

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged,¹ Szegedi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged,² Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest³

Inzulinpumpa-kezelést igénylő, kedvezőtlen anyagcsere-állapotú 1-es típusú diabeteses betegek autonóm idegrendszeri funkciójának jellemzői

Magony Sándor dr.,⁽¹⁾ Nyiraty Szabolcs dr.,⁽¹⁾ Fehértemplomi Katalin dr.,⁽¹⁾
Tóth Bettina dr.,⁽¹⁾ Pesei Fruzsina dr.,⁽¹⁾ Orosz Andrea dr.,⁽²⁾
Lengyel Csaba dr.,⁽¹⁾ Kempler Péter dr.,⁽³⁾ Várkonyi Tamás dr.⁽¹⁾

Összefoglalás

Bevezetés: A szénhidrát-anyagcsere súlyos instabilitása csökken inzulinpumpa bevezetése után 1-es típusú diabetesben. A glükózyanyagcsere zavara autonóm neuropathiát okozhat, azonban az autonóm károsodás is felelős lehet az anyagcsere romlásáért. Felmerül a kérdés, hogy milyen mértékű az autonóm idegrendszer érintettsége a pumpakezelés indikációjának megfelelő rossz anyagcsere mellett, továbbá a neuropathia javulása akár rövid időn belül bekövetkezik-e a pumpakezelés megkezdése után. **Célkitűzés:** Vizsgálataink célja a kardiovaszkuláris autonóm funkció jellemzése volt pumpakezelés megkezdésekor, majd a kezelés bevezetése után 2 hónappal. **Betegek, módszerek:** Vizsgálatainkba 1-es típusú diabeteses beteget vontunk be (38 beteg, 23 nő, 15 férfi, életkor: $29,5 \pm 1,3$ év, betegségstartam: $13,8 \pm 1,5$ év; BMI: $23,2 \pm 0,6$; átlag \pm SE). A kontrollcsoportba 10 nem diabeteses személy került (életkor: $27,8 \pm 2$ év). Az autonóm neuropathia (AN) vizsgálatát az inzulinpumpa felhelyezése előtt és azt követően 2 hónappal kardiovaszkuláris reflexteszt (CRT) segítségével végeztük el. **Eredmények:** A betegcsoportban a legérzékenyebb paraszimpatikus teszt, a belégzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás az egészséges kontrollhoz képest szignifikánsan károsnak bizonyult a kezelés kezdetén (belégzés: $32,6 \pm 3,8$ vs. $18,6 \pm 1,5$ ütés/min., $p < 0,001$). A paraszimpatikus károsodás mértéke annál kifejezettebb volt, minél hosszabb volt a bólus-bázis inzulinkezelés időtartama az inzulinpumpa felhelyezése előtt a betegekben (AN score-tartam: $r = 0,51$, $p < 0,05$; belégzés-tartam: $r = -0,63$, $p < 0,001$). A két hónapos pumpakezelés mellett az AN összesített súlyossága csökkent (AN score: $2,2 \pm 0,2$ vs. $1,5 \pm 0,2$, $p < 0,05$), a belégzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás pedig szignifikánsan javult (belégzés: $18,6 \pm 2,1$ vs. $22,4 \pm 2$ ütés/min., $p < 0,05$). Az átlagos HbA_{1c} a két hónapos kezelés alatt 0,7%-ot csökkent ($8,7 \pm 0,2\%$ vs. $8,0 \pm 0,3\%$, $p = 0,125$). **Következtetés:** A pumpakezelés megkezdésekor a fiatal 1-es típusú diabeteses betegekben a paraszimpatikus idegrendszeri diszfunkció dominált, ami már két hónapos pumpakezelés mellett javulást mutatott. Az idegrendszeri érintettség súlyossága szoros összefüggést mutatott a pumpakezelést megelőző bólus-bázis inzulinkezelés időtartamával. Adataink 1-es típusú diabetes mellitusban megerősítik azt a megfigyelést, hogy kóros szénhidrát-anyagcsere esetén a paraszimpatikus idegrendszer károsodik elsőként, ami eredményeink szerint a pumpakezelés elkezdését követően már rövid időn belül is javulhat.

■ **Kulcsszavak:** 1-es típusú diabetes, inzulinpumpa-kezelés, autonóm neuropathia

Közlésre érkezett: 2020. október 12. • Közlésre elfogadva: 2020. november 30.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Magony Sándor

SZTE, Belgyógyászati Klinika

6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail: magony.sandor@med.u-szeged.hu

Characteristics of autonomic neuronal function of type 1 diabetic patients with poor glycemic control at the initiation of insulin pump treatment

Summary: Introduction: Insulin pump treatment is introduced due to the severe instability of glycemic control in type 1 diabetes (DM). Unstable glucose metabolism leads to the development and progression of autonomic neuropathy (AN) in these patients, while AN may improve even within a short period of better glycemic control. Objectives: The aim of our study was to describe the characteristics of the cardiovascular autonomic function at initiation of insulin pump treatment and 2 months later. Methods: 38 type 1 DM patients were involved (23 women, 15 men, age: 29.5 ± 1.3 years, duration of DM: 13.8 ± 1.5 years; BMI: 23.2 ± 0.6 ; mean \pm SE). 10 non diabetic subjects were enrolled as a control group (age: 27.8 ± 2 years). Autonomic neuropathy (AN) was assessed at the first application of insulin pump and 2 months later by cardiovascular reflex tests (CRT). Results: The most sensitive parasympathetic test, the heart rate response to breathing was significantly impaired in type 1 DM patients compared to healthy controls (breathing: 32.6 ± 3.8 vs. 18.6 ± 1.5 beats/min, $p < 0.001$). Longer duration of bolus-basal insulin treatment correlated with more severe parasympathetic dysfunction (AN score-duration: $r = 0.51$, $p < 0.05$; breathing-duration: $r = -0.63$, $p < 0.001$). The overall severity of AN reduced (AN score: 2.2 ± 0.2 vs. 1.5 ± 0.2 , $p < 0.05$) and the heart rate response to breathing significantly improved two months after the initiation of insulin pump treatment (breathing: 18.6 ± 2.1 vs. 22.4 ± 2 beats/min, $p < 0.05$). The mean HbA_{1c} decreased by 0.7% during the two-month treatment period ($8.7 \pm 0.2\%$ vs. $8.0 \pm 0.3\%$, $p = 0.125$). Conclusion: Moderate to severe autonomic neuropathy was found in type 1 diabetic patients at the initiation of insulin pump treatment which improved after two months of treatment. The severity of the parasympathetic involvement strictly correlated with the duration of the bolus-basal insulin treatment. Our data confirm the theory that in type 1 diabetes the parasympathetic function is impaired earlier during the progression of the metabolic disease and might improve after a short-term insulin pump treatment.

■ **Key words:** type 1 diabetes, insulin pump treatment, autonomic neuropathy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°5) 289–296. 2020. december

DOI: 10.24121/dh.2020.21

Az autonóm neuropathia a mortalitás önálló rizikófaktora 1-es típusú diabetesben, aminek oka többek között a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása, a kardiovaszkuláris adaptáció zavara, a diastolés diszfunkció létrejötte, valamint a fokozott aritmiakészség lehet, amelyek a hirtelen szívhalál vagy légzésleállás kialakulásának fontos etiológiai tényezői.¹ Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy minden terápiás lehetőséget igénybe kell vennünk ahhoz, hogy megelőzzük a szív-érrendszer állapotát döntően meghatározó autonóm neuropathia kialakulását vagy progresszióját, biztosítva ezzel a korai mortalitás csökkentését. 1-es típusú diabetesben ennek leghatékonyabb eszköze minden kétséget kizáróan a minél inkább hatékony anyagcsere-beállítás, aminek elérése után várható, hogy a neuropathia kisebb kockázattal fejt ki hátrányos hatását. Nem ismert, hogy az anyagcsere-optimalizálás milyen időtartamon belül fejt ki előnyös hatását az autonóm idegrendszer működésére, jóllehet a betegellátásban segítséget jelentene számunkra, hogy betegünk szövődmenystátuszát pontosabban tudjuk megítélni. A hosszú távú glykaemiás kontroll

és a neuropathia gyakorisága közötti összefüggésre számos korábbi vizsgálat rávilágított már. E kérdés egyik úttörője, Pirart több mint 40 éve, 1977-ben közölte megfigyeléseit, amelyek során 25 éven keresztül követett mintegy 4400 cukorbetegét, dokumentálva a rendszeres ellenőrzések során talált éhomi és posztprandiális vércukorértékeket, a glucosuria mértékét, valamint az ezen idő alatt megfigyelt ketoacidosisos epizódokat és a betegek panaszait. Eredményei igazolták, hogy a retinopathia, a nephropathia és a neuropathia kialakulásának gyakorisága nem (csak) a diabetes tartamától, hanem az anyagcsere-beállítás minőségétől is függ.² A DCCT-EDIC követéses vizsgálat eredményei igazolták a korai intenzív kezelés hosszú távú jótékony hatását a neuropathia incidenciájára és progressziójára. A mintegy 20 éves követés során azt találták, hogy a szívfrekvencia variabilitása, amelyet az EKG R-R hullámainak elemzése révén rögzítettek, kisebb mértékű paraszimpatikus károsodást igazolt az intenzív inzulinkezelésben korán részesülő betegekben 1-es típusú diabetesben. A felhasznált metódika a legkorábban jelzi a paraszimpatikus funkció esetleges romlását.^{3,4} Az EURODIAB-IDDM

mérőföldkő fontosságú vizsgálat az autonóm neuropathia számos rizikófaktorát igazolta 1-es típusú diabetesben, amelyek közé a hosszú távú glykaemiás kontroll és a diabetestartam is tartozik.⁵ A UKPDS pedig 2-es típusú diabetesben tette egyértelművé, hogy az intenzív anyagserekezelés mellett a neuropathiás szövődmények relatív kockázata (biothesiometerrel mérve) csökkent a megfigyelés 9., illetve 15. évére.⁶ Néhány vizsgálati adat, jóval kisebb betegszámú tanulmányokban, mint az előbbieken említett vizsgálatokban, amellett szól, hogy már rövid távú glükózzintváltozás is befolyásolhatja az idegrendszeri funkciókat. 8 hónappal a subcutan pumpakezelés megkezdése után a konzervatív inzulinkezelésben részesülőkhöz képest a perifériás idegvezetési eredmények már javulást mutattak.⁷ 4 héttel az intenzív inzulinkezelés megkezdését követően az idegvezetési paraméterek és az axonális szintű ingerületvezetés javulását találták japán cukorbetegben.⁸ 20 napos konzekvensen fenntartott normoglykaemia mellett 2-es típusú diabetesben a vibrációérzet kétféle metodikával vizsgálva is javulást mutatott az alsó és a felső végtagokon.⁹ Experimentális körülmények között clamp vizsgálatban létrehozott 2 órás hyperglykaemia alatt az EKG-t monitorizálva a QT idő aktuális növekedését észlelték 2-es típusú diabeteses betegekben, amihez az autonóm idegrendszer instabilitását tükröző fokozott szimpatikus aktivitást is rögzítettek.¹⁰ Egészséges személyekben is megfigyelték a 2 órás, átmeneti 15 mmol/l-es vércukorérték kamrai repolarizációt rontó és katecholaminszintet emelő hatását.¹¹ Egészséges emberekben 150 percen keresztül létrehozott arteficiális hyperglykaemia esetén a nyugalmi szívfrekvencia fokozódását és a felállásra bekövetkező szívfrekvencia-válasz kórossá válását igazolták, ami a magas vércukorszint paraszimpatikus rendszerre kifejtett akut hatását igazolja.¹² Egészséges személyekben a pancreas-polipeptid bazális és stimulált szekréciója egyaránt csökkent kísérletes körülmények közötti hyperglykaemia esetén, ami szintén a vagális cholinerg működés romlását jelzi akkor, ha a vércukor aktuálisan magas.¹³ Az irodalmi adatok egyértelműen arra utalnak, hogy a tartósan ideális anyagsere hosszú távon előnyös lehet az autonóm neuropathia prevenciójában és a progresszió csökkentésében. A rövid távú, pár napos-hetes normoglykaemia, illetve a hyperglykaemia idegrendszerre kifejtett aktuális hatásáról szóló

adatok felvetik a kérdést, hogy az anyagsere-stabilizálás mennyi idő eltelte után hoz eredményt ebből a szempontból. 1-es típusú diabetesben a legintenzívebb kezelés és az optimalizálás leghatékonyabb formája a subcutan pumpakezelés bevezetése. A fentiek ismeretében elvégeztünk egy vizsgálatot, amelyben az inzulinpumpa-kezelés előtt, majd azt követően rövid időn belül megvizsgáltuk a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer funkcióját fiatal, 1-es típusú diabeteses betegekben. Vizsgálatunk célja annak felderítése volt, hogy pumpafelhelyezés kezdetén melyek a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri működés jellemzői, és ezek hogyan változnak 2 hónapos pumpakezelést követően. Mindezek mellett összefüggést kerestünk a diabetes jellemző paraméterek és az autonóm idegrendszer funkciója között.

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkban 38 (23 nő és 15 férfi) 1-es típusú diabeteses beteg és 10 egészséges kontrollszemély (6 nő és 4 férfi) vett részt. A betegek a vizsgálatok elvégzésekor átlagban fiatal felnőtt korúak voltak ($29,5 \pm 1,3$ év, átlag \pm SE), betegségük gyermek- vagy pubertáskorban kezdődött (diabetestartam: $13,8 \pm 1,5$ év), valamennyi beteg a diagnózist követően rögtön inzulinkezelésben részesült. Testtömegindexük szerint a normális tartományba tartoztak, a BMI-értékük $23,2 \pm 0,6$ volt. Az első autonóm idegrendszeri vizsgálatra minden beteg esetében akkor került sor, amikor megkezdődött inzulinpumpa-kezelésük. Vércukor-ingadozásuk jelentős volt, gyakran haladta meg a napi 10 mmol/l-t a változás mértéke (24/38 beteg), illetve a HbA_{1c} -értékük minden beteg esetében magasabb volt, mint 8% (38/38 beteg), a vizsgálat kezdetekor az átlagos HbA_{1c} $8,7\% \pm 0,2$ volt a betegcsoportban. 6 beteg esetében a szövődmények gyors progresszióját észleltük, 2 nőbeteg esetében a pumpakezelés fentiekén túli indikációja mellett fertilitási igény is volt. A diabeteshez társuló szövődmények előfordulási gyakorisága a vizsgálatba bevont betegek körében: retinopathia 16, nephropathia 10, igazolt diabeteses neuropathia 10 beteg esetében állt fenn. Az anamnézis szerint 1-1 betegnek volt korábban myocardialis infarctusa, illetve agyi éreredetű eseménye. Az autonóm funkciót felmérő második vizsgálat 2 hónappal a pumpa

felhelyezése után történt. A betegeknek mind a két vizsgálat alkalmával történt HbA_{1c}-meghatározás.

A kontrollcsoport tagjai a leíró paraméterek vonatkozásában nem különböztek szignifikánsan a betegcsoporttól. Az átlagéletkor $27,8 \pm 2$ év, a BMI-érték pedig $24,1 \pm 0,4$ volt.

A vizsgálatokhoz használt módszerek

Az autonóm neuropathia jelenlétét és súlyosságát a Ewing és munkatársai által leírt 4 standard kardiovaszkuláris reflextesztet jellemeztük.¹⁴

Az általunk alkalmazott reflexteszteket, valamint azok normális és kóros értékeit az 1. táblázat foglalja össze.

A szívfrekvencia-változást vizsgáló tesztek

1. Mély légzést kísérő szívfrekvencia-változások: Fiziológiásan a szívfrekvenciának a légzéssel szinkron változásai figyelhetők meg, amit légzési aritmiaként ismerünk. Belégzés során nő, kilégzés alatt csökken a szívfrekvencia. Diabetesben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén ez a légzésre bekövetkező szívfrekvencia-variabilitás csökken, vagy meg is szűnik. A szívfrekvencia maximális változása egészséges egyénekben akkor figyelhető meg, ha a légzési periódus (be- és kilégzés együttvéve) 6/perc körül van. Vizsgálata: A vizsgált személy fekvő helyzetben 6/perc légzési frekvenciával mély be- és kilégzést végez 30 másodpercig (5-5 másodpercig tartó be- és kilégzés), miközben folyamatos EKG-vizsgálat készül. Ezáltal meghatározhatjuk a belégzés alatti legrövidebb, valamint

a kilégzés alatti leghosszabb RR távolság közötti különbséget. A 15/perc feletti frekvencia-különbség normálisnak, a 11–14/perc közötti határesetnek, a 10/perc alatti pedig kórosnak számít.

2. A Valsalva-manővert kísérő szívfrekvencia-változások: A Valsalva-manőver zárt epiglottis melletti erőltetett kilégzés, amely közben a hasúri és mellüregi nyomás emelkedik, és ez a vagus által közvetített paraszimpatikus funkción keresztül hat a szív működésére. Fiziológiás esetben a manőver végzése közben a vérnyomás csökken, a szívfrekvencia pedig nő. Közvetlenül a manőver után teljesen ellentétes állapot, vérnyomás-emelkedés figyelhető meg – ami eléri, majd meghaladja a manőver előtti értéket –, miközben a szívfrekvencia csökken a vagális baroreflex miatt. Vizsgálata: A vizsgált személynek 40 Hgmm-es nyomást tartva 15 másodpercig kell fújnia egy klasszikus vérnyomásmérővel összekötött gumicsőbe. A manőver alatt folyamatosan, majd utána 1 percen keresztül EKG-felvétel készül. Az erőltetett kilégzést követő leghosszabb és a manőver alatti lerövidebb RR távolság hányadosa adja a Valsalva-hányadost. Normálértéknek az 1,21 vagy nagyobb, határértéknek az 1,20–1,11 közötti, míg kórosnak az 1,10 alatti érték tekinthető.
3. Felállás után bekövetkező szívfrekvencia-változások (30:15 hányados): Egészséges egyénekben fekvésből történő felállást követően a szívfrekvencia átmenetileg nő, majd ezután csökkenni kezd. A maximális szívfrekvencia a felállást követő 15. szívverésnél, a legalacsonyabb pedig a 30. környékén észlelhető.

1. táblázat. A kardiovaszkuláris reflextesztek normális értékei Ewing és munkatársai nyomán (forrás: Kempler Péter, Várkonyi Tamás: Neuropathiák a klinikai gyakorlatban, 98. o. ISBN 978-615-50052-2-0)

Módszer	Mért érték	Normális érték	Határérték	Káros érték
Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek				
Mély be- és kilégzés	Beat-to-beat variáció (ütés/perc)	≥ 15	11–14	≤ 10
Valsalva-manőver	Valsalva-hányados	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$
Felállás	30:15 hányados	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,00$
Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek				
Felállás	Systolés vérnyomáscsökkenés (Hgmm)	< 10	11–29	≥ 30
Handgrip teszt	Diastolés vérnyomáscsökkenés (Hgmm)	> 16	11–15	≤ 10

Vizsgálata: A vizsgált személy 5 percig nyugalomban fekszik, majd feláll úgy, hogy a karjait a teste mellett lazán lógatva tartja. Ezt a testhelyzetet 1 percig tartja, miközben folyamatosan EKG-felvétel készül a fekvéstől kezdődően, amelyből meghatározzuk a felkeléstől számított 15. szívverés körüli legrövidebb RR távolság (maximális frekvencia-növekedés) és a 30. ütés körüli leghosszabb RR távolság (maximális frekvencia-csökkenés) hányadosát. Normálérték az 1,04 vagy nagyobb hányados, határérték az 1,01–1,03 közötti, míg kóros az 1,00 alatti érték.

Vérnyomásváltozást vizsgáló teszt

Felállást követő systolés vérnyomáscsökkenés: Normál körülmények között a felállást követően különböző reflexmechanizmusok lépnek működésbe a gravitáció következtében az alsó végtagokba kerülő vérnek a test felsőbb részeibe pumpálása érdekében. A szívfrekvencia növekedésén kívül a vérnyomás is hirtelen, rövid ideig nő, majd gyorsan csökkenni kezd. Az autonóm neuropathia következtében a splanchnikus erek vasoconstrictiója elmarad, aminek következményeként felállás után hirtelen vérnyomásesés, orthostaticus hypotonia alakul ki, ami akár ájulást is okozhat.

Vizsgálata: A vizsgált személy 10 percig nyugalomban fekszik, majd ezt követően feláll. A felállást követő 1., 5. és 10. percen vérnyomásmérés történik. Normális, nem károsodott autonóm funkciót jelez, ha a systolés vérnyomásérték kevesebb mint 10 Hgmm-rel csökken a felállás után. Ha a vérnyomásesés 10 Hgmm és 30 Hgmm közötti, az határértéknek számít, ha a vérnyomásesés meghaladja a 30 Hgmm-t, akkor a teszt kóros, és az a szimpatikus beidegzés súlyos zavarára utal.

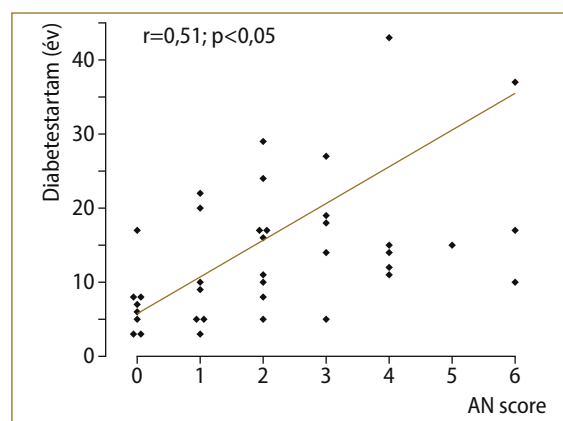
Autonóm score

Az egyes kardiovaszkuláris reflextesztek után kapott értékeket összesítettük, és 0-tól 8-ig terjedő skálával jellemeztük az autonóm neuropathia súlyosságát, amit autonóm score-ként fejeztünk ki. Az egyes tesztek esetében a normális tartományba eső érték 0 pont, a határérték tartományba eső 1 pont, míg a kóros tartományba eső 2 pontot jelent. Az 4 reflexteszt alapján összesen 0–1 pont

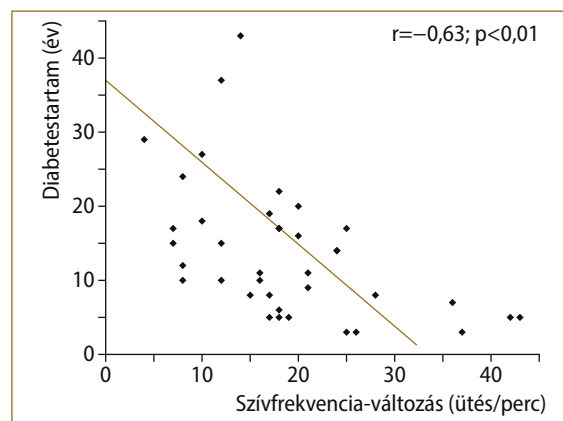
felel meg a szövődménymentes kategóriának. 2–3 pont esetén már az autonóm neuropathia enyhe jelei mutatkoznak. A kifejezett, nem súlyos neuropathia 4–6 pont közötti, a súlyos neuropathia pedig 7 pont feletti értékkel jellemezhető.

Eredmények

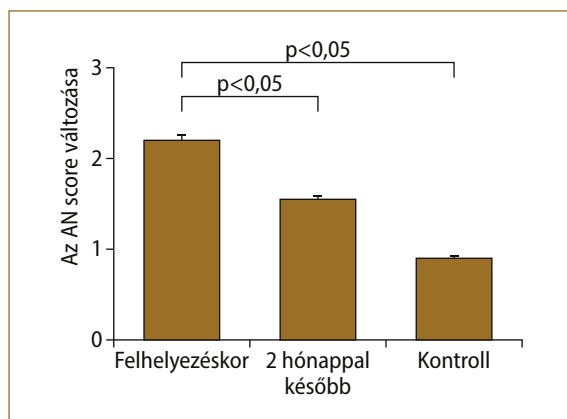
Az 1-es típusú diabetes tartama a pumpafelhelyezés idejéig erős pozitív, szignifikáns korrelációt



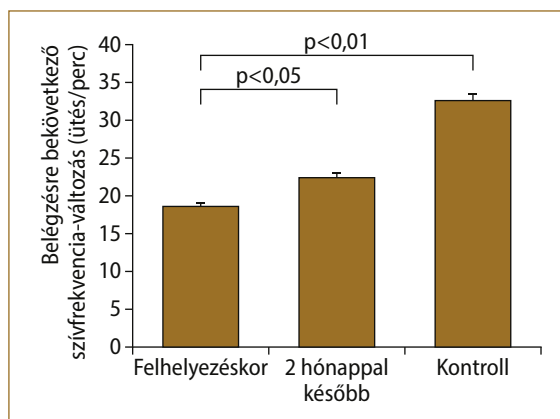
1. ábra. Összefüggés a diabetestartam és az autonóm neuropathia (AN) score között 1-es típusú diabeteses betegekben inzulinpumpa felhelyezésekor



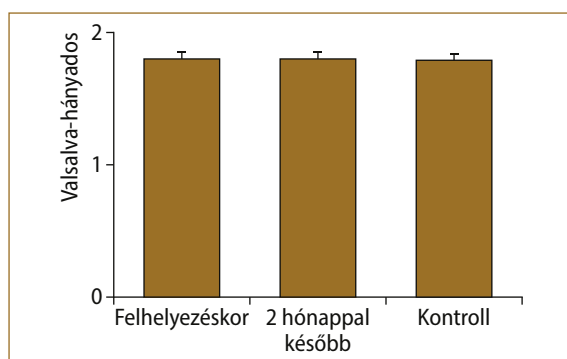
2. ábra. Összefüggés a diabetestartam és a légzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás között 1-es típusú diabeteses betegekben inzulinpumpa felhelyezésekor



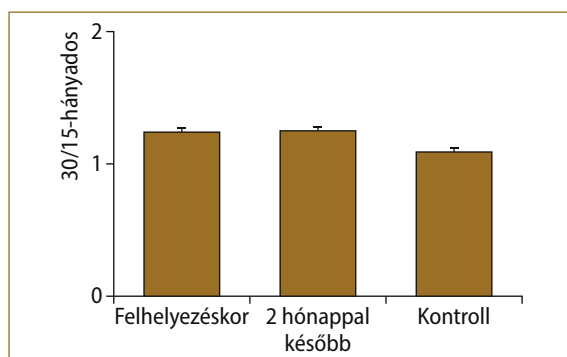
3. ábra. Az autonóm neuropathia (AN) score változása a diabeteses betegekben és a kontrollcsoport értéke



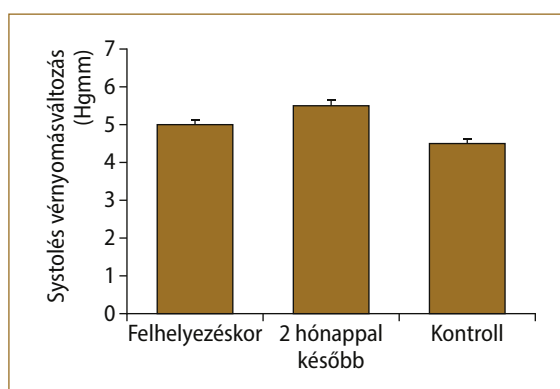
4. ábra. A belégzésre létrejövő szívfrekvencia-válasz változása inzulinpompával kezelt diabeteses betegekben és a kontrollcsoport értéke



5. ábra. A Valsalva-hányados változása inzulinpompával kezelt diabeteses betegekben és a kontrollcsoport értéke



6. ábra. A 30/15 hányados változása inzulinpompával kezelt diabeteses betegekben és a kontrollcsoport értéke



7. ábra. A felállásra bekövetkező systolés vérnyomásváltozás inzulinpompával kezelt diabeteses betegekben és a kontrollcsoport értéke

mutatott az AN összesített súlyosságát kifejező score értékkel (1. ábra). A statisztikai eredmény arra utal, hogy a hosszabb, rossz anyagcsere-körülmények között töltött diabetestartam esetén súlyosabb volt az AN összesített mértéke.

A diabetestartam és a legérzékenyebb paraszimpatikus teszt eredménye, a légzésre bekövetkező szívfrekvencia-válasz is szignifikáns összefüggésben volt egymással a pumpa felhelyezésének idejében (2. ábra). A korreláció negatív, ami arra utal, hogy minél alacsonyabb volt a szívfrekvencia-változás mértéke, annál hosszabb volt a diabetes fennállása.

A követés során azt észleltük, hogy az összesített AN score a pumpafelhelyezés után két hónappal kismértékű, de szignifikáns csökkenést mutatott (3. ábra). A betegek kiinduláskor és a követés időpontjában mért értékeit az egészséges kontrollal összehasonlítva megállapítható, hogy mindkét időpontban mérsékelt súlyosságú autonóm neuropathia volt detektálható, amely csökkenő tendenciát mutatott 2 hónapos pumpakezelés után.

A belégzésre bekövetkező szívfrekvencia-válasz követésekor azt találtuk, hogy ennek értéke szignifikánsan javult a két hónapos pumpakezelés során (4. ábra), ami a paraszimpatikus működés javulására utal ezen időszak alatt. Mind a kiinduláskor, mind két hónap múlva a teszt eredményei elmaradtak az egészséges személyek értékeitől.

A további reflexesztek esetében konzekvensen azt figyeltük meg, hogy a Valsalva-hányadosra és a felállásra bekövetkező szívfrekvencia-változás, továbbá a felállásra létrejövő systolés vérnyomásesés nem változott szignifikánsan a 2 hónap alatt, és az egészséges kontrollhoz képest sem bizonyultak kórosabbnak (5., 6. és 7. ábra).

A betegek HbA_{1c}-értéke a 2 hónapos követés során $8,7\% \pm 0,2$ -ról $8,1 \pm 0,2\%$ -ra csökkent, de ez a változás nem volt szignifikáns.

Megbeszélés

A kedvezőtlen anyagcserehelyzet az autonóm neuropathia kialakulásának kockázatát növeli. A 3004 beteg adatait feldolgozó EUODIAB IDDM vizsgálatban az autonóm neuropathia előfordulása 36%-nak bizonyult, 2 kóros teszt 6%-ban, 1 kóros teszt 30%-ban fordult elő.⁵ A paraszimpatikus autonóm neuropathia prevalenciája nem csak a HbA_{1c}-vel, de számos egyéb paraméterrel is szignifikáns összefüggést mutatott, amelyek közé a diabetestartam is tartozott. A vizsgálatunkban részt vevő 1-es típusú diabeteses betegek mindegyikének esetében a korábbi terápiás törekvések ellenére sem sikerült stabil anyagcsere-állapotot elérni, ezért vált szükségessé az inzulinpumpa-kezelés bevezetése. Valamennyi betegünk fiatal volt. Az általunk végzett vizsgálatban az években kifejezett betegségtartam és az autonóm neuropathia súlyossága között derült ki szignifikáns összefüggés, ami az irodalmi adatokkal egybevetve arra utal, hogy

mind a prevalencia, mind a neuropathia súlyossága összefügg a krónikus anyagcsere-zavar hosszával. A nagy glükózvariabilitás mértékének és a kardiovaszkuláris reflexesztek kórosságának pozitív összefüggése 1-es típusú diabetesben korábban már igazolást nyert.¹⁵ Az autonóm neuropathia súlyosságának abszolút értékét illetően vizsgálatunkban a több mint 10 éves diabetestartam és a pumpakezelést szükségessé tevő anyagcsere mellett mérsékelt súlyosságú idegkárosodás jött létre. Az egyes reflexeszteket szeparáltan vizsgálva megállapítottuk, hogy a mély belégzésre bekövetkező szívfrekvencia-válasz szignifikáns negatív összefüggést mutatott a betegségtartammal. A mély be- és kilégzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás a paraszimpatikus innervatio vizsgálatára szolgál, és ez tekinthető a legszenzitívebb metodikának ezen funkciózavar megítélése szempontjából. A nagyfokú szenzitivitás miatt a legkorábban kórossá váló tesztnek bizonyul az AN vizsgálata során.¹⁶ Egyes vélemények szerint ez a teszt önmagában is alkalmas lehet az autonóm neuropathia detektálására, a többi procedura egyidejű elvégzése inkább a súlyosság mértékének meghatározásában nyújthat segítséget.^{17,18} A negatív korreláció azt mutatja, hogy minél hosszabb ideje tartott a diabetes, annál kisebb volt a légzésre bekövetkező szívfrekvencia-változás mértéke. A többi reflexeszt és a betegségtartam között nem találtunk összefüggést. Az adatok arra utalnak, hogy ebben a betegcsoportban a pumpafelhelyezésig tartó diabetesexpoziáció mérsékelt fokú AN-t okozott, amelynek első manifesztációjaként a paraszimpatikus működés károsodott. A paraszimpatikus károsodás mielőbbi csökkentése a kardiovaszkuláris kockázat mérséklését is eredményezi, mivel ilyenkor relatív szimpatikotónia is fennáll, ami a szív-érrendszer szempontjából kifejezetten rossz prognózist jelent.¹⁹

Vizsgálatunk követéses részében 2 hónapos pumpakezelést követően az autonóm score szignifikáns csökkenését észleltük. Ez az adat arra utal, hogy a mérsékelt autonóm károsodás globálisan csökkent. Az egyes reflexeszteket vizsgálva pedig megállapítható, hogy a paraszimpatikus működés mutatott leginkább javulást 60 nap alatt. Azok az adatok, amelyek azt mutatják, hogy az egyes perifériás vagy autonóm idegrendszerben működő neuronok funkciói akár párórás anyagcsere-zavar esetén is romlanak, illetve a krónikus hyperglykaemia

elhárítása után napokon vagy heteken belül is javulnak, koherensek megfigyeléseinkkel. A 2 hónap alatt a hyperglykaemiára legérzékenyebb paraszimpatikus működés már javulást mutat, ami az anyagcserezavar 1-es típusú diabetesben leghatékonyabb javítását biztosító pumpakezelés révén valósult meg. A HbA_{1c} nem szignifikáns mértékben csökkenő tendenciát mutatott, ami támogatja az anyagcserezavar javulásának szerepét. A glykaemiás állapot változását leginkább a glükózvariabilitás követésével tudtuk volna megjeleníteni, azonban ez nem történt meg a jelenlegi vizsgálatban, ami a vizsgálat limitációjának is tekinthető. A dolgozat további korlátja a pumpakezelés rövid időtartama, ugyanakkor a két hónap során bekövetkező változások dokumentálása érdemesnek tűnt.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy mérsékelt súlyosságú autonóm neuropathia jellemezte

az 1-es típusú diabeteses betegeket pumpakezelésük kezdetekor, amikor anyagcseréjük terápia-változtatást tett szükségessé. A diabetestartam konzekvens összefüggést mutatott a paraszimpatikus neuropathia súlyosságával, amely a korai autonóm idegrendszeri károsodás manifesztációjaként alakul ki. A két hónapos pumpakezelés alatt az autonóm funkció javult. Eredményeink szerint az anyagcsere-állapot pumpakezelés során bekövetkező viszonylag gyors javulása már rövid idő alatt mérsékelheti az autonóm idegrendszer működészavarát, hosszabb távon pedig feltételezhetően lassíthatja a neuropathia progresszióját. A szénhidrát-anyagcsere stabilizálása tehát az egyik eszköz lehet az autonóm egyensúly felborulásával létrejövő kardiovaszkuláris kockázat – akár rövid időn belül bekövetkező – csökkentésének 1-es típusú diabetesben.

Irodalom

- 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(7): 639-653. DOI:10.1002/dmrr.1239
- Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 1977; 3(2): 97-107.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41(4): 416-423. DOI:10.1007/s001250050924
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al.: Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119: 2886-2893. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al.: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19(11): 900-909. DOI:10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. DOI:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- Service FJ, Rizza RA, Daube JR, O'Brien PC, Dyck PJ: Near normoglycaemia improved nerve conduction and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28(10): 722-727. DOI:10.1007/BF00265018
- Kitano Y, Kuwabara S, Misawa S, Ogawara K, Kanai K, Kikkawa Y, et al.: The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetics. *Ann Neurol* 2004; 56(4): 462-467. DOI:10.1002/ana.20232
- Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, et al.: Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80(1): e16-19. DOI:10.1016/j.diabres.2007.12.011
- Santini V, Ciampittiello G, Gigli F, Bracaglia D, Baroni A, Cicconetti E, et al.: QTc and autonomic neuropathy in diabetes: effects of acute hyperglycaemia and n-3 PUFA. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(10): 712-718. DOI:10.1016/j.numecd.2006.09.006
- Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D: The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000; 43(5): 571-575. DOI:10.1007/s001250051345
- Yeap BB, Russo A, Fraser RJ, Wittert GA, Horowitz M: Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care* 1996; 19(8): 880-882. DOI:10.2337/diacare.19.8.880
- Lam WF, Muller ES, Souverein JH, Lamers CB, Masclee AA: Effect of acute hyperglycaemia on basal and fat-induced exocrine pancreatic secretion in humans. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93(6): 573-580. DOI:10.1042/cs0930573
- Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6346): 916-918. DOI:10.1136/bmj.285.6346.916
- Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Vági OE, Lengyel C, et al.: Cardiovascular Autonomic neuropathy and glucose variability in patients with type 1 diabetes: Is there an association? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 174. DOI: 10.3389/fendo.2018.00174
- Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al.: Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 654-664. DOI:10.1002/dmrr.1224
- Bellavere F, Bosello G, Cardone C, Girardello L, Ferri M, Fedele D: Evidence of early impairment of parasympathetic reflexes in insulin dependent diabetics without autonomic symptoms. *Diabetes Metab* 1985; 11(3): 152-156.
- Kempler P, Váradi A, Tamás Gy: Which battery of cardiovascular autonomic function tests – suggestion for a rational diagnostic model. *Diabetologia* 1990; 33(10): 640. DOI:10.1007/BF00400214
- Spallone V: Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J* 2019; 43(1): 3-30. DOI:10.4093/dmj.2018.0259