

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Szeged, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika,¹ Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet,² Semmelweis Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika³

Ismétlődő súlyos hypoglykaemiákhoz vezető neuropathia pancreatogen diabeteses betegben (esetismertetés)

Nyiraty Szabolcs dr.,⁽¹⁾ Fehértemplomi Katalin dr.,⁽¹⁾ Orosz Andrea dr.,⁽²⁾ Lengyel Csaba dr.,⁽¹⁾ Ábrahám György dr.,⁽¹⁾ Kempler Péter dr.,⁽³⁾ Várkonyi Tamás dr.⁽¹⁾

Összefoglalás

A szerzők ismertetik a szénhidrátanyagcsere-variabilitás fogalmát és annak hátrányos következményeit, amelyek közül kiemelik az ismétlődő hypoglykaemiák kockázatának növekedését. Részletesen foglalkoznak azokkal a kóroktani tényezőkkel, amelyek magyarázzák az autonóm neuropathia szerepét a súlyos hypoglykaemia kialakulásában. Elemzik a gyomorürülés lassulásának és a pancreas exokrin funkciójának szerepét a kóros vércukoresés létrejöttében. Esetismertetésük során bemutatják egy visszatérően súlyos hypoglykemiákat elszenvedő pancreatogen diabeteses beteg esetén végzendő diagnosztikus tevékenységet és a terápiás lehetőségeket. A beteg adataiból és a kórkép követésének tapasztalataiból általános érvényű összefoglaló következtetéseket vonnak le a pancreatogen diabetesben megfigyelhető, súlyos neuropathia és felszívódási zavar miatt kialakuló hypoglykaemia ismérveiről.

■ **Kulcsszavak:** hypoglykaemia, autonóm neuropathia, gastroparesis, pancreatogen diabetes

Recurrent hypoglycemia caused by neuropathy in a patient with pancreatic diabetes. A case report

Summary: The authors define the meaning of glycemic variability and the possible detrimental consequences including the increased risk of recurrent hypoglycemia. They describe the details of the role of autonomic neuropathy in the pathogenesis of severe hypoglycemia. Slower gastric emptying and impaired exocrine function are analyzed as pathogenetic factors of abnormally low glucose values. A case history demonstrates the diagnostic steps and therapeutic options of a patient with pancreatic diabetes and recurrent hypoglycemia. Reviewing the patient's data and the details of follow-up they draw general conclusions about the characteristics of the hypoglycemia detected in pancreatic diabetes associated with autonomic neuropathy and impaired intestinal absorption.

■ **Keywords:** hypoglycaemia, autonomic neuropathy, gastroparesis, pancreatic diabetes

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº2) 131–138. 2017. március

DOI: 10.24121/dh.2017.6

Rövidítések

BMI: testtömegindex (body mass index); **CGM:** folyamatos szövetiglukóz-monitorozás (continuous glucose monitoring); **CT:** komputertomográfia (computer tomography); **EEG:** elektroencefalogram (electroencephalogram); **γ-GT:** gamma-glutamil-transzferáz (gamma glutamyltransferase); **GFR:** glomeruláris filtrációs ráta (glomerular filtration rate); **NPH:** neutral protamin Hagedorn; **T_{1/2}:** gyomorürülés felezési ideje (half time of gastric emptying)

A diabeteses betegek kezelése során az egyik legfontosabb feladat a szénhidrát-anyagcsere ingadozásmentes beállítása. Az ese-

tek egy részében azonban az óhajtott egyensúly számos terápiaváltoztatás ellenére is elérhetetlennek bizonyul. Az utóbbi évek kóroktani, diagnosz-

tikai és terápiás ismereteinek bővülése reményt jelenthet a hosszú ideje ingadozó anyagcseréjű betegek számára. Az instabil szénhidrátháztartást leginkább a glykaemiás variabilitás fogalmával jellemzik, ami a vércukorszint ingadozásának mértékét, az átlagos vércukortól való eltérését fejezi ki.¹ A béta-sejt-funkció romlása a variabilitással szoros összefügg mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben, a C-peptid-szint, valamint a variabilitás közötti inverz korreláció pedig a diabetes típusától függetlenül bizonyított.^{2,3} A szélsőségesen ingadozó anyagcsere mielőbbi felismerése és befolyásolása azért szükséges, mert összefüggésbe hozható a micro- és macrovascularis szövődmények kialakulásával,⁴ a többféle okból bekövetkező mortalitás gyakoriságának növekedésével,⁵ az oxidatív stressz fokozódásával⁶ és előre jelezheti a hypoglykaemia kockázatát.⁷ A hypoglykaemia gyakoriságát és a fekvőbeteg-osztályok emiatti terhelését jól dokumentálják azok az adatok, amelyek szerint az Egyesült Államokban ez a diagnózis a sürgősségi kórházi felvételek egyik fő oka a 65 év feletti korosztályban,⁸ és 10 év alatt a hypoglykaemia miatti osztályos ellátás száma 39%-kal nőtt Angliában.⁹ A súlyos, eszméletvesztést okozó hypoglykaemia sürgősségi ellátást igénylő következményei mellett rövid és hosszú távon érvényesülő cardiovascularis kockázattal is számolni kell. Számos olyan kórélettani tényező hatása fokozódik miatta, amely az arteriosclerosis kialakulásához vagy progressziójához vezet, köztük a szimpatikus idegrendszer aktiválása, az endotheldiszfunkció növekedése, a gyulladásos folyamatok elősegítése, az oxidatív stressz létrejötte és a thrombosis-készséget fokozó thrombocytaaktiváció.¹⁰ Diabetesben a hirtelen szívhalál egyik fontos etiológiai tényezője a fokozott aritmia-hajlam, amit részben a hypoglykaemia okoz.¹¹

A kognitív funkció zavara is sokkal gyakoribb azokban a személyekben, akik ismétlődő hypoglykaemiát szenvednek el; az irodalom azonban megosztott abban a vonatkozásban, hogy a hypoglykaemia okozza-e a mentális hanyatlást, vagy inkább a kóros vércukoresés a kognitív diszfunkció miatti hiányos compliance következtében alakul ki.¹²

A hypoglykaemia és annak veszélyes következményeinek létrejöttében az autonóm neuropathia több okból is jelentős szerepet játszik. A cardiovascularis adaptáció autonóm neuropathiában be-

következő gyengülése a baroreflex-szenzitivitás csökkenésében és a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülésében nyilvánul meg, és tovább fokozza a malignus ritmuszavarok hypoglykaemiában megfigyelt kockázatát.¹³ Az autonóm neuropathia mellett fellépő súlyos hypoglykaemiák gyakoriságának növekedését részben az ellenregulációs mechanizmusok gyengülése magyarázza, amit a hypoglykaemia ingerére bekövetkező, a fiziológiához képest csökkent reaktív peptid-, illetve hormonszintek igazolnak.¹⁴ Az autonóm neuropathia miatti magas hypoglykaemia-kockázat további oka a hypoglykaemia-érzet kiesése, amely miatt a korai figyelmeztető jelek e betegekben hiányoznak és a hypoglykaemia súlyos neuroglykopeniás tünetek formájában manifesztálódik. A fenti jelenséget a szimpatoadrenális rendszer említett funkciózavarára mellett a hypoglykaemia károsodott központi idegrendszeri észlelése, illetve az erre adott válaszreakciók idegrendszeri inkoordináltsága magyarázhatja.¹⁵ Az autonóm neuropathia az emésztőtraktus működését rontva szintén okozhat hypoglykaemiát, mivel a neuropathia által érintett motoros, szenzoros és szekretoros gastrointesztinális funkciók mind szerepet játszanak a vércukorérték szabályozásában.¹⁶ A gyomor ürülése zavarttá válik, ha a paraszimpatikus-szimpatikus idegrendszer közötti egyensúly az autonóm neuropathia miatt felborul. Mivel a paraszimpatikus funkció általában hamarabb károsodik, mint a szimpatikus, így a paraszimpatikus serkentő hatás alulmarad a szimpatikus gátló hatással szemben.¹⁷ A hypoglykaemia kialakulását röviden az a jelenség magyarázza, hogy ha étkezés előtt a beteg inzulint vagy hypoglykaemizáló orális antidiabetikumot alkalmaz, de az étkezés alatt és után a gyomor nem ürül kellő dinamikával, akkor a duodenumba nem jut időben szénhidrát, és így a vércukorcsökkentő hatás hamarabb érvényesül, mint az étkezés miatti vércukoremelkedés. A következő fázisban pedig hyperglykaemia alakul ki, amikor a szénhidrát kései felszívódása a lassult gyomor miatt a vércukorcsökkentő hatás lezajlása után következik be. A gyomorürülés zavarának diabetesben megfigyelt jellegzetessége, hogy a motilitás igazolt romlása ellenére is a betegek egy része panaszmentes marad, vagy csak enyhe dyspepsiás tüneteket említ. Sokszor csak súlyos gastroparesisben lép fel a hányinger, illetve az étkezést követő hányás. A

fentiek miatt tehát csupán a panaszok és tünetek alapján az autonóm neuropathia okozta gyomor-ürülési zavar súlyossága nem becsülhető meg.¹⁸

A stabil anyagcseréhez a pancreas endokrin és exokrin állományának szoros együttműködése szükséges. Az utóbbi években igazolták, hogy 2-es típusú diabetesben, rossz anyagcsere-állapot esetén a pancreas exokrin funkciója csökkent.¹⁹ A szénhidrátanyagcsere ingadozásához és a hypoglykaemia-kockázat növekedéséhez vezethet a pancreatogen diabetesben észlelt exokrin elégtelenség is.²⁰ Pancreatogen diabeteshez az akut és krónikus pancreatitis, a pancreascarcinoma, a hasnyálmirigy-eltávolítás utáni állapot és a cisztás fibrosis vezet. Az elégtelen pancreaszim-elválasztás miatt az összetett szénhidrátok lebontása zavart szenved, és az emiatt létrejövő felszívódási zavar hypoglykaemiát okoz. Az alfa-sejtek károsodása okozta hiányzó glukagonhatás a hypoglykaemiával kapcsolatos ellenreguláció károsodását hozza létre, amihez sok esetben – leginkább alkoholistákban – hozzájárul az együttesen előforduló májérintettség miatti csökkent glukoneogenezis.²¹ A kifejezett glukózvariabilitás és a rejtett, tüneteizigényen vagy atípusos tünetekkel zajló hypoglykaemiás epizódok kimutatása a gyakori vércukor-nellenőrzés mellett a folyamatos szövetglukóz-monitorozás (continuous glucose monitoring: CGM) módszerével végezhető. A HbA_{1c} az időben átlagolva mutatja az anyagcsere-állapotot, így nem ad felvilágosítást arról, hogy az egész napos vagy napok közötti glukózingadozás milyen mértékű volt.²² A hypoglykaemiás epizódok hátterében fennálló autonóm neuropathia elsősorban a cardiovascularis funkciók tanulmányozásával vagy manőverek végzésével vizsgálható, melyek közé a szívfrekvencia-variabilitás, a baroreflex-szenzitivitás és a cardiovascularis reflexek tartoznak. A hypoglykaemia okaként szóba jövő gastroparesis gyanúja esetén a gyomor ürülésének pontos megjelölésére a nemzetközi és hazai szakirodalom egyaránt az izotópos gyomorürülésvizsgálatot tartja arany standardnak.¹⁶

Esetismertetés

Az esetismertetésben szereplő 45 éves diabeteses férfi beteg egy otthonában elszenvedett, tónusos

végtaggörcsrel kísért, eszméletvesztéssel járó rosszullét kapcsán került sürgősséggel a neurológiai klinikára. A felvételét megelőző időszakban egyre gyakrabban ismétlődtek a fenti rohamok, amelyek néhány percig tartottak. Aura vagy tenebrositas nem kísérte ezeket. Az egyértelmű központi idegrendszeri tünetek miatt epilepszia irányában kezdtek meg kivizsgálását. Korábbi anamnézisében a krónikus alkoholizmus mellett évek óta fennálló idült hasnyálmirigy-gyulladás szerepelt. Egy alkalommal pseudocystával szövődött akut pancreatitisre zajlott, ami miatt duodenummegtartásos hasnyálmirigyfejr-eszekción esett át. A heveny gyulladásához társuló diabeteses ketoacidosis kapcsán derült fény cukorbetegségére, ami miatt napi négyyszeri adagolású intenzív humáninzulin-kezelést indítottak, illetve pancreaszim-szubsztitúciót rendeltek el. A terápiás beállítás után diabetológiai és gastroenterológiai ellenőrzésen egyre ritkábban jelent meg, majd mintegy 9 évig nem járt szakorvosnál, gyógyszereit rendszeresen nem szedte. Felvételekor BMI-értéke 20,1-nek bizonyult. A funkcionális és képalkotó vizsgálatok (EEG, koponya-CT, carotis-vertebralis Doppler-ultrahang) neurológiai okok fennállását nem igazolták. Tekintettel arra, hogy a délelőttönként ismétlődően fellépő súlyos hypoglykaemiák a korábbi eszméletvesztések okaként szóba jöttek, illetve mivel további napszakokban pedig magas vércukrokat észleltek, kérték belgyógyászati klinikánkra való áthelyezését az anyagcsere stabilizálása céljából. Diabetológiai osztályunkra történő átvételekor alkalmankénti hasmenésen és az alsó végtagokra lokalizálódó disztális, szimmetrikus zsibbadás-érzésen kívül egyéb panasza nem volt. Klasszikus hypoglykaemiás tünetek nem előzték meg a kórosan alacsony vércukor miatti eszméletvesztéseit. Fizikális státusából astheniás alkata, illetve a köldöktől balra, az inzulin beadásának helyén tapintható mobilis, subcutan csomó emelendő ki. Laboratóriumi eredményeiben magas HbA_{1c} (10,2%) és éhomi vénás vércukor (33,4–11,5 mmol/l) mutatkozott emelkedett γ -GT (109 E/l) és mérsékelt fokú vashiányos anaemia mellett. Vesefunkciója kismértékben beszűkült volt (kreatinin: 130 μ mol/l, GFR: 50 ml/perc/testfelület). Vércukorprofiljában szélsőséges ingadozást tapasztaltunk, reggeli után konzekvensen visszatérő hypoglykaemiás epizódokkal. További vizsgálatok során az echo-

kardiográfia teleszisztolés mitrális prolapsust, a hasi szonográfia meszes pancreast igazolt. Gastroszkopia során ételmaradékkal fedett nagygörbület, gastroesophagealis reflux, varicositas oesophagei grade I. került leírásra. Szöveti vizsgálat boholyatrophia jeleit nem igazolta, így coeliakia kizárható volt. A diabetes microvascularis szövődményeinek irányában szemészeti vizsgálat történt, amely enyhe fokú háttér-retinopathiát igazolt.

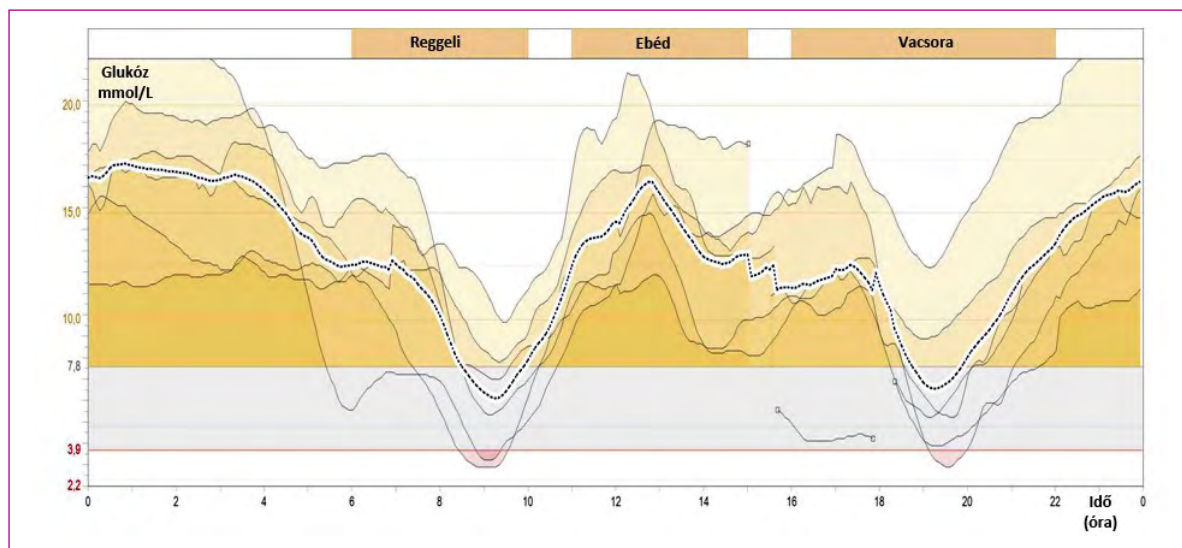
Kiegészítő vizsgálatok neuropathia irányában

A felmerülő autonóm neuropathia gyanúja miatt elvégeztük a Ewing által leírt cardiovascularis reflextesztet,²³ amelyek súlyos fokú idegrendszeri érintettséget mutattak (1. táblázat). A szenzoros neuropathia mértékét a hüvelykujjon és a hallu-

xon vizsgáltuk 3 különböző frekvenciájú elektromos inger közlésével a Neurometer diagnosztikus készülék felhasználásával. A perifériás szenzoros funkció nem bizonyult károsnak, annak ellenére, hogy az autonóm idegrendszer súlyosan érintett volt. Bár emésztőszervi panasza nem volt, de az autonóm neuropathia tesztek eredménye és a hypoglykaemiák előfordulása miatt felmerült a lassult gyomorürülés lehetősége, így izotópos gyomorürülés-vizsgálatot végeztünk. A radiofarmakon idő-aktivitás görbe alapján számított felezési ideje ($T_{1/2}$) extrém lassú gyomorürülést igazolt ($T_{1/2}$: 487,6 perc, normális tartomány: $\leq 67,6$ perc), ami magyarázatul szolgált az étkezések utáni súlyos vércukorcsökkenések kialakulására (2. táblázat). Tekintve a súlyos fokú autonóm idegrendszeri érintettséget, felmerült a hypoglykaemia-érzet

1. táblázat. Cardiovascularis reflexteszt vizsgálatok a beteg felvételekor és 6 hónappal később

Teszt	Első ellátás	Kontrollvizsgálat	Normáltartomány
Légzés alatti szívfrekvencia-változás	4/perc	1/perc	≥ 15 /perc
Valsalva-hányados	1,015	1,025	$\geq 1,21$
30/15 hányados	1,012	1,005	$\geq 1,04$
Ortosztatikus szisztolés vérnyomásesés	16 Hgmm	38 Hgmm	≤ 10 Hgmm
Diasztolés vérnyomásemelkedés handgrip alatt	7 Hgmm	1 Hgmm	≥ 16 Hgmm
Összesített score	8 pont	9 pont	≤ 2 pont



1. ábra. CGM a kezelés előtt

kórosan csökkent mértéke is, ezért feltételezhető volt, hogy olyan hypoglykaemiás epizódokra is sor került, melyek tüneteit nem vagy atípusosan érezte a beteg. A rejtett hypoglykaemiák felderítésére és a napi vércukor-ingadozás jellemzőinek detektálására folyamatos szövetiglukóz-mérést (CGM-t) alkalmaztunk. A CGM elvégzésével konzekvensen reggeli és vacsora után jelentkező, jól reprodukálható glukózcsökkenés volt igazolható, ami magyarázatot adott a reggeli utáni eszméletvesztések etiológiájára (1. ábra). A vércukoreséseket a diabetológiában jól ismert Somogyi-effektus követte, aminek következtében a glukózértékek igen magas tartományba is kerültek.

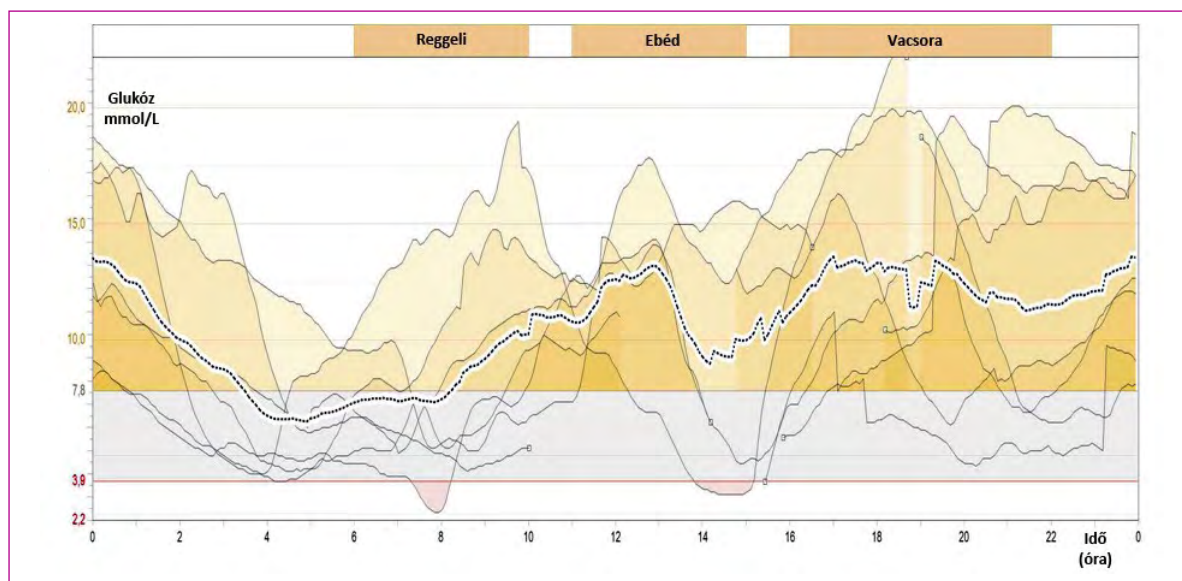
Alkalmazott kezelés, eredmények

Az igazolt autonóm neuropathia miatt parenterálisán, majd per os naponta 600 mg alfa-liponsavat alkalmaztunk, illetve a neurológián megkezdett

gabapentinterápiát folytattunk. Az inzulinadagolás helyéről, technikájáról a beteget kiképeztük. A korábbi, négyzeri adagolású humáninzulin-kezelése során reggeli előtt 12 E, ebéd előtt 12 E, vacsora előtt 12 E humán reguláris inzulint adagolt, lefekvéskor pedig 14 E NPH-inzulint injekált. A reggeli és esti postprandialis hypoglykaemia-kockázat miatt napi háromszori preprandialis, kis dózisú, ultragyors hatású inzulinanalógra (inzulin aspart) és napi kétszeri adagolású bázisinzulin-analógra (detemir) változtattuk kezelését. Napi inzulinadagja a felvételihez képest jóval kisebbnek bizonyult hazabocsátásakor (inzulin aspart reggeli előtt 6 E, ebéd előtt 6 E, vacsora előtt 8 E, inzulin detemir reggeli előtt 4 E, vacsora előtt 6 E volt). A reggeli előtti ultragyors inzulinból idővel egyre kisebb adag volt csak szükséges, a délelőtti vércukoremelkedést pedig a reggel adagolt bázisinzulin-analóg dózisának feltitrálása mérsékelte. A lassult gyomorürülés miatt napi 3×10 mg vénás metoclopramid adását kezdtük meg. A korábban

2. táblázat. A gyomorürülés izotópos vizsgálata a beteg felvételekor és 6 hónappal később

Paraméter	Első vizsgálat	Kontrollvizsgálat	Normáltartomány
$T_{1/2}$ (perc)	487,6	245,8	≤67,6



2. ábra. CGM a kezelés után 6 hónappal

a beteg által elhagyott pancreasenzim-szubsztitúciót folytattuk, napi $4 \times 25\,000$ E pankreatint rendeltünk.

A beteg étrendjében rostszegény, naponta 6 alkalommal, egy-egy alkalommal kis mennyiségű ételt fogyasztott. A terápia eredményeként a hypoglykaemiák teljesen megszűntek, az anyagcsere stabilabbá vált. A beteg panasz- és tünetmentesen távozott osztályunkról. Utánkövetése során arról számolt be, hogy egyetlen hypoglykaemiás rosszullétre vagy eszméletvesztésre sem került sor, és életminőségének jelentős javulását említette. Otthon mért vércukorértékei között többségében a céltartományon belüli számadatok szerepeltek. A 6 hónapos kontrollvizsgálat idejében a $T_{1/2}$ megfelelő volt, tehát mintegy kétszer olyan gyorsan ürült a beteg gyomra a terápiának köszönhetően, mint az első felvétel idején, de még mindig a kóros tartományban maradt (2. táblázat). Az autonóm neuropathia a kontrollvizsgálat idején még nem mutatott mérhető javulást a korábbiakhoz képest. A 6 hónapos kontroll során mért HbA_{1c} nem változott a kiindulási értékhez képest, és a kontroll-CGM-vizsgálat ingadozó vércukorértékeket igazolt ugyan, de a szélsőséges kilengések megszűntek és a postprandialis hypoglykaemia-hajlam is csökkent (2. ábra).

Megbeszélés

Az esetismertetésben szereplő beteg a konvulzív rosszullétei miatt sürgősséggel neurológiára került, mert tünetei nem feleltek meg a hypoglykaemia klasszikus klinikai képének. Nem voltak egyáltalán bevezető tünetek, és a hypoglykaemia-érzet neuropathia miatti kiesése, valamint az ellenregulációs védelmi mechanizmus elégtelensége miatt a hypoglykaemia első jele az eszméletvesztés volt. A társuló alkoholizmus okozta májérzékenység miatt a máj glukóztermelő kapacitása is zavart szenvedett, ami szintén a súlyos hypoglykaemia kialakulásának kedvezett. A C-peptid-szint, valamint a variabilitás közötti inverz korreláció ismeretében feltételezhető, hogy az exokrin állomány károsodása a beteg esetében a béta-sejteket is elérte, csökkentve az endogén inzulinszekréciót és fokozva ezzel a vércukor instabilitását. A cardiovascularis reflexesztek igazolták a súlyos autonóm

neuropathia jelenlétét, a beteg esetében az összeített autonóm score 8 volt, amely megközelíti a legsúlyosabb autonóm neuropathiát jelző 10-es értéket. Az egyes reflexesztek mind a paraszimpatikus, mind a szimpatikus funkció romlását tükrözték, mivel mind az öt teszt kóros értékű volt. Ennek egyik magyarázata a diabetes és a rendszeres alkoholfogyasztás idegrendszert károsító, egymást erősítő hatása lehet. Irodalmi adatok szerint az autonóm neuropathia és a külső segítséget igénylő, súlyos hypoglykaemiák kapcsolatának értékelése során egyetlen autonóm paraméter kóros volta nem vezet a súlyos hypoglykaemiák számának emelkedéséhez, de két teszt kórossága esetén a súlyos hypoglykaemiák előfordulásának kockázata 1,7-szeresre emelkedik.²⁴ Az eset érdekessége, hogy a perifériás szenzoros funkció a felső és az alsó végtagokon nem mutatkozott kórosnak. Irodalmi adatok megerősítik, hogy egyes esetekben a különböző neuronrendszerek neuropathiás érintettsége – a közös etiológiai tényezők érvényesülése ellenére – nem mutat feltétlenül párhuzamosságot.²⁵ Súlyos autonóm neuropathia esetén a gyomorürülés lassulása ismert, ami kifejezettebb a paraszimpatikus károsodás fennállásakor.²⁶ Betegünk esetében az izotóppal jelzett tesztreggeli gyomorból történő kiürülése extrém hosszúnak bizonyult, mintegy 7-szer hosszabb volt az anyagcsere-egészséges kontrollcsoporténál. A betegnek semmilyen emésztőszervi panasza sem volt az extrém lassú gyomorürülés ellenére sem, ami arra utal, hogy halmozottan hypoglykaemiás betegben panaszmentesen is igazolhatunk lassult gyomorürülést.²⁷ A szövetiglukóz-monitorozás a felvételt követően egyértelművé tette a naponta ismétlődő, konzekvens reggeli és esti postprandialis hypoglykaemia-hajlamot, amely reggeli után volt kifejezettebb. A beteg konvulzív rosszullétei is általában koradélelőtt voltak felvétele előtt. A reggeli hypoglykaemiákat késő délelőtti-déli hyperglykaemia követte a Somogyi-jelenség részeként. A beteg felvételekor reggel, délben és este evés előtt gyors hatású humán inzulint és lefekvés előtt intermedier NPH-inzulint adagolt. A reggeli és esti gyors hatású inzulinok beadása után a reggelik és vacsorák maradéktalan elfogyasztása ellenére is hypoglykaemia lépett fel a gastroparesis miatt késve bekövetkező glukózfelszívódás miatt. A felszívódási viszonyokat tovább rontotta az anamnézis

és a pancreas morfológiai képe által igazolt kezeletlen krónikus pancreatitis miatti maldigeszcio. A beteg együttműködése betegségét illetően felvétele előtt alacsony volt, évekig nem járt ellenőrzésre, a pancreasenzim-szubsztitúciót nem alkalmazta, ami az ismétlődő hypoglykaemiák miatti kognitív diszfunkció részjelensége is lehetett. Terápiaváltoztatása során a gyors hatású inzulin dózisait csökkentettük, s emellett napi kétszeri bázishatású inzulinanalógot vezettünk be, melyek adagját fokozatosan feltitráltuk. A több bázis-, kevesebb bólushatás a lassú vércukor-emelkedéseket eredményesen befolyásolta, míg a hypoglykaemiákat megelőzte. Pancreasenzim-szubsztitúció bevezetésével a vékonybélben történő egyenletes szénhidrátbontást és felszívódást biztosítottuk. Diétaként a rost- és balasztmentesség figyelembevétele mellett napi egyenletes elosztású, kis mennyiségű étkezést javasoltunk, ez gyomorürülési zavar esetén előnyös hatású. A neuropathia oki kezelésére törekedve az antioxidáns hatású és az autonóm neuropathia esetén is igazolt effektivitású²⁸ alfa-liponsav parenterális majd per os adására került sor. Parenterálisan majd per os napi 3×10 mg metoclopramidot adagoltunk, mely rövid távon fokozza a gyomor kontraktilitását, javítja a pylorus relaxációját és hányingerellenes hatású. A fenti terápiák mellett súlyos hypoglykaemia 6 hónap alatt egyszer sem fordult elő, s a fél éves kontroll idejére a gyomorürülés lassultsága a felére csökkent. A kontroll-CGM-görbe szerint a beteg napi cukorprofiljai messze vannak a normoglykaemiától, de a konzekvens hypoglykaemia-hajlam megszűnt, és a beteg diabetesét jellemző paramétereket, valamint a személyes körülményeit figyelembe véve az elért anyagsereállapot-változás eredményesnek tekinthető. A beteg többször hangsúlyozta életminőségének jelentős javulását. Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a visszatérő konvulzív rosszullétek és eszméletvesztések háttérében diabeteses betegekben súlyos hypoglykaemia is állhat, akár a klasszikus beharangozó tünetek hiánya esetén is. Az autonóm reflexeszt elvégzése, a folyamatos glukózmonitorozás és a gyomorürülés vizsgálata szükséges lehet az ingadozó vércukorértékek okának felderítésére. Az anyagserehelyzethez adaptált inzulinkezelés, a pancreasenzimek szubsztitúciója, a neuropathia oki kezelése, prokinetikum időszakos adása elősegítheti az anyagsere stabi-

lizálását és az életminőség javulását komplex okból bekövetkező glukózvariabilitás és hypoglykaemia esetén pancreatogen diabetesben.

Irodalom

1. Bibok Gy, Hosszúfalusi N: A glükémiás variabilitás fogalma és jelentősége a mindennapi gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 101-113.
2. Saisho Y: Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes. *J Clin Med* 2014; 3: 923-943. doi:10.3390/jcm3030923
3. Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, Ikegami H, Yamamoto Y, Kumahara Y, et al.: Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic β -cells and stability of diabetic control. *Diabetes* 1988; 37: 81-88. doi:10.2337/diab.37.1.81
4. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G: Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 288-298. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x
5. Mugge M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, et al.: Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 45-50. doi:10.2337/diacare.23.1.45
6. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al.: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-1687. doi:10.1001/jama.295.14.1681
7. Kim MK, Jung HS, Kwak SH, Cho YM, Park KS, Kim SY: 1,5-Anhydro-d-glucitol could reflect hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy. *Endocrinol Metab* 2016; 31: 284-291. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.284
8. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL: Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-2012. doi:10.1056/NEJMs1103053
9. Zaccardi F, Davies MJ, Dhalwani NN, Webb DR, Housley G, Shaw D, et al.: Trends in hospital admissions for hypoglycaemia in England: a retrospective, observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 677-685. doi:10.1016/S2213-8587(16)30091-2
10. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-1394. doi:10.2337/dc09-2082
11. Lengyel Cs: A hypoglykaemia jelentősége diabetes mellitusban – főként a cardiovascularis következmények. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 249-258.
12. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS: Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 26 October 2016. doi:10.1093/gerona/glw217
13. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al.: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653. doi:10.1002/dmrr.1239
14. Ferencz V, Istenes I, Jermendy Gy, Kempler P, Kerényi Zs, Körei AE, et al.: Az autonóm neuropathia (AN) egyéb klinikai manifesztációi (in: Kempler P, Várkonyi T /szerk/: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2012.) pp. 151-198.
15. Tesfaye N, Seaquist ER: Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 12-28. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x
16. Kempler P, Amarengo G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al.: Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 665-677. doi:10.1002/dmrr.1223
17. Horváth V, Izbéki F, Lengyel Cs, Kempler P, Várkonyi T: Diabetic gastroparesis: Functional/morphologic background, diagnosis and treatment options. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 527. doi:10.1007/s11892-014-0527-8
18. Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi T, Lengyel Cs, Izbéki F, Lonovics J, et al.: Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1295-300. doi:10.1055/s-2004-813618
19. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel Cs, Takács T, Zsóri G, et al.: Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology* 2014; 14: 356-360. doi:10.1016/j.pan.2014.07.004
20. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G: Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 595649. doi:10.1155/2015/595649
21. Makuc J: Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 25: 311-315. doi:10.2147/DMSO.S99701
22. DeVries JH: Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes* 2013; 62: 1405-1408. doi:10.2337/db12-1610
23. Jermendy Gy, Kempler P, Keresztes K, Kollai M, Tislér A: Cardiovascularis autonóm neuropathia klinikai képe, diagnosztikája (in: Kempler P, Várkonyi T /eds./: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2012.) pp. 69-121.
24. Stephenson JM, Kempler P, Cavallo Perin P, Fuller JH: Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1372-1376. doi:10.1007/s001250050585
25. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al.: Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620-628. doi:10.1002/dmrr.1226
26. Várkonyi T, Lengyel Cs, Takács R, Légrády P, Madácsy L, Lázár M, et al.: Manifestations of diabetic polyneuropathy in the digestive tract and the central nervous system. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10(Suppl. 2.): 44-50.
27. Kempler P, Várkonyi T, Körei A, Horváth V: Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia* 2016; 59: 401-403. doi:10.1007/s00125-015-3826-y
28. Papanas N, Ziegler D: Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2721-2731. doi:10.1517/14656566.2014.972935

Közlésre érkezett: 2016. november 30.

Közlésre elfogadva: 2017. február 16.

A szerző levelezési címe:

Dr. Nyíraty Szabolcs

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati
Klinika

6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.

E-mail: drnyiraty@gmail.com