

A balneoterápia szerepe a 2-es típusú diabetes mellitus komplex kezelésében – irodalmi áttekintés

Sebők Judit dr.,¹ Édel Zsófia dr.,¹ Nusser Nóra dr.,² Péter Iván dr.,²
Csurgyók Roland dr.,¹ Kun Szilárd dr.,¹ Wittmann István dr.¹

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

² Harkányi Termál Rehabilitációs Centrum

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- balneoterápia
- hőterápia
- kén-hidrogén
- oxidatív stressz

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitus egyre növekvő terhet ró az egészségügyi ellátó-rendszerekre. Az IDF (International Diabetes Federation) 2019-es összefoglalója szerint tizenegyből egy felnőtt diagnosztizált cukorbeteg; becslések szerint 2045-re az anyagcserezavar már több mint 700 millió embert érinthet majd világszerte. Gyakran már a 2-es típusú diabetesz diagnózisának pillanatában észlelhetőek mikro- és/vagy makrovaszkuláris szövődmények, melyek morbiditási és mortalitási rizikónövekedést, a hospitalizációk számának emelkedését is jelenthetik. Az egyre nagyobb jelentőséggel bíró prevenció mellett a betegség kezelése holisztikus szemléletet igényel. Az életmód- és dietoterápia, valamint a gyógyszeres kezelés mellett további lehetőségek kínálkoznak az anyagcsere javítására és a szövődmények kialakulásának lassítására. Természetes ásványvizekkel, termálvizekkel történő kezelések, ivókúrák, fürdőkúrák már az 1950-es évektől kezdve egyre nagyobb teret hódítanak különböző metabolikus eltérések esetén, és így a balneoterápia már nem csak a mozgásszervi bántalmak enyhítésére szolgáló kezelési módszer lett. Az utóbbi évtizedekben felmerült az egész test melegítésével – a maghőmérséklet emelésével – járó hőterápiás kezelések kedvező hatása a különféle anyagcsere-folyamatokra. Ezek a kezelések tartós és rendszeres alkalmazás esetén elsősorban hősokkproteinek aktiválásával számos kedvező változást, pl. a mikroinflammáció csökkenése, az inzulinszenzitivitás növelése, eredményezhetnek. Bizonyos

kultúrákban széleskörűen elterjedt hagyománya van a hőterápia (szauna, hot tub) hétköznapi, akár otthoni alkalmazásának. Összefoglalásunk célja a balneoterápiás és hőterápiás módszerek diabéteszes betegekben történő alkalmazásának, hatásosságának áttekintése volt a rendelkezésre álló irodalmi források alapján.

Key words

- balneotherapy
- heat therapy
- hydrogen sulfide
- oxidative stress
- type 2 diabetes mellitus

The role of balneotherapy in the complex management of type 2 diabetes mellitus – a literature review

Type 2 diabetes mellitus places an increasing burden on health care systems. According to the 2019 IDF (International Diabetes Federation) summary, 1 in 11 adults is diagnosed with diabetes, and projections show that by 2045 more than 700 million people will be living with the metabolic disorder worldwide. Micro- and macrovascular complications are often observed at the time of the diagnosis, leading to increased morbidity and mortality as well as risk of hospitalisations. With an emphasis on prevention the management of the disease requires a holistic approach. There are further options to improve metabolism and reduce the risk of complications in addition to lifestyle modification, diet and combined drug therapy. Since the 1950-s mineral water and spa therapy have become increasingly important in the management of metabolic diseases as a complementary approach applied not only in musculoskeletal disorders. In the recent decades, the beneficial effect of heat therapy (whole body heating resulting in rise of core temperature) has been suggested on various metabolic processes. Regular and long-term heat therapy can result in many beneficial changes (e.g. decrease of microinflammation and rise of insulin sensitivity) primarily by activating heat shock proteins. There is a widespread tradition of using regular heat therapy in some cultures like sauna in Finland or hot tub in Japan. Our aim was to review the use and effectiveness of balneotherapy and heat therapy in diabetic patients based on available literature sources.

A BALNEOTERÁPIA ELTERJEDT ALKALMAZÁSI TERÜLETEI

A természetben előforduló gyógyvizek terápiás célú felhasználása már évszázadok óta elterjedt. A balneológia tudománya ezek kedvező kihasználási lehetőségeivel foglalkozik. A balneoterápia során a természetben előforduló gyógyvizek, ásványvizek, iszapfélék gyógyászati célú felhasználása zajlik, ami során a víz fizikai-mechanikai hatásait (hidrosztatikus nyomás), a hőhatást, valamint a különféle vizek oldott ásványianyag-tartalmát egyaránt kihasználják.

A balneoterápia egyik legszélesebb körben ismert alkalmazása különféle mozgásszervi panaszok enyhítése: artrózisban, krónikus vállövi, deréktáji fájdalomban kimutatható kedvező hatásáról már több magyar randomizált, kontrollált vizsgálat is született, emellett gyulladásos eredetű mozgásszervi megbetegedések, fibromyalgia kezelésében is igazolták eredményességét. Nőgyógyászati gyulladásos kórképek, meddőség, korábbi hasi műtétek utáni összenövések kezelésében szintén fontos kiegészítő szerepe van a gyógyvizes fürdőkúráknak. Különféle szénsavfürdők kedvező hatását artériás verőérbetegségeken már régóta ismerjük, de gyógyvizek hatását vénás

keringési elégtelenség javításában is kimutatták.^{2,3} Fontos terület a balneoterápia dermatológiai felhasználása: psoriasis, atópiás dermatitis kezelésében hatása bizonyított, de emellett fürdőkúrák kedvező pszichológiai-pszichiátriai hatását is leírták már a szorongás oldásában, illetve depresszióban is.⁴

A BALNEOTERÁPIA ÁLTALÁNOS ANYAGCSEREHATÁSAI

Az 1950-es évektől számos közlemény foglalkozik a természetes gyógyvizek különböző kedvező anyagcserehatásaival. A kérdés napjainkra sem veszítette aktualitását. Korábbi klinikai vizsgálatok alapján a balneoterápiának kedvező hatása lehet a zsíryanycsere-re. Egy 2003-ban végzett tanulmány szerint háromhetes komplex balneoterápia és diéta során koleszterin-, HDL- és LDL-csökkenés érhető el, ahogy hasonló hatást magyar szerzők is kimutattak nem diabéteszes betegcsoport vizsgálatá során.^{5,6} Obez (és/vagy inzulinrezisztens) betegek körében végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a meleg vízzel végzett kúraszerű balneoterápia kedvező változásokat idéz elő a zsíryanycsere-n kívül az éhomi glükózszintben, a HOMA-indexben és a CRP-szintben is.⁷

Hidrosztatikai hatás

A vízbe merüléskor a víz hidrosztatikus nyomása hat a szervezetre. Merüléskor a hidrosztatikus nyomás révén a merülés mélységétől függően javulhat a szervek (szív, agy, tüdő) véráramlása, a nyomásváltozásnak diuretikus hatása is lehet. Növekszik a vénás visszaáramlás, a szívfrekvencia és a perctérfogat.^{8,9}

BALNEOTERÁPIA A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK KÖRÉBEN

Anyagcsere és szubklinikus gyulladás

Irodalmi áttekintésünk során kevés olyan randomizált, kontrollált vizsgálatot találtunk, mely 2-es típusú cukorbetegben (T2DM) vizsgálta a balneoterápia hatását.

Egy magyar tanulmányban, ahol nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek körében vizsgálták a balneoterápia eredményességét, T2DM esetén a HbA_{1c} és a CRP rövid távú csökkenését találták, de ez a hatás három hónapos követés során már nem volt kimutatható.¹⁰ Kocak¹¹ és Fioravanti¹² klinikai vizsgálataiban az anyagcsere-paraméterek kedvező irányú változását írták le. Előbbi során morbid obez betegeket (köztük huszonkettő T2DM-es) kezeltek egy nem randomizált, kontrollált vizsgálatban, ennek során a három hétig tartó, heti ötszöri balneoterápia a diabéteszes csoportban javította az éhomi glükózszintet, valamint a zsíryanycsere-paramétereket, csökkentette a leptin- és a viszfatszintet, míg a kedvező hatású adiponektin szintje nőtt. A rövid időtartamú vizsgálat a testsúlyra, gyulladásos paraméterekre nem volt szignifikáns hatással.¹¹ Fioravanti és munkatársai szintén háromhetes kezelés hatásait vizsgálták obez és diabéteszes betegcsoporton, de itt már kombinált intervenció (balneoterápia, iszappakolás, szigorú diéta) történt, emellett nem csak a zsíryanycsere- és a gyulladásos paraméterek javulását, hanem a testsúly csökkenését is leírták.¹²

Bizonyos termálvizek ivókúráként is használatosak. Egy olasz munkacsoport kéntartalmú termálvíz hatékonyságát mutatta ki diabéteszes betegek körében. Jelentős javulás volt észlelhető az éhomi vércukorszintben és az oxidatív stressz vizsgált markereiben, ha az antihyperglikémiás kezelést ivókúrával egészítették ki.¹³

Egy 2020-ban közölt experimentális vizsgálat során diabéteszes patkányokkal végzett megfigyelés vezetett hasonló eredményre mind a glikémia, mind a redoxfolyamatok tekintetében.¹⁴

A természetes ásványvíz kedvező hatását mutatták ki egy kis esetszámmú vizsgálat során is, amelyben azt észlelték, hogy diabéteszes betegeknél a nem alkoholos steatosisban jelentkező májfunkciós laboreltérések és lipidanyagcsere-paraméterek javultak az ivókúrák követően.¹⁵

Makrovaszkuláris szövődményekre kifejtett hatás

Egy, perifériás érszűkületben szenvedő diabéteszes betegek bevonásával készült, randomizált, kontrollált vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a balneoterápiás kezelés a vizsgált betegek 77%-ánál a panaszok mérséklődéséhez

vezetett. Az áramlási viszonyok objektív javulása enyhe érzéskülönböztetés esetén volt kimutatható. A négy hétig tartó vizsgálat során a szénhidrátanyagcsere-paraméterekben (HbA_{1c} , éhomi glükóz, 2 órás posztprandiális glükóz) nem észleltek érdemi változást.¹⁶

Mikrovaszkuláris szövődményekre gyakorolt hatás

A T2DM-ben kialakuló kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fokozott szimpatikus tónusfokozódásban nyilvánul meg, mely önmagában is növeli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Egy cseh munkacsoport szén-dioxid-tartalmú gyógyvizek hatását vizsgálta fürdőkúra és ivókúra együttes alkalmazásával és azt találta, hogy a rosszul kontrollált szénhidrát-anyagcseréjű diabéteszes betegek csoportjában csökkent a szimpatikus idegrendszer aktivitása és javult a szívfrekvencia-variabilitás.¹⁷

A diabéteszes neuropathia kezelésére és a tünetek enyhítésére különféle lábfürdők hatását is vizsgálták. Sós vizes lábfürdő kúra jelentősen javította a betegek neuropathiával összefüggő panaszait.¹⁸ Orosz szerzők objektív javulást mutattak ki a mikrocirkulációban nikotinsavas elektroforézis és pezsgőfürdő hatására.¹⁹

I HŐTERÁPIA DIABÉTESZBEN

A balneoterápia során a gyógyvizek hőmérsékletének, a hőhatásnak kiemelt szerepe van. Egyre több adat szól amellett, hogy a magasabb környezeti hőmérséklet, különösen, ha az rendszeresen ismétlődik – például szauna, meleg vizes fürdő, termálvíz rendszeres igénybevétele –, kedvezően befolyásolja az inzulin jelátvitelét és a glükóz-homeosztázisát. Az ismétlődő passzív hőhatás javítja az endotélfunkciót² és a lipidprofil, csökkenti az artériás merevséget és a vérnyomást,^{21,22,23,24} valamint mérsékli a diabéteszre jellemző szubklinikus gyulladást.²⁵

Hasonló kedvező metabolikus és kardiovaszkuláris változások figyelhetők meg, bár jóval nagyobb mértékben, rendszeres fizikai aktivitás esetén.

Kézenfekvő tehát az a feltételezés, hogy a rendszeres, ismétlődő hőkezelés – szauna, meleg vizes fürdő vagy balneoterápia formájában – a T2DM kiegészítő kezelése

lehet, különösen akkor, ha a cukorbeteg mozgásszervi betegségei miatt nem képes a rendszeres testmozgásra.

Egyelőre azonban kevés, diabéteszes populációban végzett, a fenti állítást alátámasztó klinikai vizsgálat áll rendelkezésre, és a hőterápia potenciális jótékony hatásainak mechanizmusa sem ismert teljes mértékben. A kisszámú, diabéteszes betegek körében végzett klinikai vizsgálatok egyike során nyolc obez, 2-es típusú diabéteszes betegnél három héten át, napi harminc percig tartó meleg (38–41 °C) vízfürdőt követően szignifikáns javulást találtak mind a testsúly, mind az éhomi vércukor, mind a HbA_{1c} tekintetében.²⁶

Egy másik vizsgálatban hatvan 2-es típusú diabéteszes betegnél a hastájékon intermittáló lokális hőterápiát alkalmaztak elektromos stimulációval kombinálva 12 héten át. A beavatkozást követően a viscerális adipozitás, a glükózkontroll, az inzulinrezisztencia, a szisztémás gyulladás, valamint a májszteatózis markerei, a lipidprofil és a vesefunkció is szignifikáns javulást mutatott.²⁶

Egy közelmúltban megjelent japán keresztmetszeti valóélet-vizsgálat során, a Japán kultúrában egyébként fontos szerepet játszó, rendszeres meleg vizes fürdők (hot tub) hatását vizsgálták a kardiovaszkuláris rizikófaktorokra T2DM-esek körében. A több mint 1200 diabéteszes beteg vizsgálata alapján a meleg vizes fürdő gyakoribb használata esetén alacsonyabb BMI, HbA_{1c} és diasztolés vérnyomás volt megfigyelhető.²⁸

A korábbi állatkísérletes, majd a humán vizsgálatok is arra utalnak, hogy a fizikai aktivitás vagy a rendszeresen alkalmazott hőterápia során kiváltott kedvező adaptív mechanizmusok létrejöttében fontos szerepet játszanak a hősokkproteinek.^{29,33}

A hősokkproteinek vagy stresszfehérjék olyan ubikvitin konzervatív fehérjék, melyek védő funkciójuk révén alapvető szerepet töltenek be a sejt túlélésében. Stresszhatásokra, mint a meleg, hideg, hipoxia vagy oxidatív stressz expressziójuk, mennyiségük fokozódik. Szerepet játszanak többek között a stresszhatás révén károsodott fehérjék konfigurációjának helyreállításában vagy degradációjában, az apoptózis gátlásában, az oxidatív stressz és gyulladás elleni védelemben, jelátviteli mechanizmusok és anyagcsere folyamatok szabályozásában, növelik a sejt további stresszhatásra adott védekező képességét.²⁹

T2DM-ben megváltozik a hőszokkproteinek lokalizációja és expressziója, a stresszválasz pedig fokozza a gyulladásos állapotot, ami végső soron az inzulinjelátvitel és inzulinérzékenység további károsodásához vezet. A fizikai aktivitás vagy passzív hőexpozíció hatására emelkedő testhőmérséklet a hőszokkproteinek indukciója, illetve lokalizációjának helyreállítása révén képes javítani a szubklinikus gyulladást, javítja az inzulinérzékenységet és a glikémiás kontrollt.²⁹

Az eddigi kis esetszámú vizsgálatok alapján különbséget kell tenni az akut (egyszeri) és a rendszeres passzív hőhatás között.

Akut egyszeri hőexpozíció (pl. meleg vízbe merülés) után a vizsgálatok nagy része nem tudta kimutatni a hőszokkfehérjék expressziójának változását, a hőexpozíció ugyanakkor a legtöbb vizsgálatban akut gyulladásos választ (legtöbbször az IL-6-koncentráció emelkedését), a NO-koncentráció emelkedését, illetve egyes további vizsgálatokban vércukor-emelkedést indukált.³⁰ Az akut hőexpozíció kiváltotta akut gyulladásos választ, hasonlóan a testmozgás kiváltotta gyulladásos válaszhoz, végül olyan citokinek termelésében nyilvánult meg, amelyek aztán antiinflammatorikus választ indukáltak.^{30,31}

Az ismétlődő, rendszeres hőhatás (legalább 2 héten át tartó 10–60 perces hőexpozíció) esetében azonban, a legtöbb vizsgálat során, az éhomi vércukor- és inzulinkoncentráció csökkenését találták.^{32,33}

A HŐTERÁPIA KOCKÁZATAI

A passzív hőexpozíció okozta nem kívánatos események az irodalom alapján ritkák, bár diabéteszes betegekről kevés adat áll rendelkezésre.

A lehetséges káros hatások között allergiás reakció, bőrszárazság, hőhatás vagy meleg víz kiváltotta gyengeség, vérnyomásesés, syncope, terhes nők esetében vetélés és teratogén hatás került leírásra.

Halálos szövődmény is megemlíthető, bár a hőhatás és a halálos szövődmény közötti egyértelmű összefüggés kérdéses.

Biztosan kontraindikált a hőterápia a terhesség korai szakaszában, anhidrózis fennállásakor, illetve súlyos, nem stabil kardiovaszkuláris megbetegedések (súlyos

aortasztenózis, instabil angina pectoris, közelmúltban elszívott miokardiális infarktus, súlyos szívritmuszavar, súlyos szívelégtelenség) esetében.³³

A KÉN-HIDROGÉN SZERTEÁGAZÓ SZEREPE: PROTEKTÍV KARDIOVASZKULÁRIS, ANYAGCSERE-, VESE- ÉS IDEGRENDSZERI HATÁS

A gyógyászatban használt termálvizek egy részének hatásossága részben azok kén-hidrogén (H_2S)-tartalmában rejlik. A nagy mennyiségben toxikus hatású gáznak fontos szerepe van a szervezet működésében: a nitrogén-monoxidhoz (NO) és a szén-monoxidhoz (CO) hasonlóan gáztranszmitterként működik.

A H_2S a szervezetben főként enzimatis úton (cisz-tationin- γ -liáz [CSE], cisztationin- β -szintáz [CBS], valamint a 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz [MST] és a cisztein-aminotranszferáz [CAT]) révén képződik, de emellett nem enzimatis úton, a bélbaktériumok működése során is kimutatható termelődése.³⁴

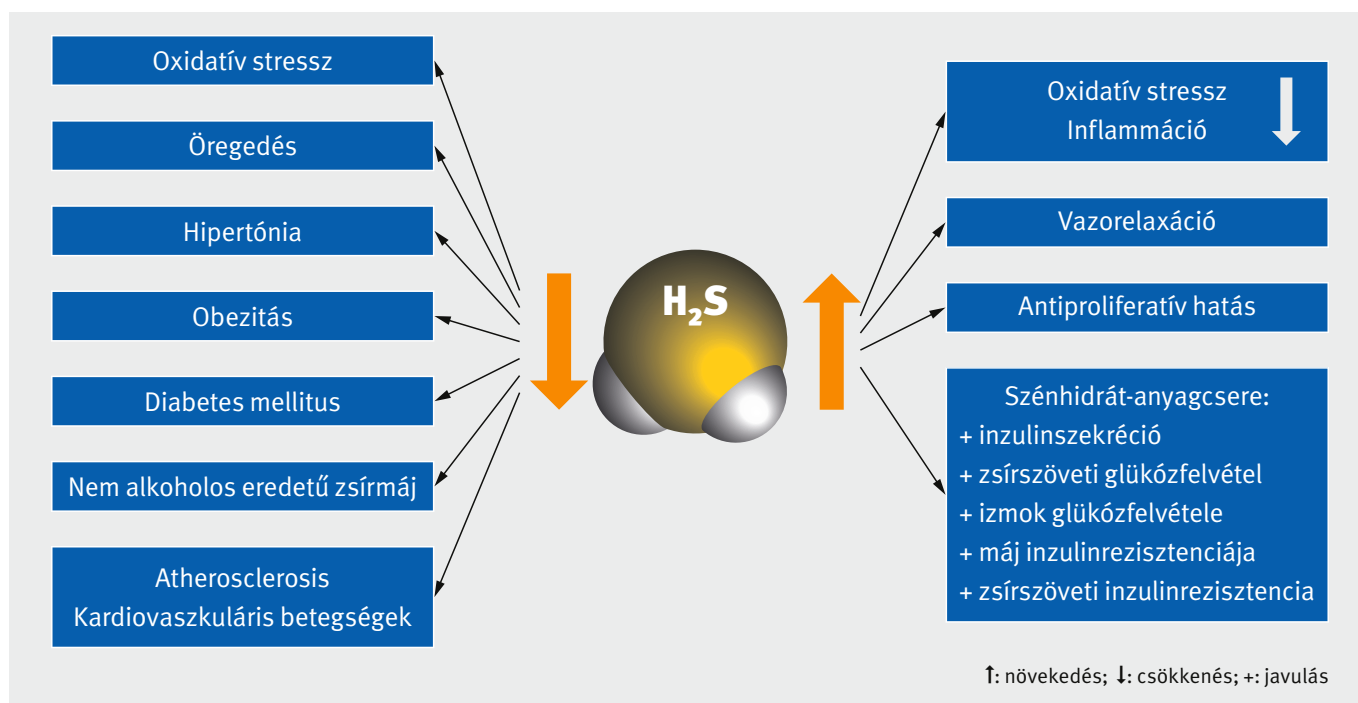
Hatása a különböző anyagcsere-folyamatokra széles körű, szerterágaazó (1. ábra). Szerepe van a redukált glutation képződésében, a reaktív oxigéntermékek (ROS) semlegesítésében.³⁵

A kén-hidrogén a hormondependens vazodilatáció egyik transzmittere. Az exenatid mellett a liraglutid vazodilatátor hatásának kifejlődésében is szerepet játszik. Ez diabéteszes betegek esetén lényeges, hiszen ilyenkor az oxidatív stressz miatt a nitrogén-monoxid-függő vazodilatáció károsodott.

A kén-hidrogén kardioprotektív, vazorelaxáló hatása a vaszkuláris simaizomsejtek proliferációjának gátlásán keresztül is érvényesül és negatív kronotrop hatását állatkísérletes vizsgálat során bizonyították.⁴¹

Az apoptózisra kifejtett hatása kétirányú, különböző kórállapotokban fokozni, vagy épp gátolni képes azt.^{36,37,38,39,40,42} Diabéteszes patkányokkal végzett vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a kén-hidrogén antiapoptotikus hatása révén csökkenteni képes a myocardium fibrózist diabéteszes cardiomyopathiában.⁴³

Korábbi klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a kén-hidrogén szintje magasvérnyomás-betegség esetén csökken,⁴² emellett experimentális tanulmányokban



1. ábra. A kén-hidrogén szerepe cukorbetegségben (Lv B. et al. nyomán⁴²)

a bioszintézist végző enzimek aktivitásának csökkenését is kimutatták.⁴⁵

Protektív hatása mutatható ki atherosclerosisban,⁴² emellett az oxidatív stressz káros hatásainak kivédésében és a redoxfolyamatok egyensúlyának fenntartásában is jelentős szerepe van.⁴³

Fokozott oxidatív stressz állapotában, és úgy tűnik obezításban is, csökkent a H_2S szintje.⁴⁵

A kén-hidrogén egyik hatása a különböző fehérjék perszulfidációja (poszttranszlációs módosítása), ennek során azok térbeli szerkezetét, működését változtatja meg és elősegíti az oxidatív (és nitrozatív) stressz elleni védekezést.⁴⁵ Obezitás és öregedés során is csökkent perszulfidáció figyelhető meg, ennek következtében a ROS és a peroxinitrit eliminálása zavart szenved, fokozva az oxidatív stressz mértékét.⁴⁵

A szénhidrát-anyagcsérére főként kedvező hatása érvényesül, az izmokban elősegíti a glükóz felvételét. A májsejtekben kialakuló mitokondrium-diszfunkció, a H_2S szintjének csökkenése és a csökkent antioxidáns kapacitás több állatkísérletes vizsgálat során kimutathatóan

szerepet játszott a máj elzsírosodásában, az NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) létrejöttében.⁴⁵

Diabéteszes egerek vizsgálata során a fiziológiás endogén kén-hidrogén-szintézis csökkenése mutatható ki.⁴⁶

Kedvező hatást értek el kéntartalmú ásványvízzel orálisan kezelt diabéteszes patkányok esetében, a kialakult diabéteszes nefropátiát szövettanilag kimutathatóan javította, helyreállította a redoxfolyamatok egyensúlyát.⁴⁷ Szintén állatkísérletes modellben H_2S -donor segítségével csökkentették a diabéteszes neuropathiás fájdalmat is.⁴⁸

A kén-hidrogén lehetséges szerepét a 2-es típusú cukorbetegségben az 1. ábra foglalja össze.

Kén-hidrogén és neuroinflammáció

A kén-hidrogén kedvező hatása fiziológiás körülmények között a központi idegrendszer területén is érvényesül. A reaktív oxigén- és nitrogéngyökök semlegesítésén keresztül csökkenti a mikroinflammációt, hatására fokozódik a glutationszintézis, a megfelelő depolarizációhoz szükséges ioncsatornák működését

kedvezően befolyásolja, neurotranszmitterekre (GABA [gamma-amino-vajsav] és MAO [monoaminoxidáz]) gátló hatású, emellett antimitogén hatást is kifejt.⁴⁹

Neurodegeneratív betegségek esetén, mint a Parkinson-kór, Alzheimer-kór, amyotrophiás lateralsclerosis, Huntington-kór kimutatott a H₂S szintjének csökkenése. Diabéteszes betegek körében a Parkinson-kór nagyobb gyakorisággal fordul elő. Az alacsonyabb kén-hidrogén-szint esetén kevésbé érvényesül annak neuroprotektív szerepe. Experimentális vizsgálat során a kén-hidrogén inhalációja kedvező hatású volt Parkinson-kórban.⁵⁰

Kén-hidrogén és a vese

A vesében, többféle enzimátikus úton, a többi szervhez képest nagyobb mennyiségű endogén kén-hidrogén-termelés mutatható ki.⁵¹ Jelenléte szükséges az oxidatív stressz, az autofágia, az apoptózis és a gyulladás hatékony szabályozásához.^{51,52} A kén-hidrogén megfelelő mértékű keletkezése, vagy kén-hidrogén-donor jelenlétében csökken az oxidatív stressz és a következményes vesekárosodás progresszióját jelentő fibrózis.^{51,52} Vesekárosodásban kimutatható a kén-hidrogén csökkent szintje mellett a termelésben szerepet játszó CBS, CSE és 3-MPST enzimek csökkent expressziója is.^{52,53}

Krónikus vesekárosodásban a kén-hidrogén csökkent szintje kimutathatóan korrelál a vesefunkcióval (glomeruláris filtrációs rátával).⁵²

Kén-hidrogén-donoros kezelés (pl. nátrium-hidrogén-szulfid) hatására javulás észlelhető a vesefunkcióban, csökken a nátrium tubuláris reabszorpciója.⁵²

RAAS-gátló hatása révén a kén-hidrogén javulást képes előidézni a vérnyomásban.⁵¹ Experimentális vizsgálat során kimutatták, hogy a kén-hidrogénnek szerepe van

az akvaporinok renális expressziójában és a vizelet mennyiségének szabályozásában is.⁵¹

A kén-hidrogén-donorok kedvező hatását észlelték akut és krónikus vesekárosodásban, fokális szegmentális glomerulosclerosis esetén is.⁵²

Diabéteszes nephropathia során is ismert a kén-hidrogén csökkent szintje, ami ennek a jelentős szövődménynek a progressziójában szerepet játszhat. Diabéteszes egérmódelben kén-hidrogén-donor alkalmazásával csökkenthető volt a gyulladásos citokinek termelésének mértéke, a podocitakárosodás és az oxidatív stressz mértéke, valamint az extracelluláris mátrix felszaporodása.^{51,52}

KÖVETKEZTETÉS

A balneoterápia, különösen a kéntartalmú termálvíz, kedvező kardiovaszkuláris hatással rendelkezhet T2DM-esek kezelése során. A jótékony hatás részben a rendszeres hőexpozíciónak, részben a termálvíz kén-hidrogén-tartalmának köszönhető. A rendszeres, ismétlődő hőhatás a rendszeres fizikai aktivitáshoz hasonlóan javíthatja a diabéteszes betegek anyagcsere-állapotát, csökkentheti a diabétesz szövődményeinek kockázatát. Elképzelhető, hogy a kén-hidrogén-tartalmú termálvíz további gyulladáscsökkentő, antioxidáns, antiapoptotikus, értágító hatása révén, a kén-hidrogén-donor vegyületekhez hasonlóan, további előnnyel bírhat.

A balneoterápia – eme kedvező hatásai következtében – különösen a rendszeres testmozgásra képtelen betegek-nél nyújthat fontos kiegészítő terápiás lehetőséget, de minden cukorbeteg komplex kezelésében előnyös lehet.

További klinikai vizsgálatok szükségesek a rendszeres balneoterápia hatásainak felmérésére T2DM-ben.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CBS: cisztationin-β-szintáz; **CSE:** cisztationin-γ-liáz; **CRP:** C-reaktív protein; **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **HDL:** nagy sűrűségű lipoprotein (high-density lipoprotein); **HOMA:** Homeostatic Model Assessment; **IL-6:** interleukin-6; **LDL:** alacsony sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein); **NAFLD:** nem alkoholos eredetű zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease); **ROS:** reaktív oxigéntermékek (reactive oxygen species)

IRODALOMJEGYZÉK

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition. International Diabetes Federation, Brüsszel, Belgium, 2019. <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition>
2. Bender T, Bálint G, Prohászka Z, et al.: Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary – a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol* 2014; 58(3): 311-323. doi:10.1007/s00484-013-0667-6
3. Bender T: Evidencián alapuló eredmények a balneoterápiában. *Orvostovábbképző Szemle* 2017; 24(4): 72-77.
4. Naser Moaddeli A, Kagamimori S: Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med* 2005; 10(4): 171-179. doi:10.1007/BF02897707
5. Strauss-Blasche G, Ekmekcioglu C, Leibetseder V, et al.: Seasonal variation of lipid-lowering effects of complex spa therapy. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; 10(2): 78-84. doi:10.1159/000071666
6. Oláh M, Koncz A, Fehér J, et al.: The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol* 2010; 54(3): 249-254. doi:10.1007/s00484-009-0276-6
7. Rość D, Adamczyk P, Bońska J, et al.: CRP, but not TNF- α or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015; 16(5): 404-411. doi:10.1631/jzus.B1400219
8. Weenink RP, Wingelaar TT: The circulatory effects of increased hydrostatic pressure due to immersion and submersion. *Front Physiol* 2012; 12: 699493. doi:10.3389/fphys.2012.699493
9. Jiyeon An, Insook Lee, Yunjeong YI: The thermal effects of water immersion. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 1280. doi:10.3390/ijerph16071280
10. 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
11. Koçak FA, Kurt EE, 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
12. Fioravanti A, Adamczyk P, Pascarelli NA, et al.: Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol* 2015; 59(7): 783-789. doi:10.1007/s00484-014-0894-5
13. Costantino M, Giampaolo C, Filippelli A: Effetti della creno-terapia idropinica sullo stress ossidativo [Effects of drinking spa therapy on oxidative stress]. *Clin Ter* 2012; 163(1): 13-17.
14. Lalovic D, Jakovljevic V, Radoman K, et al.: The impact of low mineral content water on cardiac function in diabetic rats: focus on oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 2020; 472(1-2): 135-144. doi:10.1007/s11010-020-03792-w
15. Efimenko NV, Kaisinova AS, Fedorova TE, et al.: Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентуцкого типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа [The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of nonalcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2015; 92(3): 14-17. Orosz. doi:10.17116/kurort2015314-17
16. Qiu Y, Zhu Y, Jia W, et al.: Spa adjuvant therapy improves diabetic lower extremity arterial disease. *Complement Ther Med* 2014; 22(4): 655-661. doi:10.1016/j.ctim.2014.05.003
17. Fialová E, Kittnar O: The development of selected cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes mellitus during a spa treatment. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl 5): S661-S667. doi:10.33549/physiolres.933228
18. Vakilinia SR, Vaghassloo MA, Alias F, et al.: Evaluation of the efficacy of warm salt water foot-bath on patients with painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med* 2020; 49: 102325. doi:10.1016/j.ctim.2020.1023254
19. Kulchitskaya DB, Turova EA, Konchugova TV, et al.: Влияние комплексного применения электрофореза никотиновой кислоты и воздушно-пузырьковых ванн на микроциркуляцию у больных с диабетической полинейропатией [The effect of complex use of nicotinic acid electrophoresis and air bubble baths on microcirculation in patients with diabetic polyneuropathy]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2020; 97(3): 31-34. Orosz. doi:10.17116/kurort20209703131
20. Brunt, V.E., 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
21. Imamura M, Biro S, Kihara T, et al.: Repeated thermal therapy improves impaired vascular endothelial function in patients with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 1083-1088. doi:10.1016/s0735-1097(01)01467-x
22. Thomas KN, van Rij AM, Lucas SJ, et al.: Lower-limb hot-water immersion acutely induces beneficial hemodynamic and cardiovascular responses in peripheral arterial disease and healthy, elderly controls. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312(3): R281-R291. doi:10.1152/ajpregu.00404.2016
23. Maley MJ, Hunt AP, Stewart IB, et al.: Passive heating and glycaemic control in non-diabetic and diabetic individuals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(3): e0214223. doi:10.1371/journal.pone.0214223
24. 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* (1985) 2018; 125(6): 2008-2018. doi:10.1152/jappphysiol.00407.2018
25. Hooper PL: Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 924-925. doi:10.1056/NEJM199909163411216
26. 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. *Scientific Reports* 2016; 6(1): 35690. doi:10.1038/srep35690
27. 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
28. Katsuyama H, Hakoshimaa M, Adachia H, et al.: Habitual Hot-Tub Bathing and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cardiol Res* 2022; 13(3): 144-153. doi:10.14740/cr1371
29. 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
30. Leicht CA, James LJ, Briscoe JHB et al.: Hot water immersion acutely increases postprandial glucose concentrations *Physiol Rep* 2019; (20): e14223. doi:10.14814/phy2.14223
31. 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

32. 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.
33. Krause M, Ludwig MS, Heck TH, et al.: Heat shock proteins and heath therapy for typ 2 diabetes: pros and cons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 374-380. doi:10.1097/MCO.0000000000000183
34. Wang R: Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev* 2012; 92(2): 791-896. doi:10.1152/physrev.00017.2011
35. Levitt MD, Furne J, Springfield J, et al.: Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. *J Clin Invest* 1999; 104(8): 1107-1114. doi:10.1172/JCI7712
36. Zhao WM, Zhang J, Lu Y, et al.: The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001; 20(21): 6008-6016. doi:10.1093/emboj/20.21.6008
37. 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
38. 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
39. 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
40. Kimura Y, Kimura H: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J* 2004; 18(10): 1165-1167. doi:10.1096/fj.04-1815fj
41. Xu M, Wu YM, Li Q, et al.: Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits. *Sheng Li Xue Bao* 2008; 60(2): 175-180.
42. Lv B, Chen S, Tang C, et al.: Hydrogen sulfide and vascular regulation – An update. *J Adv Res* 2020; 27: 85-97. doi:10.1016/j.jare.2020.05.007
43. 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
44. Kimura Y, Kimura H: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J* 2004 18(10): 1165-1167. doi:10.1096/fj.04-1815fj
45. Comas F, Moreno-Navarrete JM: The impact of H₂S on obesity-associated metabolic disturbances. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5): 633. doi:10.3390/antiox10050633
46. Brancialeone V, Roviezzo F, Vellecco V, et al.: Biosynthesis of H₂S is impaired in non-obese diabetic (NOD) mice. *Br J Pharmacol* 2008; 155(5): 673-680. doi:10.1038/bjp.2008.296
47. Safar MM, Abdelsalam RM: H₂S donors attenuate diabetic nephropathy in rats: Modulation of oxidant status and polyol pathway. *Pharmacol Rep* 2015; 67(1): 17-23. Epub 2014 Aug 20. doi:10.1016/j.pharep.2014.08.001
48. 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
49. Shefa U, Kim MS, Jeong NY, et al.: Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 1873962. doi:10.1155/2018/1873962
50. Kida K, Yamada M, Tokuda K, et al.: Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(2): 343-352. doi:10.1089/ars.2010.3671
51. Dugbartey GJ: Physiological role of hydrogen sulfide in the kidney and its therapeutic implications for kidney diseases. *Biomed Pharmacother* 2023; 166: 115396. doi:10.1016/j.biopha.2023.115396
52. Ngowi EE, Sarfraz M, Afzal A, et al.: Roles of hydrogen sulfide donors in common kidney diseases. *Front Pharmacol* 2020; 11: 564281. doi:10.3389/fphar.2020.564281
53. Feliers D, Lee HJ, Kasinath BS: Hydrogen sulfide in renal physiology and disease. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25(13): 720-731. doi:10.1089/ars.2015.6596
54. Kasinath BS, Feliers D, Lee HJ: Hydrogen sulfide as a regulatory factor in kidney health and disease. *Biochem Pharmacol* 2018; 149: 29-41. Epub 2017 Dec 7. doi:10.1016/j.bcp.2017.12.005