnson B., Maison Blanche P. et al. - Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients - Pathophysiology/Complications, Diabetes Care, 2002, 23:445-452.
8. Valensi P., Sachs R.-N., Harfouche B. et al. - Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia, Diabetes Care, 2001, 24: 339-343.
9. Van Hoeven K.V., Factor S.M. - A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease, Circulation, 1990, 82: 848-855.
10. Whitsel E., Boyko E., Siskovick S. - Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta analysis, Diabetes Care, 2000, 23: 241-247.