



medicus universalis XXXIX/4. 2006.

HÁZIORVOSI RENDELŐ, NAGYKARÁCSONY

AZ EPEHÓLYAG MOTILITÁSI ZAVARAI DIABETES MELLITUSBAN. MEGFIGYELÉSEK EGY HÁZIORVOSI PRAXISBAN

DR. PÁLHÁZI GÁBOR



eredeti közlemény

Bevezetés

A 2. típusú diabetes mellitus (továbbiakban 2TDM) és a gasztrointesztinális motilitás zavarok háziiorvosi keretek között történt vizsgálata (10, 11) után jelen munkában az epehólyag betegségei és a 2TDM közötti összefüggéseket elemezzük.

A diabetes mellitusban a gasztrointesztinális traktust is érintő neuropathia részjelenségeként az epehólyag motilitás zavaraiért is felelős lehet, „nagy, lusta epehólyag” alakulhat ki következményes tünetekkel, és gyakoribb epekőképződéssel. (4)

Betegek és módszer

Felmértük egy háziiorvosi praxis nem cukorbeteg felnőtt lakosságában, és a 2TDM miatt gondozott betegek között előforduló epekőesség gyakoriságát, és a két csoportot egymással összehasonlítottuk. A vizsgálatnál figyelembe vettük a jelenleg is epekő-hordozó, és a cholelithiasis miatti cholecystectomy után lévő betegeket is (a továbbiakban – epekőves anamnézissel rendelkező = CHLA betegek).

Megvizsgáltuk az összefüggést a kardiovaszkuláris reflex tesztekkel is mindkét csoportban.

A kardiovaszkuláris reflex-tesztnek közül a szimpatikus funkciót a szisztolés vérnyomás felállásra történt csökkentésével (továbbiakban SVCS), míg a paraszimpatikus működést a mély be- és kilégzésre fellépő pulzusszám-változással (beat-to-beat variation), továbbiakban BTB) mértük (SVCS norm. <10, határérték 11–29, kóros >= 30; BTB normálérték >= 15, határérték 11–14, kóros <=10). Az autonóm neuropathiára utaló hosszú QT szindróma (441 msec feletti korrigált QT idő) előfordulását is feldolgoztuk mind a CHLA és 2TDM, mind a nem diabéteszes CHLA betegeknél.

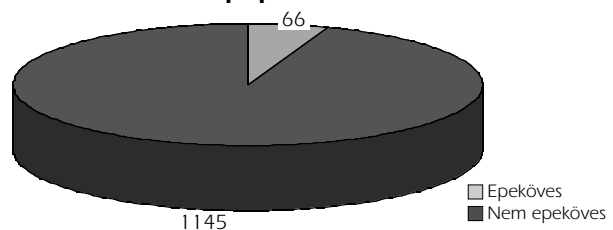
Megnéztük a 2TDM, epekő műtéten átesett betegeknél, hogy azok, akik nitrátot, calcium-antagonistát, aminophyllint, vagy ezek közül többet szednek, ritkábban

fordulnak-e elő az Oddi-sphincter diszfunkciójára utaló tünetek. Panaszmentesnek azokat minősítettük, akik a cholecystectomy után szigorú diéta betartása nélkül görcsoldó bevitelére nem szorultak. A következő csoportot azok a betegek alkotják, akiknek bizonyos ételekre, időnként jelentkeznek panaszai, és akkor görcsoldóra is szorulnak. Állandó panaszosnak azokat tekintettük, akik szigorú diéta megtartása mellett is folyamatos étkezéssel összefüggő diszkomfort érzésük van, állandó, vagy igen gyakori – lényegében mindennapos – tüneti gyógyszeresedésre szorulnak.

Megfigyelések, eredmények

A praxis felnőtt, 18 év feletti lakossága 1284 fő, közülük CHLA beteg 96 fő, a lakosság 7,4%-a. Férfiaknál 3,7%-os (23/617), nőknél 10,9%-os (73/667) az előfordulás gyakorisága. Ebből nem diabéteszes 1145 fő, közülük 66-nak van köves előzménye (5,7%) (1. ábra). 2TDM miatt gondozott 139 beteg, közülük 30 (21,5%) (2. ábra) CHLA beteg, 29,7%-uk nő, 9%-uk férfi. Az epekővesek között 31,25% a cukorbeteg (30/96), míg a teljes lakosság 10,8%-a (139/1284) gondozott 2TDM miatt.

Epekőesség előfordulása a nem diabéteszes populációban

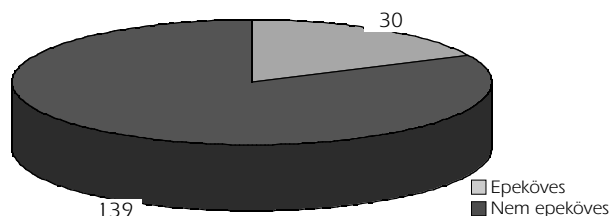


1. ábra

A kardiovaszkuláris reflex-tesztnek összefüggést mutattak az epekő kialakulásával, vizsgálatunkban szorosabb volt az összefüggés a paraszimpatikus károsodás mértékével (BTB, 46%-os), míg a szimpatikus károsodás



Epekövesség előfordulása a diabeteses populációban



2. ábra

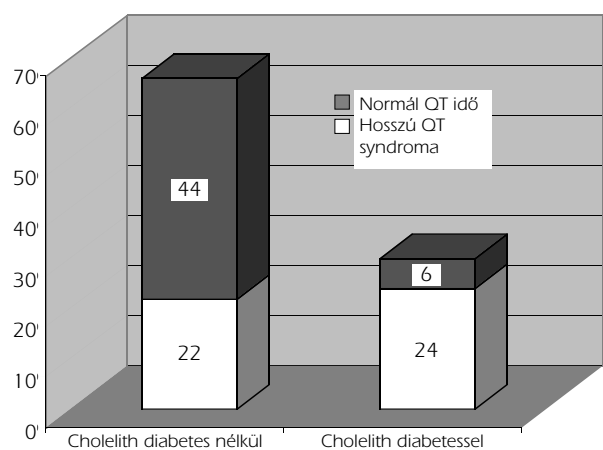
dásra utaló SVCS teszttel csak 10%-os volt az együttes előfordulás (1. táblázat). A hosszú QT szindrómával ZTDM-ben szoros összefüggést mutat az epekövesség előfordulása (80%-os), míg a nem diabeteses epekövesekben a hosszú QT szindróma megjelenése csak 33%-os (3. ábra).

1. táblázat

Cardiovascularis reflex-tesztek és a cholelithiasis előfordulása

	normál	határérték	kóros
SVCS	18	9	3
BTB	11	5	14

Hosszú QT syndroma előfordulása diabetesben



3. ábra

Az Oddi-sphincter diszfunkcióra utaló tünetek kevésbé (37,5%-ban) fordultak elő a vizsgált gyógyszereket is szedő betegeknél, mint a nem szedőknél (60%). Állandó, az életminőséget jelentősen befolyásoló panaszok a nitrátot, calciumcsatorna-blokkolót és/vagy aminophyllint szedők között nem jelentkeztek, míg, akik nem szedték, 40%-ban ide tartoztak (2. táblázat).

Megbeszélés

A neuropathia diabetica kialakulásában fontos tényező, hogy a hyperglykaemia következtében a glukóz optimális biohasznosulása limitált. Ezért alternatív

anyagcsereutak aktiválódnak, amelyek melléktermékei a szövödmények kialakulásában szerepet játszhatnak.

2. táblázat

Oddi-sphincter dysfunctio jelentkezése állandó gyógyszeres kezelés mellett

	panaszmentes	időszakos panaszok	állandó panaszok
nem szed	4	2	4
1. nitrát	2	0	0
2. calcium-antagonista	2	2	0
3. aminophyllin	0	0	0
kombináció (1+2 v. 2+3)	1	1	0

Az állandó hyperglykaemia következménye a struktúrfehérjék, így a myelin-fehérje glikációjára. Mivel a glikált myelin-fehérjét a makrofágok lebontják, így ez demielinizáció kialakulásához vezet. Emellett fontos, hogy az alternatív anyagcsere utak aktiválódása mindig a szabadgyök-képződés fokozódásához, és így az oxidatív stressz kialakulásához vezet (5).

A következményes mikroangiopátia, az ischaemia és a hosszú távú glukóztotoxicitás így axonális (másodlagos, vegetatív) neuropátiát okozhat, mely gasztrointesztinális működészavarokat hoz létre. A gasztrointesztinális rendszer, az enterális idegrendszer és a fali simaizomzat intakt marad (10, 11). Az epehólyag kontraktilitása romlik, és az összehúzódás kezdete késleltetett, lefolyása időben elhúzódó (15). Stimulációra (pl. étkezés) a cholecysta csak 40%-nál kisebb mértékben húzódik össze (8, 9). A kialakult hipomotilitás tünetei szegényesek, bizonytalan, jobb bordaív alatti teltségérzés, puffadás jelentkezik. A diabetes mellitus okozta autonóm neuropátia a következményes cholecysta-hipomotilitás miatt epekö nélkül is növelheti a bizonytalan, jobb bordaív alatti panaszokat, tüneteket. (9). A vegetatív neuropátia mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus rostokat érinti (a paraszimpatikus rostok a kontrakcióban, a szimpatikus idegek a relaxációban segítik az epehólyagot, de a folyamat progressziója egyénenként változó, és az egyensúly megbomlása a szimpatikus-paraszimpatikus hatások között is színezi a klinikai képet, valamint az is, hogy a neuropathia miatti percepció csökkenés következtében sok esetben a súlyosabb elváltozásokat szegényes tünetek kísérik. A típusos tüneteket egyénenként változóan elfedheti, vagy atípusossá teheti a kialakuló „neuropátiás analgészia”. Emellett a gyomor és az epehólyag ürülése a kardiovaszkuláris reflex-tesztekkel szoros korrelációt mutat, ezért ezek segíthetik a tünetesség miatt nehezebb diagnózis felállítását (14). A motilitás változásának hátterében feltételezhető még a motilin és a cholecystokinin (továbbiakban CCK) csökkent kiválasztása, aktivitásának megváltozása, valamint a szervek simaizomzatának csökkent reaktivitása is (5, 15). A motilitás változás következménye

a „nagy, lusta epehólyag” (4), vagy „cholecystomegalia diabetica” (13, 15). Mindezek következménye a sludge és az epeköképződés is (9, 15), mivel a litogén epe és a fokozott nyákprodukciónak mellett a koleszterinkő-képződés triászának része a hipomotilitás is (7).

Az epehólyag hipomotilitása mellett diszmotilitás is okozhat tüneteket, mivel a cholecystocysticus sphincter fokozott CCK érzékenysége miatt erős spazmussal reagálhat, így a normális vagy csökkent CCK érzékenységgű epehólyag kiürülését gátolhatja, epegörcsöt okozva. Az epehólyag-nyak funkcionális spazmusa következtében fellépő tünetek mögött tehát cholecysta dyskinesia áll. Hosszan fennálló tünetek, ismételt görcsök a sphincter krónikus gyulladásához, hegesedéséhez vezethetnek, így az elváltozás organikusá válik. A *syndroma postcholecystectomicum* tüneteinek hátterében is az Oddi-sphincter dyskinesia áll, mely általában már a műtét előtt is fennállt, de az epehólyag reservoir funkciójának kiesése miatt a beteg panaszai a beavatkozás után fokozódhatnak (1, 3).

A hipomotilitás és a diszmotilitás elkülönítése a terápia szempontjából sem közömbös. Az autonóm neuropátia okozta hipomotilitás oki kezelése az optimális anyagcserehelyzet biztosítása mellett B-vitamin adásából (benfotiamin) áll (6). A benfotiamin ugyanis gátolja a hiperglikémiás környezetben a tejsav képződését, és így a végglikációs termékek kialakulását. Az Oddi-sphincter diszfunkció terápiaja a stádiumtól függően a diéta mellett I. típusnál a sphincterotomia, II–III. típusnál a konzervatív kezelés (nitrát, calcium-antagonisták, cAMP szintet fokozó szerek, pl. aminophyllin, beta2 adrenerg agonisták, papaverin) (1). Vizsgálataink alapján felvethetjük annak lehetőségét, hogy ha a metabolikus szindrómás beteg a kombinált antihipertenzív terápia részeként Ca-csatorna blokkoló, nitrát, és/vagy aminophyllin gyógyszert szed, ez csökkentheti a diszkinézises panaszok kialakulását, ezáltal a beteg életminőségét javíthatja. A kis esetszám miatt ez további vizsgálatokat igényel.

Az epehólyag-kövesség előfordulása az irodalom adatai szerint nőknél 14,6%-os, a férfiaknál 6,7%-os (12). Községünkben az összes előfordulás alacsonyabb, nőknél 10,6%-os, férfiaknál 3,2%-os volt. A 2TDM-ben jelentősen megnövekszik az epeköképződés valószínűsége. Amerikai vizsgálatok szerint a pima indiánoknál – akiknél genetikai okokból a 2TDM előfordulása 30–50%-os (2) – a nők között az epeköbetegség, 25–34 éves korcsoportban 73%, 65 éves kor felett már 85%-ban fordul elő (12). Praxisunkban a cukorbeteg csaknem negyedében (21,5%) volt, vagy van epekövesség. Az autonóm neuropátia kardiovaszkuláris jelei közül a hosszú QT-szindrómával 2TDM-ben igen szoros az összefüggés, az epeköves anamnéziséű betegek több, mint háromnegyedénél megtaláltuk. A szakirodalommal megegyezően a kardiovaszkuláris reflex-tesztek által detektált autonóm neuropathiában elsősorban a parasymphaticus károsodás mutat összefüggést a gastrointestinális motilitás csökkenésével (14).

A fentiek miatt javasolható, hogy diabetes mellitusban egyszer az életben még teljes panaszmentesség esetén is legyen hasi ultrahang vizsgálat. Emellett a kardiovaszkuláris reflex tesztek fontossága a gastrointestinális motilitászavarok diagnosztikájában is kiemelendő.

ÖSSZEFOGLALÁS

Diabetes mellitusban a kialakuló autonóm neuropathia részeként a gastrointestinális rendszer is érintett lehet. Az epehólyag motilitás zavarai fokozzák az epekö kialakulásának valószínűségét. Míg az előfordulás a teljes lakosság körében vizsgálatunkban 7,4%-os, addig a 2-es típusú cukorbetegségben 21,5%-os. Nőknél mind a teljes lakosság körében (10,9%), mind a diabetes mellitus miatt gondozott betegeknél (29,7%) nagyobb az epekövesség prevalenciája. A kardiovaszkuláris reflex tesztek közül a hosszú QT szindrómával szoros, (80%-os) volt az összefüggés, de a parasymphaticus neuronális károsodásra utaló tünetek is 46%-ban együtt jelentkeztek a cholelithiasissal. A vizsgálatok alapján felmerül, hogy az Oddi-sphincter diszfunkció okozta panaszokat csökkentheti a calcium-csatorna blokkoló, a nitrát, valamint az aminophyllin rendszeres szedése.

IRODALOM

1. Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium: Postcholecystectomiás szindróma. In: Gasztroenterológiai Útmutató 170-173. 2005.
2. Halmos T.: A diabetes mellitus syndroma felbontása. In: Diabetes mellitus (szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.) 34. Medicina Bp., 2002.
3. Hogan, J. W.: Phenomenology of Abnormal Sphincter of Oddi Motor Dysfunction. In: Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders (Edit: Dent, J.) 85-91. Reed Healthcare Communications, Sydney, 1991.
4. Jermendy Gy.: Autonóm neuropathia. In: Diabetes mellitus (szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.) 494-506. Medicina Bp., 2002.
5. Kempler P.: A kardiovaszkuláris és gastrointestinális neuropathia terápiaja diabetes mellitusban. *Diabetologia hungarica* 5. suppl. 12. 5-10. 2005.
6. Kempler P.: A kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének lehetőségei diabetes mellitusban. *A klinikus*. 39. Viviankom, 2005.
7. Leuschner, U.: Praxisratgeber Gallenwegserkrankungen. UNI-MED Bremen, 26. 1999.
8. Lonovics J. (szerk.): Az epehólyag és Oddi sphincter motilitászavarai. In: Gastrointestinális motilitás (szerk.: Lonovics J., Simon L., Forgács A., Wittman T., Bálint A.) 93-115. Medicom Bp., 1996.
9. Lonovics J.: Motilitászavarok szerepe a funkcionális gasztroenterológiai kórképek patogenezisében. *Háziorvos Továbbképző Szemle Supplementum* 1. 1-5. 1999. február.
10. Pálházi G.: A cukorbeteg emésztőszervi működészavarainak családorvosi kezeléséről, néhány eset bemutatásával. *Medicus Universalis* XXXVI/3. 103-106. 2003.
11. Pálházi G.: Gasztrointesztinális motilitászavarok diabétesz mellitusban. *Felmérés egy háziorvosi praxisban*. *Medicus Universalis* XXXIII/2. 119-121. 2000.
12. Papp J.: Epebetegségek. In: *Tabularium Gastroenterologiae* 110. Melania Bp., 2000.
13. Sackmann, M., Zoller, W. G.: Sonographic Gallstone Diagnosis 38. Falk Foundation, Freiburg, 2000.
14. Takács R. és mtsai: A gyomorürülési zavar, az emésztőszervi tünetek és a diabétesz neuropathia jellemzőinek tanulmányozása hosszú ideje fennálló 1-es és 2-es típusú diabéteszben. *Magyar Belorvosi Archivum* LIX/1. 27-34. 2006.
15. Várkonyi T. és mtsai.: Diabetes mellitus és gastrointestinális motilitás. *Hippocrates* II/4. 217-221. 2000.