

A hőterápia és a kéntartalmú termálvíz hatása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben. Háromkarú, randomizált, kontrollált vizsgálat

Sebők Judit dr.,¹ Édel Zsófia dr.,¹ Kun Szilárd dr.,¹ Nusser Nóra dr.,² Péter Iván dr.,²
Bélyi Zsófia^{2*}, Ambrus Eszter^{2*}, Csurgyók Roland dr.,¹ Kehl Daniel dr.,³ Vassné Lakatos Ágnes dr.,⁴
Nagy Tamás dr.,⁴ Miseta Attila dr.,⁴ Wittmann István dr.¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

² Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum

³ Pécsi Tudományegyetem, Közgazdaságtudományi Kar, Közgazdaságtan és Ökonometria Intézet

⁴ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- balneoterápia
- hőterápia
- kénhidrogén

Összefoglalás

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) megelőzése, a betegség szövődményeinek megakadályozása vagy kialakulásuk lassítása kiemelt fontosságú, amiben az életmódkezelés, a rendszeres testmozgás alapvető szerepet játszik. Sajnos a betegek egy jelentős része nem képes rendszeres, hatékony testmozgás végzésére, elsősorban mozgásszervi panaszai miatt. Számos tanulmány felvetette, hogy a rendszeres passzív hőexpozíció (pl. szauna vagy termálfürdő formájában) a testmozgáshoz hasonló adaptív mechanizmusokat indíthat el, így jótékony hatással lehet a kardiovaszkuláris és az anyagcsere-állapotra. Ennek tanulmányozására egy prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatot terveztünk, melyben a rendszeres passzív hőexpozíció (hőterápia) és a kéntartalmú termálvíz lehetséges kedvező hatásait

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Wittmann István

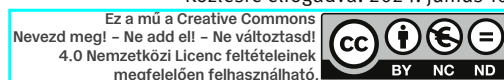
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati

Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

E-mail: wittmann.istvan@pte.hu

Közlésre érkezett: 2024. április 4.
Közlésre elfogadva: 2024. június 10.



vizsgáltuk 2-es típusú cukorbetegség körében. A beválasztott 2-es típusú cukorbeteg randomizációt követően 4 héten át, heti 5 alkalommal naponta 30 percig 39 °C-os, kéntartalmú termálvizes, vagy kontrollként 34 °C-os (termoneutrális hőmérsékletű), kéntartalmú termálvizes, illetve 39 °C-os, csapvizes (színben-szagban a termálvízzel egyező) kádfürdőben részesültek. Vizsgáltuk a kezelés előtt, majd a 4. a 8. és a 12. héten a szénhidrát-anyagcsere, a szubklinikus gyulladás és az oxidatív stressz paramétereit, a lipidparamétereket, a vesefunkciót, az albuminuriát, valamint a testtömegindexet, a kardiovaszkuláris állapot és a szenzoros neuropátia egyes tényezőit. A tanulmányunkba bevonásra került 21 betegnél nem találtunk szignifikáns változást a fenti tényezőkben. Vizsgálatunk alapján, amelyet pilot-eredménynek tekinthetünk, T2DM-ben másfajta megközelítés szükséges a hőterápia és a termálvizes kezelés lehetséges hatásosságának kimutatására.

Key words

- balneotherapy
- heat therapy
- hydrogen sulphide
- type 2 diabetes mellitus

The effect of heat therapy and sulphurous mineral water in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled three-arm study

Prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM), avoidance or delay the development of diabetes related complications is of great importance nowadays. Lifestyle interventions and regular physical activity play a significant role in the preventive strategies. Unfortunately, many patients with T2DM are often unable to perform effective exercise due to their musculoskeletal disorders. Several previous studies suggested that repeated passive heat exposure (e.g. sauna or balneotherapy), induces adaptive mechanisms similar like exercise, and might have beneficial effect on cardiovascular and metabolic condition. We have planned a prospective randomized controlled study to investigate the potential beneficial effects of passive heating and sulfurous mineral water in type 2 diabetic patients. Eligible patients after randomization underwent 30 minutes per day, 39 °C sulfurous mineral water hot tube sessions, 5 times weekly over a period of 4 weeks. Control patients received 34 °C thermoneutral sulfurous mineral water or 39 °C (colour and odour matched) tap water tube bath in the same period of time. We investigated the markers of glucose metabolism, subclinical inflammation, oxidative stress, lipid parameters, kidney function, albuminuria, BMI and certain parameters of cardiovascular and sensory neuropathy condition. In the 21 patients included in the study we did not find any significant changes in the aforesaid parameters. Based on our study, which can be considered a pilot study, a different approach is needed to demonstrate the possible beneficial effects of heat therapy and sulfurous mineral water,

Ismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM), valamint a betegséggel kapcsolatos szövődmények gyakorisága világszerte növekedést mutat, ami nagy kihívást jelent az egészségügyi rendszerre és végső

soron a társadalomra.¹ Kiemelten fontos szerepe van tehát minden olyan kezelésnek, amellyel a cukorbetegség, illetve szövődményeinek kialakulása megelőzhető vagy lassítható. A T2DM-et alapvetően az inzulinrezisztencia,

az inzulinszekréció progresszív károsodása, valamint az ezekből eredő hiperglikémia jellemzi.^{2,3} A betegség patomechanizmusában fontos szerepe van az elhízásnak, a szubklinikus gyulladásnak és az oxidatív stressznek.^{2,3} Az elhízás, az inzulinrezisztencia, a hiperglikémia, az oxidatív stressz, valamint a szubklinikus gyulladás egymással több ponton kapcsolódó komplex hálózatot létrehozva vezet végül a T2DM kialakuláshoz, progressziójához, valamint a cukorbetegséggel összefüggést mutató kardiovaszkuláris betegségekhez.^{1,2,3}

Az életmódi kezelés, a megfelelő táplálkozás és a testmozgás alapvető szerepet játszik mind a diabetes prevenciójában, mind a már kialakult betegség kezelésében, szövődményeinek megelőzésében.⁴

A testmozgás javítja az inzulinérzékenységet, a glikémiás kontrollt, a lipidprofilot, az immunfunkciót, csökkenti a vérnyomást és mérsékeli a kardiovaszkuláris mortalitást.⁵

Sajnos a T2DM-es betegek egy jelentős része nem képes hatékony testmozgás végzésére, elsősorban mozgásszervi betegségeik miatt.

Számos korábbi tanulmány felvetette, hogy a rendszeres passzív hőexpozíció (hőterápia), szauna vagy termálfürdő formájában, a testmozgáshoz hasonló adaptív mechanizmusokat indít el, így jótékony hatással lehet az inzulinrezisztenciára, a glikémiás kontrollra, illetve a kardio-metabolikus egészségre.^{6,7,8,9} Ezekben a kedvező adaptív mechanizmusokban fontos szerepet játszanak a hősokkfehérjék, melyek expressziója fokozódik mind a testhőmérséklet (maghőmérséklet) testmozgáskor létrejövő emelkedésekor, mind passzív hőexpozíció hatására.^{10,11,12}

Diabétesz esetében megváltozik a hősokkfehérjék expressziója, amit helyreállíthat a testmozgás vagy a passzív hőexpozíció, csökkentve a szubklinikus gyulladás és az oxidatív stressz kedvezőtlen hatásait.^{13,14,15}

Az első közlemény, ami a hőterápia lehetséges kedvező hatásait vizsgálta 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetén, Hoopertől származik. A vizsgálat során 2-es típusú diabéteszes betegek részesültek rendszeres meleg kádfürdős kezelésben, 3 héten át. A szerző szignifikáns csökkenést talált az éhomi vércukor, a HbA_{1c} és a testsúly vonatkozásában.¹⁶

Ely és munkatársai obez, inzulinrezisztenciában szenvedő, policisztás ovárium szindrómás nőket vizsgáltak.

A 8–10 héten át tartó, napi 1 órás meleg vizes kádfürdőt követően kedvező változást találtak a teljestest-glükózfelvétel, az inzulinérzékenység, az inzulin-jelátvitel, valamint a kardiovaszkuláris rizikófaktorok tekintetében.^{17,18}

További vizsgálatok túlsúlyos betegek esetében számoltak be a rendszeres hőterápia éhomi vércukorra, inzulinkoncentrációra és vérnyomásra kifejtett kedvező hatásáról.^{19,20,21}

A kéntartalmú gyógyvizes kezelés további kiegészítő terápiaként jöhet szóba T2DM-ben. A kéntartalmú gyógyvíz gyógyászati használata széles körben elfogadott mozgásszervi betegségek, psoriasis vagy egyes krónikus tüdőbetegségek esetében.^{22,23} A kedvező hatás elsősorban a hidrogén-szulfid hatásával magyarázható. A hidrogén-szulfid, csakúgy, mint a nitrogén-monoxid, egy endogén gáztranszmitter, fontos szerepe van az oxidatív stressz káros hatásainak ellensúlyozásában²⁴ és részt vesz a hormonfüggő vazodilatációban.^{25,26,27}

Korábbi vizsgálatok alapján többek között megelőzheti a fibrózis kialakulását diabéteszes kardiomiopátiában,²⁸ vérnyomáscsökkentő,²⁹ antiinflammatorikus és antioxidáns hatása lehet,^{30,31} valamint csökkentheti a diabéteszes betegek neuropátiás fájaldalmát.³²

CÉLKITŰZÉS

A rendszeres, passzív, meleg vízzel végzett hőterápia, valamint a kéntartalmú termálvíz T2DM-ben jótékony befolyással bírhat a kardiovaszkuláris állapotra és a szénhidrát-anyagcserére.

Hipotézisünk szerint az ismétlődő passzív hőterápia a rendszeres fizikai aktivitáshoz hasonló kedvező változásokat idézhet elő, a kéntartalmú termálvíz esetében további vazodilatátor, illetve antioxidáns, gyulladáscsökkentő kedvező hatás várható. Ennek bizonyítására egy prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatot terveztünk.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatot a PTE Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrumában és a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban végeztük.

A vizsgálati protokoll tervezését megelőzően szisztematikus irodalomlelemzést végeztünk, ami során a paszív hőterápia mint terápiás beavatkozás hatásosságának és lehetséges kockázatának felmérésére törekedtünk.³³

A klinikai vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT-TUKEB) engedélyével és a Pécsi Tudományegyetem Gazdaságfejlesztési Innovációs Operatív Programjának (GINOP 2.3.4-15-202-00 010) támogatásával folytattuk.

Beválasztási kritériumok

A vizsgálatba T2DM-es, stabil anyagcsere-állapotú (hemoglobin A_{1c} [HbA_{1c}]: 7–10%), stabil antihyperglükémiás kezelésben részesülő (három hónapon belül nem történt gyógyszerváltás) betegeket vontunk be. Az etikai bizottság javaslata alapján a bevonásra kerülő betegek maximális életkorát 70 évre kellett csökkentenünk. Olyan betegeket vontunk be, akiknél nem végezhető kellő intenzitású (ADA és MDT szakmai ajánlásának megfelelően legalább heti 150 perc közepes intenzitású aerob mozgás) fizikai aktivitás.³⁴

A betegeket a Helsinki egyezménynek megfelelően előzetesen felvilágosítottuk a kezelés menetéről.

Kizárási kritériumok

A vizsgálatból kizárásra kerültek a nem T2DM-es betegek és azok, akik anyagcsere-állapota nem megfelelően volt

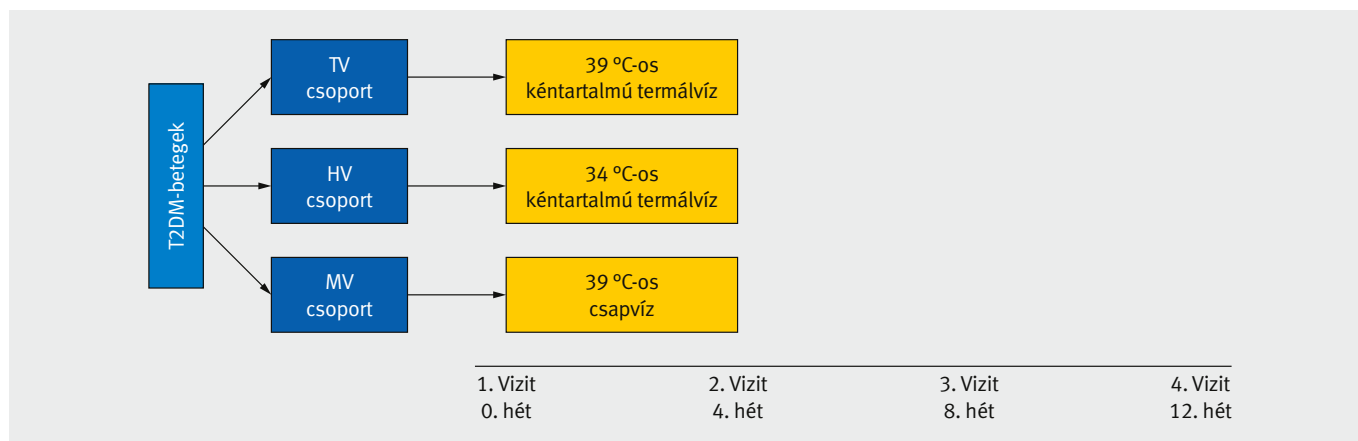
beállítva (HbA_{1c} >10% [86 mmol/mol]), akik morbid obezitasban (testtömegindex [BMI] >40 kg/m²) vagy a következő súlyos társbetegségben szenvedtek: előrehaladott szív- és érrendszeri betegségek (6 hónapon belüli akut koronária szindróma, stroke, tranzienis iszkémiás attack, súlyos – NYHA III–IV. stádium – szívelégtelenség, súlyos ritmuszavar, súlyos aortabillentyű-szstenózis), vagy súlyos, nem beállított pulmonológiai, autoimmun vagy gasztroenterológiai betegség, Child–Pugh C májcirrózis, illetve végstádiumú vesebetegség. Öt éven belül diagnosztizált vagy kezelt rosszindulatú betegségben szenvedők (kivéve a sikeresen kezelt, nem melanomatípusú bőrdaganatokat) sem kerültek bevonásra.

A vizsgálat menete

A tervezett hőexpozíció, illetve a kéntartalmú gyógyvíz-expozíció ülőfürdő (kádfürdő) formájában (nyakig vízbe merülve) történt meg a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban.

A Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum egy korábbi belső felmérése során azt tapasztalták, hogy a betegek saját preferenciája alapján beállított 39 °C hőmérsékletű vízben történő kádfürdőzés várhatóan megfelelő mértékű maghőmérséklet-emelkedést okoz a várható pozitív hatások beindulásához anélkül, hogy kedvezőtlen mellékhatásokkal járna.

Emellett fontos kiemelni, hogy a szisztematikus irodalomlelemzés keretében vizsgált klinikai tanulmányokban



1. ábra. A klinikai vizsgálat tervezete

is hasonló vagy melegebb (38–42 °C) hőmérsékletű kád-fürdő vagy balneoterápia történt, és ezekben a tanulmányokban nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, így vizsgálatunk tervezése során a fenti paraméterek alapján választottuk ki a kádfürdő hőmérsékletét.^{7,8,9,16,17,18,19,20,33}

A klinikai vizsgálat során három vizsgálati kart hoztunk létre, melyekbe a betegek randomizálva kerültek (1. ábra). A randomizálás számítógépes program segítségével történt.

A termálvízes „TV” csoport 39 °C-os, kéntartalmú termálvízes fürdőben, a hideg vizes „HV” csoport termoneutrális (34 °C-os) kéntartalmú termálvízes fürdőben és a meleg vizes „MV” csoport 39 °C-os, csapvízes (színbenszagban a termálvízzel egyező) fürdőkezelésben részesült. A „TV” (39 °C-os, kéntartalmú termálvíz) és a „HV” (34 °C-os, kéntartalmú termálvíz) csoportok eredményeinek összehasonlítása a rendszeres hőterápia hatását, míg a „TV” (39 °C-os, kéntartalmú termálvíz) és az „MV” (39 °C-os csapvíz) csoportok eredményeinek összehasonlítása a kéntartalmú termálvíz szerepét hivatott mutatni. A 39 °C-os (TV) és a 34 °C-os (HV) termálvízes karok esetében értelemszerűen csak nyílt vizsgálati elrendezés volt kialakítható. A 39 °C-os harkányi termálvízes kar (TV) és a 39 °C-os csapvízes kar (MV) összehasonlítása kettős vak elrendezésben valósult meg. A 39 °C-os csapvíz egy vízszínező tablettával alkalmazásával a harkányi termálvízzel megegyező színűvé és szagúvá tehető, az eljárás validitását, alkalmazhatóságát kettős vak, placebokontrollált vizsgálatokban a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum egy korábbi klinikai tanulmányában megerősítette.³⁵

A kádfürdő-kezelés időtartama 30 perc volt, amelyet heti 5 alkalommal, hétköznapiokon, 4 héten át (összesen 20 intervenciós kezelés) folytattunk a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban. A hosszú időtartamú vizsgálatra (4 hetes, 20 alkalommal történő kádfürdőzés) azért volt szükség, mert a szisztematikus irodalom-elemzés alapján tanulmányozott klinikai vizsgálatok is hosszabb, rendszeres hőexpozíciót követően találtak jó tékony hatásokat.^{7,8,9,15,17,18,20}

A vizsgált paramétereket (szénhidrát-anyagcsere, szubklinikus gyulladás, oxidatív stressz, kardiovaszkuláris állapot és a szenzoros neuropátia paraméterei stb.) az intervenció előtt (vizit 1, 0. vizsgálati hét), az intervenció

befejezését követően közvetlenül (vizit 2, 4. vizsgálati hét), valamint a vizsgálat megkezdését követő 12. héten (vizit 4) végeztük, egyes laborparamétereket a vizsgálat megkezdését követő 8. héten is ellenőriztünk (vizit 3).

Vizsgálati körülmények

A harkányi gyógyvíz összetétele: egy liter vízben oldott ionok milligrammban megadott mennyisége: nátrium 150 mg, ammónium 1,53 mg, kalcium 51 mg, magnézium 15 mg, vas 0,05 mg, kálium 12,0 mg, kationok összesen: 230,1 mg; klorid 110 mg, bromid 0,32 mg, jodid 0,07 mg, fluorid 1,19 mg, hidrogén-karbonát 565 mg, szulfid 12,1 mg, összes foszfát 0,16 mg, anionok összesen: 689 mg; metabórsav 6,6 mg, metakovasav 54 mg, szabad kénsav 170 mg.

A placebóként használt meleg csapvizet a piacon elérhető vízszínező tablettával (Dm-Drogerie Markt GmbH+Co. KG, DM-Platz 1, Karlsruhe, Germany, LOT: L2999003) színeztük.

Vizsgált paraméterek

Az elsődleges statisztikai összehasonlítás alapjául a szénhidrát-anyagcsere paraméterei közül az éhomi plazma-glükózt választottuk. Vizsgáltuk a HbA_{1c} és a fruktózamin változását, orális antidiabetikus kezelés alatt álló betegek esetén a plazmainzulin-szintet, inzulinnal kezelt betegek esetén a napi inzulin dózis (NE/24 h) változását. Mértük emellett a szubklinikus gyulladás (CRP, süllyedés) paramétereit, valamint az oxidatív stressz markereit (orto-, meta-tirozin/fenilalalin hányados). További vizsgált laborparaméterek: vasháztartás, TSH, májfunkciós és lipidparaméterek, vesefunkció (eGFR), albuminuria, albumin/kreatinin hányados, valamint trombocitaaggregáció (Light Transmission Aggregometria). Vizsgáltuk emellett a testtömegindex, a kardiovaszkuláris tényezők és a mikrovaskuláris komplikációk változását, ennek keretében eseti vérnyomásmérés, 24 órás vérnyomás-monitorozás, EKG, neuropátiás vizsgálat (neurométer, tüneti skálák, kalibrált hangvilla), éjszakai pulzoximetria-vizsgálat (apnoe/hipopnoe index meghatározása) történt. A beteg életminőség-változásáról Quality of Life kérdőív (SF 36) segítségével nyertünk információt.³⁶

Statisztikai módszerek

A kiindulási beteg- és betegségspecifikus adatokat leíró analízis formájában közöltük. A folytonos változókat – eloszlásuk függvényében – átlag±szórás vagy medián és interkvartilis távolság segítségével adtuk meg, míg a kategorikus változókat abszolút és relatív gyakoriságuk megjelenítésével. Khí-négyzet próbával hasonlítottuk össze a különböző csoportokat. A különböző kezelési csoportok eredményeit egyes vizitenként megadtuk. A biztonságosságra vonatkozó adatok közlése céljából egyrészt a deskriptív statisztikával szolgáltunk, másrészt a nemkívánatos eseményeket egyénekre lebontva is megadtuk. A vizsgált paramétereket teszteltük normalitás szempontjából. A folytonos változókat lineáris vegyes modellekben, a kategorikus változókat khí-négyzet teszttel vizsgáltuk. A 0,05 alatti p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Statisztikai feldolgozás céljából az SPSS Statistics 27.0 verzióját használtuk (IBM Armonk, New York, USA).

EREDMÉNYEK

Tanulmányunkba összesen 24 T2DM-es beteget vontunk be, akikből 21-en fejezték be a vizsgálatot. Három beteg a tanulmány közben döntött úgy, hogy nem kívánja folytatni a vizsgálatot. Így végül a „per-protocol” analízisben szerepeltetett 21 beteg adatait az 1. táblázat mutatja. Átlagéletkoruk 63 év volt, 12 férfit és 9 nőt vizsgáltunk,

átlagos diabétesztartamuk 16,3 évnek bizonyult. A 34 °C-os termálvizes kádfürdőben (HV) 7 beteget, a 39 °C-os csapvizes kádfürdőben (MV) 6 beteget, míg 39 °C-os termálvízben (TV) 8 beteget kezeltünk.

Nemkívánatos esemény nem fordult elő a tanulmány idején. A három, időközben kilépett beteg mind a tanulmány időigényességére hivatkozva szakította félbe vizsgálatban való részvételét.

Szénhidrát-anyagcsere

Az elsődleges végpont (éhomi plazmaglükóz) tekintetében nem találtunk különbséget a kezelések hatására (2. táblázat). A nem inzulinnal kezelt betegek alacsony számából fakadóan a korrekt HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) -számítás nem volt kivitelezhető elegendő számú beteg hiányában (HV: 2, MV: 1, TV: 2 beteg) ahhoz, hogy az statisztikai összehasonlításra lehetőséget adjon. A HbA_{1c} vonatkozásában nem mutatkozott különbség a kezelések hatására, hiszen a HV és az MV csoport között már az 1. vizitnél (0. hét) látszott eltérés, ami később eltűnt (2. táblázat). A testsúly ugyancsak nem mutatott különbséget (2. táblázat).

Hemodinamika

Nem találtunk különbséget a kezelési csoportok és a vizitek között a szisztolés vagy diasztolés vérnyomás, a hipertóniás időindex, illetve a boka-kar index vagy a lábujj-kar index tekintetében (2. táblázat).

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevők demográfiai adatai

	n	Életkor (év)	Nem [férfi, %]	Diabétesztartam (év)
34 °C-os termálvíz (HV)	7	62±6	3 [42,9]	14,4±5,5
39 °C-os csapvíz (MV)	6	65±5	5 [83,3]	21,2±8,6
39 °C-os termálvíz (TV)	8	63±8	4 [50,0]	14,3±8,5
Összes	21	63±7	12 [57,1]	16,3±7,9
p (HV vs. MV)		1,000	0,266	0,380
p (HV vs. TV)		1,000	1,000	1,000
p (MV vs. TV)		1,000	0,301	0,342

2/a. táblázat. Klinikai paraméterek változása a 34 °C-os termálvizes (HV) kezelés hatására (átlag±szórás)

Vizsgálati hét	0	4	8	12
Testsúly (kg)	88,33±12,27	87,69±12,09	88,12±13,2	91,2±17,92
Boka-kar index	1,01±0,16	1,14±0,2	n.a.	0,99±0,2
Lábujj-kar index	0,71±0,13	0,79±0,23	n.a.	0,79±0,07
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	129,5±11,91	141,8±27,38	n.a.	135,8±20,74
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	69,67±6,12	75,5±10,65	n.a.	74,6±6,39
Hipertenzív index (%)	47,33±28,61	55,83±39,11	n.a.	49,8±43,93
Neuropátia				
DN-score	2,5±2,12	1,75±0,5	n.a.	1±0
NTTS-score	5,16±5,47	4,5±2,63	n.a.	2,66±0,67
Klinikai kémia				
Plazmaglükóz (mmol/l)	9,82±1,77	9,09±1,92	8,55±1,93	8,79±1,57
Plazmainzulin (nmol/l)	167,3±129	257,5±266,5	242,2±231	230,7±188,3
HbA _{1c} (%)	8,05±0,6	n.a.	7,42±0,9	7,64±0,51
CRP (mg/l)	3,77±2,6	3,53±4,58	3,34±2,39	3,22±2,96
We (mm/h)	13,57±11,06	12±9,15	13,29±9,89	11±7,32
Fvs. (G/l)	7,33±1,35	7,2±1,57	7,23±2,05	6,76±1,41
Hgb (g/l)	147,3±9,34	149,4±15,36	148,3±14,5	151,2±12,64
Szérumnátrium (mmol/l)	139,6±1,62	139,3±1,8	139,1±1,57	139,5±1,38
Szérumkálium (mmol/l)	4,11±0,51	4,29±0,5	4,48±0,4	4,3±0,29
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	64,8±11,34	56±8,91	60±8,83	69,75±13,07
Bilirubin (μmol/l)	7,41±1,75	6,8±1,05	8,11±2,61	8,13±2,29
GOT (U/l)	18±5,72	18,71±4,82	18,57±1,72	21,33±4,63
GPT (U/l)	24,43±12,47	24,71±10,58	25,86±9,48	27,83±12,84
ALP (U/l)	94,43±24,73	92,71±26,02	90,86±18,1	95,5±26,58
LDH (U/l)	182,1±46,39	173,6±39,36	174,1±38,9	178,5±42,41
GGT (U/l)	27,86±12,2	29,71±19,15	26,29±13,6	26,5±6,8
Szérumösszehérje (g/l)	74,04±4,66	74,13±4,17	75,03±4,57	76,65±4,21
Szérumalbumin (g/l)	46,74±1,28	46,35±1,63	47,11±3	48,35±3,57
Összkoleszterin (mmol/l)	5,36±1,29	5,36±1,49	4,97±1,88	4,85±1,58
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,21±1,08	3,29±1,17	2,94±1,56	2,77±1,1
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,04±0,19	1,01±0,16	1,07±0,18	1,09±0,18
Triglicerid (mmol/l)	3,41±2,05	2,98±1,33	2,76±1,08	2,72±1,81
TSH (mU/l)	2,03±1,21	1,57±1	2,05±1,03	2,27±1,19
Fe (μmol/l)	15,24±3,01	12,25±3,92	14,06±3,38	14,59±3,23
TFR (g/l)	2,69±0,25	2,61±0,46	2,73±0,34	2,84±0,31
TFS (%)	22,62±4,58	18,75±5,51	20,37±3,86	20,6±4,73
Ferritin (μg/l)	183,6±90,31	148,7±53,82	145±56,1	122,3±64,49
Tct-aggregáció				
ADP (%)	69,33±19,35	73,5±12,29	67,5±21,2	70,83±18,71

* p<0,05 vs. azonos vizit

2/b. táblázat. Klinikai paraméterek változása a 39 °C-os csapvizet (MV) kezelés hatására (átlag±szórás)

Vizsgálati hét	0	4	8	12
Testsúly (kg)	92,92±22,2	104,3±19,63	106±19,8	111±26,2
Boka-kar index	1,1±0,2	1,26±0,51	n.a.	0,91±0,36
Lábujj-kar index	0,71±0,2	0,79±0,25	n.a.	0,69±0,05
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	132,8±11,9	134±4,24	n.a.	142±18,4
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	66,2±7,66	75±8,49	n.a.	68,5±3,54
Hipertenzív index (%)	50,8±31,9	51±16,97	n.a.	64±35,4
Neuropátia				
DN-score	2,2±0,84	2	n.a.	2
NTTS-score	4,59±3,67	3±0,58	n.a.	5,32
Klinikai kémia				
Plazmaglükóz (mmol/l)	10,07±1,67	10,4±0,7	9,84±0,65	10,7±0,5
Plazmainzulin (nmol/l)	107,7±64,7	213,3±107,4	218±130,8	132±44,6
HbA _{1c} (%)	8,75±0,54*	n.a.	6,27	8,37
CRP (mg/l)	5,07±6,18	3,78±2,99	5,8±1,7	7,8±4,53
We (mm/h)	7,5±4,42	5,2±2,17	9,5±3,54	9,5±4,95
Fvs. (G/l)	8,68±1	8,26±0,51	8,77±0,74	8,81±0,36
Hgb (g/l)	149,2±11	149,6±15,04	148±11,31	143±9,9
Szérumnátrium (mmol/l)	139,2±1,94	140,6±1,14	144±1,41	143±2,12
Szérumkálium (mmol/l)	4,34±0,36	4,36±0,35	4,3±0,21	4,65±0,01
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	67,8±8,44	65,5±12,29	64	60
Bilirubin (μmol/l)	11±4,86	7,1±0,94	11	8,05±2,62
GOT (U/l)	25,67±15	23,6±12,42	39±33,94	31±22,6
GPT (U/l)	31,33±13,6	29,8±11,32	45,5±7,78	35,5±4,95
ALP (U/l)	88±21,3	88,8±34,82	63±16,97	64±18,4
LDH (U/l)	183,8±37,4	166,8±27,49	182±14,14	155±12
GGT (U/l)	25,67±11,1	26±10,27	38,5±7,78	35,5±9,19
Szérumösszehérje (g/l)	70,07±7,4	72,72±1,58	78,5±2,97	73,6±1,2
Szérumalbumin (g/l)	47,2±1,85	47,28±1,1	50,2±3,04	48,4±0,42
Összkoleszterin (mmol/l)	4,65±1,17	4,7±1,28	5,55±1,48	5,15±1,63
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,65±0,55	2,53±0,78	2,8±0,01	2,4±0,06
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,17±0,23	1,1±0,21	1,13±0,35	1,01±0,45
Triglicerid (mmol/l)	2,84±3,21	3,64±3,71	5,69±5,64	6,21±6,96
TSH (mU/l)	1,44±0,99	1,86±0,86		1,62±1,35
Fe (μmol/l)	13,05±3,63	12,99±1,82	14,1±2,1	11,9±2,61
TFR (g/l)	2,84±0,45	2,99±0,42	3,45±0,13	3,27±0,1
TFS (%)	18,93±7,52	17,71±4,35	16,3±1,8	14,6±3,61
Ferritin (μg/l)	146,7±86	128,6±97,36	75±22,63	60,5±7,78
Tct-aggregáció				
ADP (%)	70,4±9,37	73,75±12,69	60,5±23,33	62,5±36,1

* p<0,05 vs. azonos vizit

2/c. táblázat. Klinikai paraméterek változása a 39 °C-os termálvízes (TV) kezelés hatására (átlag±szórás)

Vizsgálati hét	0	4	8	12
Testsúly (kg)	83,34±11,05	84,38±13,21	84,5±12,48	86,7±11,77
Boka-kar index	1±0,3	0,92±0,34	n.a.	0,87±0,16
Lábujj-kar index	0,67±0,33	0,73±0,24	n.a.	0,65±0,25
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	134,8±12,1	134,9±6,79	n.a.	131,8±14,52
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	72,13±8,43	67,71±6,37	n.a.	69±7,07
Hipertenzív index (%)	54±25,91	48,86±30,54	n.a.	43,4±32,79
Neuropátia				
DN-score	1,2±0,45	n.a.	1,67±0,58	
NTTS-score	3,6±2,19	n.a.	4,25±2,87	
Klinikai kémia				
Plazmaglükóz (mmol/l)	9,76±4,17	9,42±2,22	8,78±1,19	9,43±2,32
Plazmainzulin (nmol/l)	212,9±115,6	246,1±246,2	277,7±302,3	338,7±375,5
HbA _{1c} (%)	7,96±1,11	n.a.	8,83±0,82	7,71±0,93
CRP (mg/l)	10,19±18,38	2,59±1,91	3±3,94	3,64±3,68
We (mm/h)	14,5±17,51	8,25±5,2	9,2±8,58	7,6±4,39
Fvs. (G/l)	9,33±3,45	7,89±2,66	9,13±2,46	9,12±2,78
Hgb (g/l)	151,8±12,43	150,6±12,34	155±14,66	153,4±12,76
Szérumnátrium (mmol/l)	140,9±2,3	139,3±1,67	141±2,12	140±1,73
Szérumkálium (mmol/l)	4,32±0,42	4,27±0,49	4,97±1,66	4,26±0,54
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	75,33±7,94	77,2±7,3*	76,67±9,61	77±7,96
Bilirubin (μmol/l)	8,28±2,17	7,53±2,91	6,74±3,36	7,54±4,85
GOT (U/l)	16,25±4,71	20±8,37	18,2±6,38	20±8,19
GPT (U/l)	19,63±6,61	23,75±12,08	20,4±11,46	22,6±12,22
ALP (U/l)	94,75±25,05	96,25±37,2	98,4±30,01	103,2±29,99
LDH (U/l)	177,3±39,82	167,9±30,93	167,2±31,18	173,2±36,04
GGT (U/l)	23,63±14,82	24,5±12,55	22,6±15,58	25±18,41
Szérumösszfehérje (g/l)	71,73±4,32	71,41±3,63	69,84±7,21	73,14±3,57
Szérumalbumin (g/l)	46,54±2,75	47,16±3,22	45,86±0,85	47,22±3,75
Összkoleszterin (mmol/l)	4,13±1,66	4,23±1,75	3,78±1,16	3,98±1,08
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,25±1,49	2,38±1,65	1,83±1,15	1,93±1,12
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,25±0,32	1,27±0,3	1,32±0,26	1,35±0,35
Triglicerid (mmol/l)	1,82±0,65	1,75±0,67*	1,69±0,73	1,87±1,09
TSH (mU/l)	1,83±0,93	2,06±0,98	2,43±1,6	1,77±0,81
Fe (μmol/l)	13,5±6,07	13,54±5,53	13,57±6,95	14,5±8,05
TFR (g/l)	3,13±0,47	3,17±0,45	3,05±0,75	3,09±0,66
TFS (%)	17,75±9	18,11±9,93	20±13,54	20,31±13,85
Ferritin (μg/l)	227,9±331,8	211,4±304,5	254,6±371,7	276,6±418,9
Tct-aggregáció				
ADP (%)	56,67±25,94	67±29,15	70,8±18,03	60,6±20,95

* p<0,05 vs. azonos vizit

3. táblázat. A szérumaminosav-profil változása a különböző kezelések hatására

Kezelés	34 °C-os termálvíz (HV)				
Vizsgálati hét	0	4	8	12	
Glutamát (μmol/l)	77,57±21,5	61,29±20,3	79,5±31,16	75,83±16,76	
Aszparagin (μmol/l)	41,57±7,7	37,29±7,13	39,17±8,01	39±7,95	
Szerin (μmol/l)	82,29±17,53	73±13,61	78,33±12,06	76,17±12,54	
Glutamin (μmol/l)	442,9±106,8	410,1±55,68	408,3±74,85	398,5±94,17	
Hisztidin (μmol/l)	63,57±16,13	63,29±11	63,67±9,11	61,5±12,79	
Glicin (μmol/l)	159,3±44,57	150,4±49,99	150,3±32,33	148±38,51	
Treonin (μmol/l)	101±16,66	89,14±15,7	98,5±14,24	104,2±13,32	
Arginin (μmol/l)	21,57±7,83	19,71±12,7	17±13,01	20,67±13	
Alanin (μmol/l)	467,7±81,99	452,6±82,64	428,7±55,92	395,5±85,67	
Tirozin (μmol/l)	64,71±26,61	50,14±12,52	55,33±20,87	52,17±11,43	
Cisztein (μmol/l)	28,86±9,32	25,71±8,58	30±9,59	25,83±8,7	
Valin (μmol/l)	284,1±65,08	262,7±63,31	273,5±58,87	271,5±49,53	
Metionin (μmol/l)	30,14±7,29	26,71±4,72	25,83±4,58	26,17±2,56	
Triptofán (μmol/l)	71,29±19,09	64,29±13,36	66,33±24,95	71,5±11,4	
Fenilalanin (μmol/l)	74±13,06	61,43±8,42	62,33±17,3**	59,67±5,96	
Izoleucin (μmol/l)	100,6±28,59	83,43±18,4	91,83±21,79	91,5±14,07	
Leucin (μmol/l)	178,3±46,34	160,9±39,51	174,5±37,36	171,5±23,73	
Lizin (μmol/l)	135,7±28,63	127,1±30,55	137,2±13,88	143,2±18,31	
Prolin (μmol/l)	246,3±72,1	280,1±72,3	236,3±98,41	192±39,18	
Aszpartát (μmol/l)	6,57±1,62	5,29±0,76	6±1,79	5,33±1,03	

* p<0,05 vs. azonos vizit HV

** p<0,05 vs. azonos kezelés 1. vizit

4. táblázat. Az oxidatív stressz markereinek változása a szérumban különböző kezelések hatására (átlag±szórás)

Kezelés	34 °C-os termálvíz (HV)				
Vizsgálati hét	0	4	8	12	
m-Tyr/Phe (nmol/μmol)	0,72±0,31	5,4±8,48	1,8±1,12	1,64±1,01	
o-Tyr/Phe (nmol/μmol)	7,43±15,4	31,8±76,7	1,35±0,87	3,32±1,53	
m-Tyr/p-Tyr (nmol/μmol)	0,61±0,27	1,49±0,94	1,63±1,22	1,23±0,7* ¹	
o-Tyr/p-Tyr (nmol/μmol)	8,68±19,3	11±26,1	1,13±0,64	2,58±1,19	
(m-Tyr+o-Tyr)/Phe (nmol/μmol)	8,15±15,3	37,2±79	3,15±1,28	4,96±2,18	
(m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr (nmol/μmol)	9,29±19,4	12,5±26,8	2,76±1,34	3,81±1,48	

*¹ p<0,05 vs. azonos kezelés 1. vizit; *² p<0,05 vs. azonos vizit HV; *³ p<0,01 vs. azonos kezelés 1. vizit

	39 °C-os csapvíz (MV)				39 °C-os termálvíz (TV)			
	0	4	8	12	0	4	8	12
	62,83±33,04	81,75±39,02	100±48,08	99,5±60,1	75,13±20,71	63,75±16,9	65,6±20,5	64,2±21,86
	38,67±5,2	34,25±2,63	35±7,07	43,5±12,02	44,38±16,67	40,5±9,94	41,4±6,88	40,6±2,41
	76,83±12,92	71±3,83	83±7,07	88,5±6,36	94±28,54	89,25±18,96	82,4±14,74	83,2±13,24
	460,3±63,99	410,3±33,24	420±77,07	493±131,52	502,5±193,2	442,4±84,75	451±50,82	468±84,47
	58±5,1	59,5±4,2	60,5±6,36	69,5±12,02	64,75±18,84	59,75±10,59	61,2±9,18	66,4±10,29
	163,3±49,69	152,3±29,34	142±16,97	157±0	200,5±115	184,5±54,43	197±52,04	190±45,35
	93,67±14,9	84,5±6,56	91±7,07	109±4,95	132,1±61,14	121,8±41,65	123±38,99	128±18,8*
	25±15,4	22,75±8,14	20,5±16,26	29,5±12,02	24,38±8,96	31,25±12,13	22,8±3,63	26,8±9,04
	375,2±108,6	408±63,38	440±163,34	536±258,09	461,1±150,4	409±71,28	438±57,49	403±91,78
	52,83±13,44	55,25±13,07	56,5±7,78	66,5±20,51	62±18,64	54,88±15,41	53±15,38	60,8±22,02
	26±7,29	21,75±8,77	27±1,41	30±8,49	28,13±16,02	23,13±8,32	47,2±25,06	31,6±11,08
	258,7±54,45	280,8±22,23	317±24,75	326±26,16	269,4±44,66	243,9±27,85	223±23,6**	269±79,23
	27,83±5,53	25,25±2,36	25±1,41	29±5,66	29,63±7,13	29,75±6,36	27,8±5,54	28,2±5,36
	63,17±16,89	66,25±16,38	68,5±4,95	77,5±10,61	68,13±22,6	62,75±14,02	67,2±12,28	68,8±15,19
	67±18,21	62,25±3,4	69±8,49	79±18,38	77,63±19,68	69,63±19,94	57,8±2,28	66,6±11,08
	92±23,78	94,25±8,66	115±10,61	120±17,68	84,13±25,15	81±11,26	74±9,14	97±31,65
	163±42,1	176,8±19,1	200±17,68	220±3,5*	163,4±43,8	152,6±18,59	132±12,4*	177±44,08
	127,2±29,58	156,5±75,16	177±5,7*	206±46,0*	146,5±41,48	138,1±27,95	122±17,74	133±29,13
	254,2±141,2	300±145,86	349±271,53	280±101,12	249,1±74,51	260,4±66,92	335±54,45	252±41,11
	5,67±2,88	5,5±1,73	6±2,83	6,5±2,12	6,88±1,96	6,25±2,12	6±1,22	5,2±0,8**

	39 °C-os csapvíz (MV)				39 °C-os termálvíz (TV)			
	0	4	8	12	0	4	8	12
	7,18±14,4	0,67±0,22	3,67	0,44±0,34	0,69±0,49	1,01±0,73	0,63±0,28	1,69±1,35
	2,57±3,08	1,85±1,06	1,96	26,48±35,74	2,85±1,8	1,63±1,02	0,99±0,5*1	3,45±2,64
	9,65±21,6	0,65±0,31	2,11	0,41±0,38	0,58±0,34	1,01±0,84	0,55±0,24	1,13±0,84
	2,9±4,83	1,6±0,88	1,13	26,27±35,96	2,56±2,11	1,51±0,93	0,85±0,4*1	2,48±2,14
	9,75±17,5	2,52±1,02	5,63	26,92±36,08	3,54±1,83	2,64±0,92	1,62±0,6*1,*2	5,13±2,8
	12,5±26,4	2,25±0,87	3,23	26,68±36,35	3,14±2,02	2,52±1,04	1,4±0,5*2,*3	3,61±2,21

Neuropátia

A szenzoros neuropátia paramétereinek (DN-score, NTTS-score) vonatkozásában sem mutatkozott különbség a kezelések hatására (2. táblázat).

Gyulladás, vérkép, véralvadás

A gyulladásos paraméterek (CRP, We) szintén nem változtak (2. táblázat). A vérkép, a vasstátusz, illetve a májfunkciós paraméterek tekintetében sem észleltünk különbséget és nem változtak az alvadási paraméterek (protrombin INR, trombocita-aggregometria) sem (2. táblázat).

Vesefunkció

A vesefunkció (eGFR) esetén azt találtuk, hogy az a 2. vizitnél (4. hét) jobb volt a TV csoportban, mint a HV csoportban. Ezt a különbséget azonban a későbbi vizitek során már nem észleltük. A különbség hátterében a HV csoport 2. vizitének 1. vizithez képesti tendenciaszerű, de a szignifikancia szintjét el nem érő csökkenése állhat, mely azonban később visszafordult (2. táblázat).

Nutritív státusz

A nutritív markerek közül a trigliceridszint a 2. vizitnél (4. hét) alacsonyabb volt a TV, mint a HV csoportban, ugyanakkor ezt a különbséget sem tapasztaltuk a későbbi vizitek során (2. táblázat). Egyéb tápláltsági paraméterek (összcholeszterin, HDL-, LDL-koleszterin, szérumösszfehérje, szérumalbumin) vonatkozásában nem mutatkozott hatás (2. táblázat).

Aminosavprofil (3. táblázat)

Az aminosav-paraméterek tekintetében számos különbséget találtunk. A szérumtreonin szintje a 4. vizit során (12. héten) magasabb volt a TV, mint a HV csoportban. A szérumvalin a TV csoportban a 3. viziten (8. héten) alacsonyabb volt az 1. vizithez (0. hét) képest, azonban a 4. vizitnél ismét növekedett, így ott különbséget már nem észleltünk. A szérumfenilalanin a HV csoport 3. viziténél (8. héten) alacsonyabb volt az 1. vizithez (0. hét)

képest. A szérumleucin a 3. vizit során alacsonyabbnak mutatkozott a TV, mint a HV csoportban, míg a 4. vizitnél (12. héten) magasabb volt az MV, mint a HV csoportban. A szérumlizin a 3. és a 4. vizit (8. és 12. hét) során is magasabb volt az MV, mint a HV csoportban. A szérumaszpartát a TV csoportban csökkent a kezelés előrehaladtával és a 4. vizitnél megfigyelhető szintje alacsonyabb volt az 1. vizithez képest. Ugyanakkor, mivel a változások nem voltak kongruensek, a szignifikáns különbségeknek jelentőséget nem tulajdoníthatunk.

A további aminosavak (glutamát, aszparagin, szerin, glutamin, hisztidin, glicin, arginin, alanin, tirozin, cisztein, metionin, triptofán, izoleucin, prolin) vonatkozásában nem találtunk különbséget.

Hidroxil szabad gyök termelődésére utaló eredmények (4. táblázat)

A különböző tirozin-izomerek tekintetében a következő különbségeket találtuk: a szérum o-Tyr/Phe hányados a TV csoport 3. vizitje (8. hét) során alacsonyabb volt, mint az 1. vizitnél (0. hét), azonban egyebütt nem találtunk konzekvens eltérést. A szérum m-Tyr/p-Tyr hányados magasabb volt a HV csoport 4. viziténél (12. hét), mint az 1. vizitnél (0. hét). A szérum o-Tyr/p-Tyr hányados alacsonyabb volt a TV csoport 3. vizitje (8. hét) során, mint az 1. vizitnél (0. hét), ugyanakkor a 4. vizitre (12. hét) látott emelkedés miatt ott már nem figyelhető meg különbség. A szérum (m-Tyr+o-Tyr)/Phe és (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr hányadosa a TV csoport 3. vizitjekor alacsonyabb volt az azonos csoport 1. vizitéhez és a HV csoport azonos (3.) vizitéhez képest. A változások itt sem voltak kongruensek, a szignifikáns különbségeknek jelentőséget itt sem tulajdoníthatunk.

MEGBESZÉLÉS

Tudomásunk szerint ez az első randomizált, kontrollált vizsgálat, ami a rendszeresen alkalmazott passzív hőhatás és kéntartalmú gyógyvíz hatásait vizsgálta T2DM-ben.

Korábbi metaanalízisünkben, melyben a passzív hőterápia hatását vizsgáltuk T2DM-ben, nem találtunk szignifikáns javulást az éhomi plazmaglükóz és a HbA_{1c} szintjében.³³ A jelen klinikai vizsgálat során sem tudtuk

igazolni a passzív hőhatás, illetve a kéntartalmú gyógyvíz kedvező hatását a szénhidrát-anyagcsere, a zsírsanyagcsere, a testtömegindex, a szubklinikus gyulladás, az oxidatív stressz paraméterei, a vesefunkció és az albuminuria, valamint a kardiovaszkuláris és a neuropátiára utaló tényezők tekintetében.

A vizsgálat eredményességét befolyásolhatta az alacsony betegszám. Az alacsony betegszám elsősorban a COVID-járvánnyal, valamint a bevásárlási kritériumok szigorításával magyarázható. A világjárványt követően a betegek bevonása olyan vizsgálatokba, amelyek rendszeres utazást, több emberrel történő kapcsolattartást igényeltek, nehézé vált. Emellett mivel a vizsgálatot 4 hetesre terveztük, a rendszeresen dolgozó betegek csak kis részét tudtuk bevonni, ugyanis a 70 év alatti, vizsgálatba bevonható, súlyos társbetegséggel nem bíró betegek nagy része még rendszeresen dolgozik.

Korábbi tanulmányok szerint, hasonlóan kis betegszámú klinikai vizsgálatok alapján, melyeket a Diabetologia Hungarica előző számában részletesen bemutattunk,³⁷ mind a hőterápia, mind a kéntartalmú termálvíz kedvező kardiovaszkuláris és metabolikus hatással rendelkezhet, így kiegészítő szerepe lehet a T2DM kialakulásának és szövődményeinek megelőzésében. Ezt azonban a jelen vizsgálatunkban nem tudtuk igazolni, további, nagyobb betegszámú vizsgálatokra lenne szükség. A jelen tanulmányunk alapján a balneoterápiás kezelések hatásosságának vizsgálatát célszerű lenne kiterjeszteni 75, sőt akár 80 éves korosztályig, valamint a nem mozgáskorlátozott cukorbetegekre is.

TÁMOGATÁS

A vizsgálatot a GINOP-2.3.4-15-2020-00 010 jelű pályázat támogatta.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CRP: C-reaktív protein; eNOS: endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz; HbA_{1c}: hemoglobín A_{1c}; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

IRODALOMJEGYZÉK

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. Romeo GR, Lee J Fau, Shoelson SE: Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation-mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(8): 1771-1776. doi:10.1161/ATVBAHA.111.241869
3. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, et al.: Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6275. doi:10.3390/ijms21176275
4. Salas-Salvadó J, Díaz-López, Ruiz-Canela M, et al.: Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care* 2019; 42(5): 777-788. doi:10.2337/dc18-0836
5. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al.: Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728
6. Brunt VE, Howard MJ, Francisco MA, et al.: Passive heat therapy improves endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in sedentary humans. *J Physiol* 2016; 594(18): 5329-5342. doi:10.1113/JP272453
7. Hoekstra SP, Bishop NC, Leicht CA: Elevating body temperature to reduce chronic low-grade inflammation: a welcome strategy for those unable to exercise? *Exerc Immunol Rev* 2020; 26: 42-45.
8. Hoekstra SP, Bishop NC, Faulkner SH, et al.: Acute and chronic effects of hot water immersion on inflammation and metabolism in sedentary, overweight adults. *J Appl Physiol* 2018; 125(6): 2008-2018. doi:10.1152/jappphysiol.00407.2018
9. Krause M, Ludwig Ms, Heck TG, et al.: Heat shock proteins and heat therapy for type 2 diabetes: pros and cons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(4): 374-380. doi:10.1097/MCO.0000000000000183
10. Gupta AA, Bomhoff GL, Swerdlow RH, et al.: Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes* 2009; 58(3): 567-578. doi:10.2337/db08-1070
11. Bathaie SZ, Jafarnejad A, Hosseinkhani S, et al.: The effect of hot-tub therapy on serum Hsp70 level and its benefit on diabetic rats: A preliminary report. *Int J Hyperthermia* 2010; 26(6): 577-585. doi:10.3109/02656736.2010.485594

12. Karpe PA, Tikoo K: Heat shock prevents insulin resistance - Induced vascular complications by augmenting angiotensin-(1-7) signaling. *J Diabetes* 2014; 63(3): 1124-1139. doi:10.2337/db13-1267
13. Hooper PL, Balogh G, Rivas E, et al.: The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones* 2014; 19(4): 447-464. doi:10.1007/s12192-014-0493-8
14. Nava R, Zuhl MN: Heat acclimation-induced intracellular HSP70 in humans: a meta-analysis. *Cell Stress Chaperones* 2020; 25(1): 35-45. doi:10.1007/s12192-019-01059-y
15. Kondo T, Goto R, Ono K, et al.: Activation of heat shock response to treat obese subjects with type 2 diabetes: a prospective, frequency-escalating, randomized, open-label, triple-arm trial. *Sci Rep* 2016; 6: 35690. doi:10.1038/srep35690
16. Hooper PL. Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 924-925. doi:10.1056/NEJM199909163411216
17. Ely BR, Clayton ZS, McCurdy CE, et al.: Heat therapy improves glucose tolerance and adipose tissue insulin signaling in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317(1): E172-E182. doi:10.1152/ajpendo.00549.2018
18. Ely BR, Francisco MA, Halliwill JR, et al.: Heat therapy reduces sympathetic activity and improves cardiovascular risk profile in women who are obese with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019; 317(5): R630-R640. doi:10.1152/ajpregu.00078.2019
19. Oláh M, Koncz Á, Fehér J, et al.: The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity) - A randomised, controlled, follow-up study. *Contemp Clin Trials* 2011; 32(6): 793-801. doi:10.1016/j.cct.2011.06.003
20. Koçak F, Kurt E, Milletli Sezgin F, et al.: The effect of balneotherapy on body mass index, adipokine levels, sleep disturbances, and quality of life of women with morbid obesity. *Int J Biometeorol* 2020; 64(9): 1463-1472. doi:10.1007/s00484-020-01924-x
21. Pallubinsky H, Phielix E, Dautzenberg B, et al.: Passive exposure to heat improves glucose metabolism in overweight humans. *Acta Physiol* 2020; 229(4): e13488. doi:10.1111/apha.13488
22. Carubbi C, Masselli E, Calabrò E, et al.: Sulphurous thermal water inhalation impacts respiratory metabolic parameters in heavy smokers *Int J Biometeorol* 2019; 63: 1209-1216. doi:10.1007/s00484-019-01737-7
23. Viegas J, Esteves AF, Cardoso ME, et al.: Biological effects of thermal water-associated hydrogen sulfide on human airways and associated immune cells: Implications for respiratory diseases. *Front Public Health* 2019; 7: 128. doi:10.3389/fpubh.2019.00128
24. Kimura Y, Kimura H: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FJ Express Summary*, 2004; 18(10): 1165-1167. doi:10.1096/fj.04-1815fje
25. Sélley E, Kun Sz, Szijártó A, et al.: Exenatide induces aortic vasodilation increasing hydrogen sulphide, carbon monoxide and nitric oxide production. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 69. doi:10.1186/1475-2840-13-69
26. Sélley E, Kun Sz, Szijártó A, et al.: Complex vasoactivity of liraglutide. Contribution of three gasotransmitters. *Artery Res* 2015; 11(C): 1-9. doi:10.1016/j.artres.2015.04.001
27. Sélley E, Kun S, Szijártó A, et al.: Vasodilator effect of glucagon: Receptorial crosstalk among glucagon, GLP-1, and receptor for glucagon and GLP-1. *HormMetab Res* 2016; 48: 476-483. doi:10.1055/s-0042-101794
28. El-Seweidy MM, Sadik AHN, Shaker GO, et al.: Role of sulfurous mineral water and sodium hydrosulfide as potent inhibitors of fibrosis in the heart of diabetic rats. *Arch Biochem Biophys* 2011; 506(1): 48-57. doi:10.1016/j.abb.2010.10.014
29. Erceg-Rukavina T, Stefanovski M: Effects of sulphate-sulphide mineral water "Mlječanica" in patients with hypertension. *Mater Sociomed* 2014; 26(6): 364-365. doi:10.5455/msm.2014.26.364-365
30. Prandelli C, Parola C, Buizza L, et al.: Sulphurous thermal water increases the release of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and modulates antioxidant enzyme activity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26(3): 633-646. doi:10.1177/039463201302600307
31. Zaid AA, Alkaraki A, Abu-Siniyeh A, et al.: Evaluation of antioxidant status and oxidativestressmarkers in thermal sulfurous springs residents. *Heliyon* 2019; 5: e02885. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02885
32. Shayea AMF, Mousa AMA, Renno WM, et al.: Chronic treatment with hydrogen sulfide donor GYY4137 mitigates microglial and astrocyte activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 2020; 79(12): 1320-1343. doi:10.1093/jnen/nlaa127
33. Sebők J, Édel Zs, Váncsa Sz, et al.: Heat therapy shows benefit in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2021; 38(1): 1650-1659. doi:10.1080/02656736.2021.2003445
34. Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kóriszmézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi:10.24121/dh.2020.14
35. Nemeth B, Hanzel A., Berenyi K. et al.: A new and validated, randomised, controlled placebo water development trial for medicinal water-based research. *In Vivo* 2021; 35(5): 2881-2888. doi:10.21873/in vivo.12577
36. Czimbalmos Á, Nagy Z, Varga Z: Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Nepegeszsegegy* 1999; 80(1): 4-19.
37. Sebők J, Édel Zs, Nusser N, et al.: A balneoterápia szerepe a 2-es típusú diabetes mellitus komplex kezelésében - irodalmi áttekintés. *Diabetologia Hungarica* 2024; 32(1): 59-67. doi:10.24121/dh.2024.7