

Szemelvények a diabéteszes neuropátia klinikumából és terápiájából

Kempler Péter,¹ Vági Orsolya Erzsébet,¹ Körei Anna Erzsébet,¹ Menyhárt Adrienn,¹ Osgyán Karola,¹ Putz Zsuzsanna,¹ Keresztes Katalin,² Horváth Viktor¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

² Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Kulcsszavak

- alfa-liponsav
- autonóm neuropátia
- halálozás
- osteoporózis
- szenzoros neuropátia
- tünetmentes infarktus
- tünetmentes ischaemia

Key words

- autonomic neuropathy
- alpha-lipoic acid
- mortality
- osteoporosis
- sensory neuropathy
- silent infarction
- silent ischemia

Összefoglalás

A diabéteszes neuropátia irodalma napról napra bővül. A szerzők az autonóm és szenzoros neuropátia túlélésre gyakorolt hatását, a tünetmentes szívizom-ischaemia és infarktus jelentőségét, valamint az autonóm funkció és az osteoporózis nemrégiben feltárt összefüggését tekintik át. Bemutatják az ACCORD vizsgálatban a neuropátiával kapcsolatban tett megfigyeléseket, ezen belül azt a legújabb elemzést is, mely szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia csak nőkben emeli a halálozást. Végül a szerzők röviden bemutatják az MDT DIAB EPI vizsgálat neuropátiával kapcsolatos eredményeit, melyek az alfa-liponsav kedvező hatását igazolták a tüneti szerekekkel szemben.

Selected clinical and therapeutic aspects of diabetic neuropathy

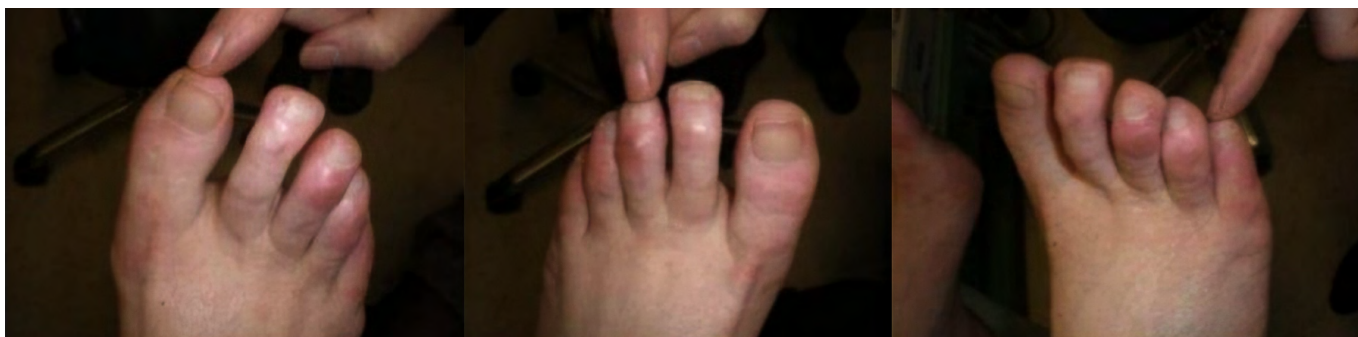
The body of literature on diabetic neuropathy continues to expand rapidly. This review discusses the impact of autonomic and sensory neuropathy on survival, with special emphasis on the clinical relevance of silent myocardial ischemia and infarction, as well as the recently identified association between autonomic dysfunction and osteoporosis. The authors summarize neuropathy-related findings from

the ACCORD study, including a recent analysis suggesting that cardiovascular autonomic neuropathy increases mortality only in women. Finally, the results of the MDT DIAB EPI study are briefly presented, highlighting the beneficial effects of alpha-lipoic acid in comparison to symptomatic treatments.

A diabéteszes neuropátia patomechanizmusát tekintve az utóbbi időszakban nem merült fel klinikai relevanciával járó új adat. Az alábbiakban a diagnosztikával, a klinikai képpel és a terápiával kapcsolatos néhány új aspektusra szeretnénk felhívni a figyelmet.

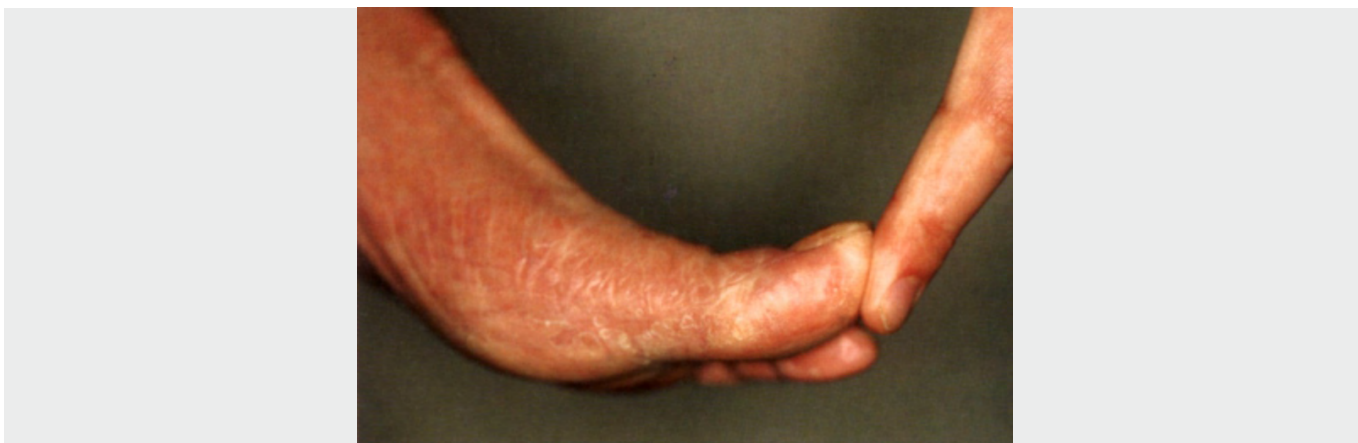
DIAGNOSZTIKA

A Rayman és mtsai által leírt Ipswich touch test talán a legegyszerűbb és költséggel nem járó teszt a szenzoros neuropátia kimutatására. A vizsgált beteg behunyja a szemét, a vizsgáló lehetőleg finoman megérinti mindkét láb első,

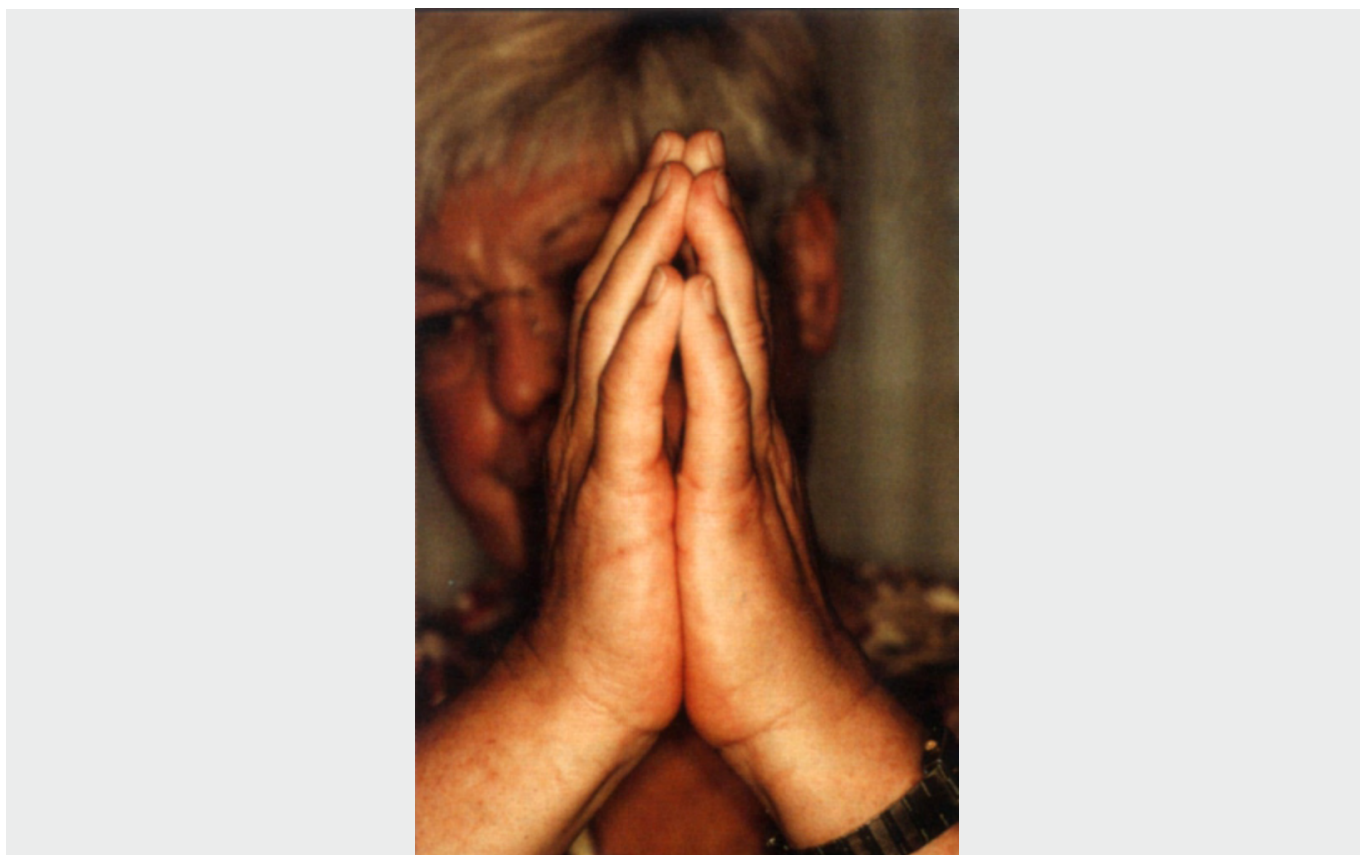


1. ábra. Ipswich touch test

A vizsgált személy behunyt szeme mellett a vizsgáló finoman megérinti mindkét láb első, harmadik és ötödik ujját. Neuropátia akkor áll fenn, ha a beteg legalább két érintést nem érez.



2. ábra. A hallux flexiójának beszűkülése neuropátia következtében



3. ábra. Cheiroarthropathia („imádkozó” kéztartás)

Ép körülmények között a vizsgált személy a két tenyerét teljes mértékben össze tudja érinteni, ahogy az imádkozáskor történik. Minél súlyosabb a neuropátia, ez annál kevésbé sikerül.

harmadik és ötödik lábujját. Fiziológiás körülmények között a beteg mind a hat érintést érzi. Ha legalább két érintést nem érez a hat közül, akkor a hipesztéziás típusú szenzoros neuropátia diagnózisa felállítható (1. ábra). Régebben ismert, de ritkán alkalmazott, költséggel szintén nem járó teszt a lábon a halluxnak a vizsgáló által történő flexiója. Ép beidegzés mellett a hallux 70 fokban flektálható, minél súlyosabb a neuropátia, annál kisebb mértékben (2. ábra). A felső végtagon ritkán alkalmazott egyszerű módszer a cheiroarthropathia vizsgálata. A beteg két tenyerét összeérinti, mintha imádkozna. Minél súlyosabb fokú a neuropátia, annál kevésbé sikerül összeérinteni a két tenyeret (3. ábra). Mindkét teszt a motoros neuropátia megítélésére alkalmas, a beidegzett izmok kóros működése az ízületi mozgások beszűküléséhez vezet.

I KARDIOVASZKULÁRIS AUTONÓM NEUROPÁTIA

Tünetmentes infarktus és ischaemia, ritmuszavarok

A tünetmentes szívizom-ischaemia és infarktus fontos összetevője a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia követéses vizsgálatok által jól dokumentált kedvezőtlen prognózisának.² A silent infarktusos betegek esetében ritkábban kerül sor revaszkularizációra, és ugyancsak ritkán részesülnek hatékony szekunder prevenciók gyógyszeres kezelésben, ami jelentősen növeli a halálozás és ezen belül a hirtelen szívhalál kockázatát.³ Vähätalo és mtsai⁴ esetkontrollos tanulmányukban egyértelmű összefüggést találtak a boncolással megerősített

silent infarktus és a hirtelen szívhalál kockázata között. Cheng és mtsai⁵ két nagy populációs vizsgálat, az Atherosclerosis Risk in Communities és a Cardiovascular Health Study tanulmány eredményeinek összesített elemzését végezték el. Igazolható volt, hogy a silent infarktus gyakoribb (az infarktusok közel 60%-a), mint a klinikai tünetekkel járó infarktus, és a néma infarktus a hirtelen szívhalál kockázatának 2,65-szörös növekedésével jár. A silent infarktus prognosztikai jelentőségében faji, nemi és életkorbeli különbségeket találtak: a néma infarktus és a hirtelen szívhalál közötti összefüggés erőteljesebb volt a fehérbőrű, kaukázusi népesség, a férfiak és a fiatalabb korosztály esetében. Eredményeik arra utalnak, hogy a silent infarktus napjainkban alulértékelt népességügyi probléma, mivel elterjedtebb, mint a tünetekkel járó infarktus. A hirtelen szívhalál kockázatának előrejelzése és az agresszívabb kockázatkezelés érdekében szükség van a silent infarktusok EKG-val történő korai felismerésére.

A fájdalomtalan vagy atípusos infarktus fokozott kockázatot jelent a beteg számára; a néma infarktus az egyéb prognosztikus tényezőktől függetlenül 4,1-szeresre növeli az infarktust követő jelentős kardiovaszkuláris esemény és a halálozás relatív kockázatát a tünetes infarktust elszenvedett betegekhez képest.⁶ Szív-MR-vizsgálattal az első akut miokardiális infarktus miatt hospitalizált betegek 8,2%-ában igazoltak korábbi silent infarktust.⁷ A betegek átlagosan 6,8 éves követése során a silent infarktusos csoportban a betegek 28,1%-a halt meg, míg a néma infarktus nélküli csoportban 10% volt a halálozás. Az összhálózás kockázata 3,9-szeres, míg a súlyos kardiovaszkuláris események összetett végpontjának (összhálózás, reinfarktus, koszorúér-bypass és ischaemiás stroke) kockázata 3,1-szeres volt a korábban néma infarktust nem szenvedett betegekhez képest. A néma infarktus és a halálozás közötti összefüggés az egyéb klinikai és infarktussal összefüggő prognosztikus tényezőktől – infarktus típusa, mérete, reperfüziós stratégia, bal kamrai ejekciós frakció, mikrovaskuláris obstrukció – függetlennek bizonyult. Az eredmények felhívják a figyelmet, hogy az infarktus prognosztikus tényezői közül a korábbi néma infarktus a hagyományos kockázati tényezőknél jelentősebb értékkel bír, jelezve, hogy ez a magas kockázatú alcsoport megkülönböztetett klinikai figyelmet

érdemel.⁷ A néma infarktus és a kardiovaszkuláris események, valamint az összhálózás fokozott kockázata közötti összefüggésre az Európai Kardiológus Társaság 2019-es szakmai irányelve is felhívja a figyelmet.⁸

A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (CAN) prognózisa

A CAN kedvezőtlen prognózisát igazoló legmarkánsabb adatokat Ziegler metaanalízise szolgáltatotta.⁹ Kilenc követéses vizsgálat eredményének összesített elemzése kapcsán – melyek közül az egyik Jermendy prospektív vizsgálata¹⁰ volt – az átlagosan 5,8 éves követés során a CAN-ban szenvedő betegek halálozása 29%-nak bizonyult, szemben a CAN-tól mentes betegek csoportjában megfigyelt 6%-os mortalitással. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az összehasonlítás alapjául szolgáló vizsgálatok többségében „abszolút adatokat” értékelték, tehát azokat a potenciális befolyásoló tényezőket (pl. szénhidrátanyagcsere-helyzet, életkor, rizikófaktorok, társbetegségek) szempontjából nem korrigálták.

A hazai egészségbiztosítási rendszer jellegéből adódóan a betegek egészségügyi adatai egyetlen biztosítónál találhatóak meg és etikai engedély birtokában tudományos céllal követhetőek, adódott a lehetőség, hogy a Semmelweis Egyetem Neuropátia Laboratóriumában végzett vizsgálatok eredményeit szisztematikusan feldolgozva értékeljük, vajon az általunk alkalmazott, a neuropátia korai detektálására is alkalmas vizsgálati módszerekkel igazolt autonóm vagy szenzoros perifériás idegkárosodás befolyással bír-e a betegek összhálózására.

Retrospektív analízisünk során a Neuropátia Laboratóriumban 1997–2016 közt megjelent, korábban neuropátia vizsgálaton át nem esett, klinikánk ellátási területéhez tartozó cukorbeteg adatokat dolgoztuk fel.¹¹ A társbetegségek súlyozására az egyszerűsített Charlson-pontrendszert használtuk.¹² Összesen 1011 fő 2-es típusú és 131 fő 1-es típusú cukorbeteg részletes adatsora állt rendelkezésünkre. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának segítségével a betegek 1997. január és 2018. december közti időszakon belüli, bármilyen eredetű halálózásának (összhálózás) felmérésére volt lehetőség.

Első lépésben a CAN és a szimmetrikus polineuropátia (DSPN) összmortalitásra kifejtett hatásának felmérése

külön-külön történt, majd a két neuropátiatípus együttes hatásának becslésére is sor került.

A vizsgálat szenzitivitási analízise során annak érdekében, hogy a gyorsan progrediáló állapotok okozta halálózást ne vegyük figyelembe, a diagnózis felállításkor ismert malignitásban szenvedő, illetve a követés első két évében elhunyt betegeket kizártuk a későbbi analízisből.

1-es típusú cukorbetegjeinket átlagosan 9 ± 5 SD éven át követve azok 21%-át veszítettük el. Az elhunytak a követés végén életben maradt betegekhez képest átlagosan 12 évvel idősebbek voltak és cukorbetegségük is 4 évvel hosszabb ideje állt fenn.

A 2-es típusú cukorbetegjeink mintegy 8 ± 5 SD éves követése során betegeink 44%-át elvesztettük.

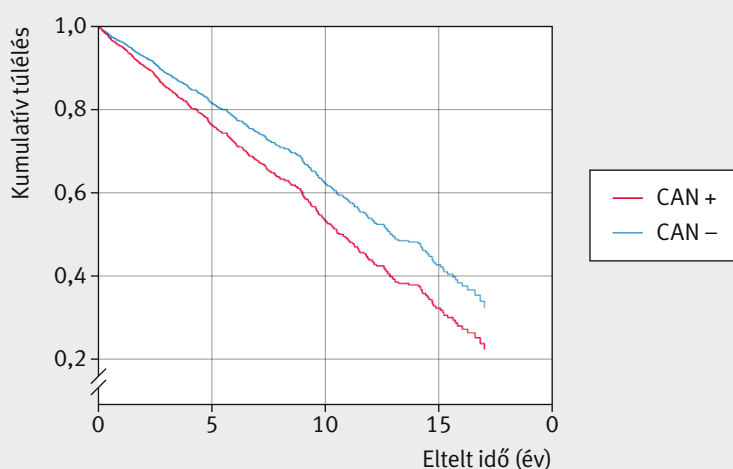
Az életkorra, nemre, antropometriai adatokra és a diabétesz tartamára illesztett összhálózást a CAN jelenléte nem befolyásolta 1-es típusú cukorbetegjeinkben (HR: 1,16, 95%-os CI: 0,50–2,71), ugyanakkor a DSPN jelenléte szignifikánsan növelte annak kockázatát (HR: 2,99, 95%-os CI: 1,03–8,63). 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben ugyanakkor mind a CAN (HR: 1,31, 95%-os CI: 1,07–1,61) (4. ábra), mind a DSPN (HR: 1,54, 95%-os CI: 1,26–1,88) szignifikánsan emelte az összhálózás kockázatát. Abban a modellben, ahol a CAN és a DSPN hatásait együttesen vizsgáltuk, az előzőhöz viszonyítva nem

találtunk különbséget az összmortalitásban (CAN: HR: 1,32, 95%-os CI: 1,07–1,64, $p < 0,01$; DSPN: HR: 1,44, 95%-os CI: 1,17–1,76, $p \leq 0,0001$), ami azt sejteti, hogy a két neuropátiatípus egymástól függetlenül is az összhálózást fokozó hatással bír. A szenzitivitási analízis nem befolyásolta eredményeinket.

Az ACCORD vizsgálat, a CAN és a halálózás összefüggéseire a következő fejezetben térünk ki.

AZ ACCORD VIZSGÁLAT ÉS A NEUROPÁTIA

Az ACCORD vizsgálat az utóbbi két évtized diabetológiai tanulmányai közül az egyik legismertebb.¹³ A korábban tartósan kedvezőtlen anyagcserehelyzetű 2-es típusú diabéteszes betegekben az intenzív ágon a 6%-os HbA_{1c}-érték elérését tűzték ki célul, sok esetben inzulinkezelés mellett több orális antidiabetikumot is adtak. Három és fél év elteltével a vizsgálatot idő előtt be kellett fejezni, mert a halálózás az intenzív kezelési csoportban szignifikáns mértékben emelkedett. A tanulmány azzal a kedvezőtlen következménnyel is járt, hogy megkérdőjelezte a minél optimálisabb szénhidrátanyagcsere-helyzetre való törekvés jogosultságát. Valójában sajnos a metabolikus memória/örökség negatív irányban is érvényesül: az optimális



4. ábra. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia hatása a halálózásra 2-es típusú cukorbetegjeinkben, saját 20 éves követéses vizsgálatunkban

glikémiás kontrollra a 2-es típusú diabetesz felfedezésétől kezdődően kell törekednünk.

Ugyanakkor az ACCORD vizsgálat eredményei számos további elemzésre adtak lehetőséget: kiderült, hogy a kórelőzményben szereplő neuropátia volt az intenzív ágon bekövetkező halálozás legfontosabb független prediktorra.¹⁴ Érdekes, hogy a perifériás neuropátiát az ACCORD tanulmányban nem vizsgálták; feltették a kérdést, hogy tud-e a beteg neuropátiáról, és az igennel válaszolók esetében igazolódott a halálozás magas kockázata az intenzív ágon.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia és a szívelégtelenség összefüggése

Kaze és mtsai az ACCORD tanulmány azon betegeit értékelték, akik körében a vizsgálat elején szívelégtelenség nem állt fenn.¹⁵ Igazolást nyert, hogy CAN fennállása esetén a szívelégtelenség kockázata 2,65-szörös a CAN-mentes betegekkel történő összevetés során. Meglepő-e ez az adat? Egyáltalán nem. A CAN klinikai manifesztációi sorába tartozik a diasztolés és a szisztolés pumpafunkció károsodása is. Szélesebb értelemben a CAN nem csak egy diabeteszes mikrovaskuláris szövődmény, hanem a kardiovaszkuláris adaptáció globális károsodása. CAN-ban szenvedő cukorbetegekben tehát az esetleges szívelégtelenség irányában fokozott gondossággal kell tájékozódunk, és mérlegelnünk kell SGLT-2-gátló kezelés bevezetését.

A CAN prognózisa az ACCORD vizsgálatban

A CAN prognózisáról több adat áll rendelkezésünkre, mint a szenzoros neuropátia és a túlélés összefüggéséről. Ennek egyik fontos oka, hogy cukorbetegekben a CAN vizsgálatára a standard kardiovaszkuláris reflextesztek jól beváltak, és a megjelent publikációk többségében is ezeket alkalmazták. Az ACCORD vizsgálat e tekintetben különbözött a tanulmányok többségétől: két szívfrekvencia-variabilitási paraméter mellett a QT-indexet értékelték.¹⁶ Az eredmények szerint a CAN súlyossága szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással, és e tekintetben a vizsgálat intenzív és standard kezelésben részesülő ága között nem mutatkozott különbség.

A CAN prognózisa az ACCORD vizsgálatban 2.0 – a kedvezőtlen prognózis csak nőkben figyelhető meg

Kínai szerzők (ezen nem szabad meglepődni, a Kínából származó közlemények minősége az utóbbi években hihetetlen fejlődést mutatott) az eredetileg 2008-ban publikált ACCORD vizsgálat¹³ adatait értékelték újra, munkájuk 2025-ben jelent meg.¹⁷ A CAN és a halálozás összefüggését a korábbi publikációkhoz hasonlóan megerősítették, azonban emellett külön-külön is értékelték a vizsgálatban részt vevő nők és férfiak adatait. A CAN mindhárom, a vizsgálatban alkalmazott diagnosztikus módszerét külön-külön értékelve megállapították, hogy a CAN és a halálozás összefüggése a beteganyag egészében szignifikáns volt, a nemeket külön-külön értékelve azonban az összefüggés csak nőkben mutatkozott szignifikánsnak, férfiakban egyáltalán nem volt kimutatható. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a kapott eredmények magyarázata nem ismert, viszont fontos, hogy a CAN túlélésre gyakorolt hatásának értékelése során a férfiak és a nők adatait külön-külön is értékelni kell.

A MIKROVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK ÉS A HALÁLOZÁS HOSSZÚ TÁVÚ, PROSPEKTÍV ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Dán szerzők 12 éves prospektív tanulmányban a mikrovaskuláris szövődmények és a halálozás összefüggését vizsgálták 1-es típusú diabeteszesekben. Összesen 3828 beteget vontak be a vizsgálatba, akik közül 503 beteg hunyt el. A legnagyobb, 2,2-szeres halálozással a nefropátia járt. A nefropátia esetében az eltelt idő függvényében kezdetben egy emelkedés, majd egy csökkenés volt dokumentálható. A neuropátia esetében a szenzoros neuropátia fennállását értékelték: hipesztéziás típusú szenzoros neuropátia fennállása 1,7-szeres halálozással járt. Fontos megfigyelés, hogy a neuropátia fennállásával összefüggő többletalálozás nem mutatott összefüggést a neuropátia időtartamával, hanem már a neuropátia kezdetétől fennállt.¹⁸ A retinopátia és a halálozás között nem mutatkozott összefüggés. Ez természetesen nem

változtat azon a tényen, hogy a retinopátia következtében hazánkban évente kb. ezer cukorbeteg megvakul, és ennél sokkal több beteg esetében alakul ki súlyos fokú látásromlás.

AZ AUTONÓM NEUROPÁTIA ÉS AZ OSZTEOPORÓZIS ÖSSZEFÜGGÉSE

Zhang és mtsai vizsgálatukba 276 fő 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteget vontak be, és arra keresték a választ, hogy van-e olyan, a kardiovaszkuláris autonóm funkciót jellemző paraméter, mely egyértelmű és független összefüggést mutat ezen betegekben a csont ásványianyag-sűrűségével (BMD), illetve a FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) alapján meghatározott törési kockázattal.¹⁹ A vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik egyéb, a csontanyagcserét vagy autonóm funkciót befolyásoló betegségben nem szenvedtek. A CAN-t a hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztekkel és a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) idő- és frekvenciatartománybeli mutatóival (a paraszimpatikus aktivitás tükröző nagy frekvenciás [HF – high frequency] és a szimpatikus aktivitást tükröző alacsony frekvenciás [LF – low frequency] komponens, illetve a HF/LF hányados) jellemezték.

A vizsgált cukorbetegeket két csoportba osztották aszerint, hogy szenvednek-e kardiovaszkuláris autonóm neuropátiában, vagy sem. A vizsgálat egyértelműen rámutatott, hogy az autonóm neuropátiás cukorbetegek kisebb BMD-vel és magasabb törési kockázattal rendelkeznek. A CAN súlyossága szignifikáns összefüggésben állt az oszteopénia, illetve az oszteoporózis előfordulásával. A szívfrekvencia-variabilitás paramétereinek, elsősorban a paraszimpatikus funkciót jellemző értékeknek a beszűkülése és a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúlyt jellemző LF/HF hányadosnak a megnövekedése jelentősebb volt a porotikus betegekben az oszteopéniás, illetve normális BMD-vel rendelkező 2-es típusú cukorbetegben észlelthez képest. Amennyiben azt vizsgálták, hogy melyik HRV-paraméter áll legszorosabb összefüggésben a combnyakon, illetve a lumbális gerincen mért BMD-értékekkel, akkor egyértelműen az LF/HF hányados mutatta a legszorosabb összefüggést. A major porotikus és csípőtáji törések szempontjából regressziós

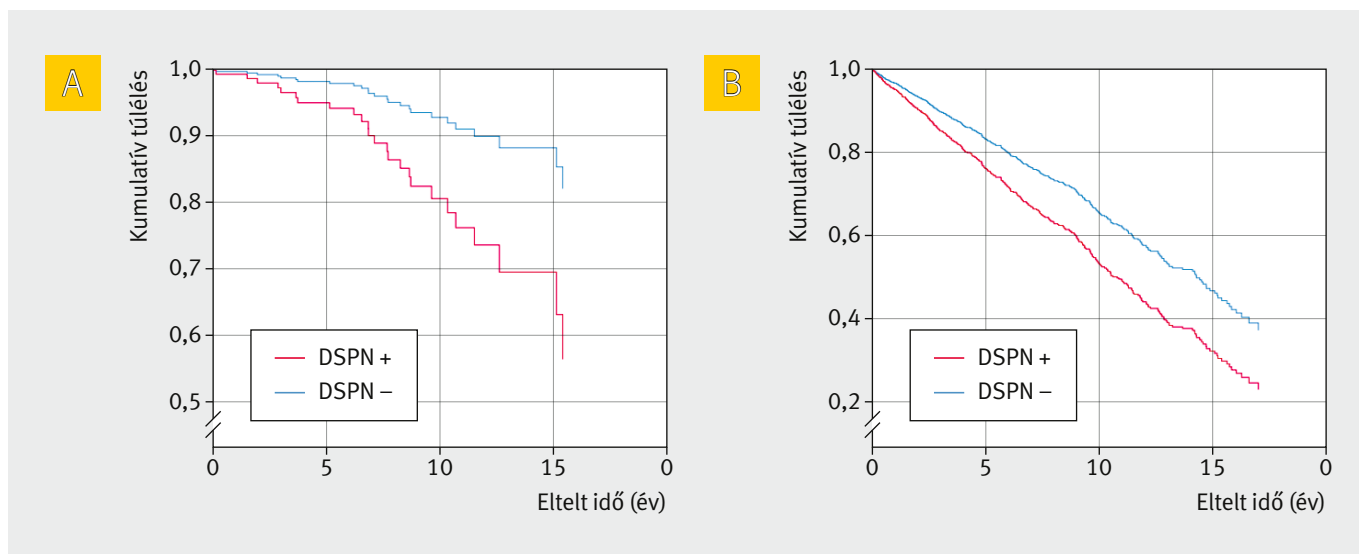
analízis során a legpontosabb prediktornak az LF/HF adódott, és ez az összefüggés a HbA_{1c}-, BMI-értéktől, D-vitamin-szinttől, dohányzástól, antihipertenzív gyógyszereléستől és diabétesztartamtól független volt. Az LF/HF hányados a vizsgálatban 3,17 cut-off érték mellett kiváló szenzitivitással és specificitással jelezte az oszteoporózis fennállását 2-es típusú diabéteszes betegekben. Összességében a paraszimpatikus autonóm funkció károsodása, valamint a szimpatikus aktivitás fokozódása áll összefüggésben cukorbetegben a csont ásványianyag-tartalmának csökkenésével.

A kardiovaszkuláris autonóm funkció beszűkülése és a csökkent ásványianyag-tartalom közötti összefüggést 1-es típusú cukorbetegben Hansen és mtsai igazolták.²⁰

A SZOMATIKUS NEUROPÁTIA PROGNÓZISA CUKORBETEGEKBEN

Hicks és mtsai²¹ nagy esetszámú tanulmányukban (n=7114) a diabéteszes eredetű és a nem diabéteszes neuropátia halálózásra kifejtett hatását hasonlították össze. A neuropátia kimutatása Semmes-Weinstein-monofilamentummal történt, cukorbetegben prevalenciája 27% volt. A manifeszt neuropátia jelenléte 40 éves kor feletti, 1-es és 2-es típusú cukorbetegben az összhalálózást 49%-kal (95%-os CI: 1,15–1,94), a kardiovaszkuláris halálózást pedig 66%-kal (95%-os CI: 1,07–2,57) növelte. További fontos adat, hogy a neuropátia jelenléte a nem diabéteszes populációban is az összhalálózás 31%-os (95%-os CI: 1,15–1,50) növekedésével járt együtt. A manifeszt diabétesz hiányában diagnosztizált perifériás neuropátia prevalenciája 11,6% volt.

Már említett retrospektív követéses vizsgálatunkban a CAN mellett a szenzoros neuropátia és a halálózás összefüggését is értékeltük.¹¹ Az életkorra, nemre, antropometriai adatokra és a diabétesztartamra illesztett összhalálózást a DPSN jelenléte szignifikáns mértékben növelte mind 1-es típusú cukorbetegben (HR: 2,99, 95%-os CI: 1,03–8,63), mind pedig 2-es típusú diabetes mellitusban (HR: 1,54, 95%-os CI: 1,26–1,88). Az adatokat grafikusán az 5. ábrán mutatjuk be. Látható, hogy a DPSN-ben szenvedő, illetve DSPN-mentes cukorbeteg túlélési görbéje viszonylag hamar, néhány év után elválk, és



5. ábra. A diabéteszes szenzoros neuropátia hatása a mortalitásra 1-es (A) és 2-es (B) típusú diabéteszes betegekben

a két csoport közötti különbség folyamatosan nő. A DSPN prognózisára vonatkozó adataink hasonlóak más munkacsoportok eredményeihez.^{18,22}

VÉKONYROST-NEUROPÁTIA

A vékonyrost-neuropátia elég sok félreértésre ad lehetőséget. A legfontosabb, hogy fennállására elsősorban neuropátiára utaló típusos panaszok és érdemben negatív vizsgálati eredmények esetén valószínűsíthető. E betegekben motoros károsodás nincs, a mélyreflexek megtartottak, a vibráció- és helyzetérzés megtartott. A fő gondot többnyire azt jelenti, hogy a szokásosan elvégzett vizsgálatok negatív eredménye alapján a neuropátia diagnózisának felállítása elmarad. Valójában e betegekben a neuropátia diagnózisát a típusos tünetek alapján fel kell állítani és a betegek kezelését meg kell kezdeni.

A vékonyrost neuropátia kimutatására szolgáló módszerek (korneális konfokális mikroszkópia, punch biopszia) alkalmazása csak egészen ritka különleges esetekben javasolt, a korneális konfokális mikroszkópia rendkívül drága berendezés és különleges vizsgálati felkészültséget igényel, a punch biopszia elvégzése pedig egyértelműen invazív vizsgálat.

NEUROPATHIA DIABETICA ALFA-LIPONSAV-, ILLETVE TÜNETI KEZELÉSE

Az MDT DIAB EPI vizsgálat keretében végzett retrospektív (2009–2019) adatbázis-elemzésünkben olyan cukorbeteg betegek szerepeltek, akik diabéteszes neuropátia miatt alfa-liponsav adásával végzett oki terápiában, vagy csak tüneti gyógyszeres kezelésben részesültek. A klinikai események alakulását a propensity score matching módszer szerint illesztett, egymással összehasonlítható két betegcsoportban vizsgáltuk.^{23,24}

Az alfa-liponsavval (vs. tüneti szerekkel) kezelt betegcsoportban a kockázati arány (HR) értéke előnyösebben alakult az alábbi kimeneti események vonatkozásában: akut miokardiális infarktus (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,60–0,89, $p=0,0016$), stroke (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,62–0,82, $p<0,0001$), szívelégtelenség miatti hospitalizáció (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,66–0,78, $p<0,0001$), daganatos betegségek (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,76–0,92, $p=0,0002$), összmortalitás (HR: 0,55, 95%-os CI: 0,49–0,61, $p<0,0001$). Az alsó végtagi amputáció terén különbség nem mutatkozott a két betegcsoport között (HR: 1,05, 95%-os CI: 0,89–1,25, $p=0,5455$). Az összefüggések hasonlóan alakultak akkor, ha az események éves gyakoriságát vizsgáltuk.

A retrospektív adatbázis-elemzésünk eredményei szerint a diabéteszes neuropátia miatt alfa-liponsav adásával végzett oki terápia (vs. tüneti gyógyszeres kezelés) a kardio- és cerebrovaszkuláris morbiditás, a dagados betegségek és az összhalálozás kockázati arányának csökkenésével állt összefüggésben. A vizsgálatban az alfa-liponsavval, illetve tüneti szerekkel kezelt betegek összehasonlítására került sor. Az eredményt magyarázhatja az alfa-liponsav kedvező, illetve a tüneti szerek kedvezőtlen hatása, vagy – legnagyobb valószínűséggel – az előbbi kettő együttes hatása. Az MDT DIAB EPI vizsgálatban csak a tb-támogatással a gyógyszerterekben kiváltott készítményekre vonatkozó adatokat tudtuk értékelni. Ennek megfelelően a benfotiaminnal kapcsolatos eredmények sajnos nem szerepelhettek adatalemzésünkben. Eredményeink hipotézist generáló adatoknak tekinthetők és további vizsgálatokat igényelnek, ugyanakkor az alfa-liponsavval napjainkig végzett több ezer vizsgálat közül egyértelműen a legkeményebb

adatoknak tekinthetők a végpontok tekintetében. Adódik a kérdés, hogy miért nem áll rendelkezésre az alfa-liponsav adásával kapcsolatban több adat a kemény végponttal járó vizsgálatokra vonatkozóan. A válasz voltaképpen egyszerű: egy neuropátia kezelésére szolgáló készítmény, mint az alfa-liponsav esetében a primer végpont minden esetben a neuropátia valamilyen tünete vagy jele lesz, sohasem kardiovaszkuláris végpont. Így adatalemzésünk új adatokat szolgáltatott az alfa-liponsav alkalmazásával kapcsolatban.

Egy közelmúltban megjelent, három földrész szakértői által összeállított „expert consensus” a patogenetikai alapon nyugvó oki készítményeket tünetekkel járó és tünetmentes esetekben is egyértelműen javasolta a neuropathia diabetica kezelésére.²⁵ A cikket röviden ismertette a 2025-ben az év elején megjelent „Neuropathiák a klinika gyakorlatban” című könyv negyedik kiadása (alkotó szerkesztő: Kempler Péter, társszerkesztő: Várkonyi Tamás).²⁶

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BMD: a csont ásványianyag-tartalma (bone mineral density); **CAN:** kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (cardiovascular autonomic neuropathy); **DSPN:** szimmetrikus polineuropátia (distal symmetric polyneuropathy); **HF:** magas frekvencia (high frequency); **HR:** kockázati arány (hazard ratio); **LF:** alacsony frekvencia (low frequency)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Rayman G, Vas PR, Baker N, et al.: The Ipswich Touch Test: A simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1517-1518. doi:10.2337/dc11-0156
2. Keresztes K: Tünetmentes szívinfarktus, ritmuszavarok. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.): Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Pharmindex, Budapest, 2025. pp. 135-144.
3. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al.: 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138(13): e210-e271. doi:10.1161/CIR.0000000000000548
4. Vähätalo JH, Huikuri HV, Holmström LTA, et al.: Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. *JAMA Cardiol* 2019; 4(8): 796-802. doi:10.1001/jamacardio.2019.2210
5. Cheng YJ, Jia YH, Yao FJ, et al.: Association between silent myocardial infarction and long-term risk of sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(1): e017044. doi:10.1161/JAHA.120.017044
6. Kwong RY, Sattar H, Wu H, et al.: Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 2008; 118(10): 1011-1020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826
7. Amier RP, Smulders MW, van der Flier WM, et al.: Long-term prognostic implications of previous silent myocardial infarction in patients presenting with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(12): 1773-1781. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.009
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486 – Corrigendum in: *Eur Heart J* 2020; 41(45): 4317. doi:10.1093/eurheartj/ehz828
9. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10(4): 339-383. doi:10.1002/dmr.5610100403
10. Jermendy Gy, Tóth L, Vörös P, et al.: Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991; 46(2): 189-200.

11. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: Association of Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Distal Symmetric Polyneuropathy with All-Cause Mortality: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 6662159. doi:10.1155/2021/6662159
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
14. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al.: Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(4): 721-727. doi:10.2337/dc09-1471
15. Kaze AD, Yuyun MF, Erqou S, et al.: Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 634-641. doi:10.1002/ehfj.2432
16. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1578-1584. doi:10.2337/dc10-0125
17. Zhou Z, Huang Y, Zhuang X, et al.: Sex differences in the association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in patients with type 2 diabetes: the ACCORD Study. *J Am Heart Assoc* 2025; 14(2): e034626. doi:10.1161/JAHA.124.034626
18. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, et al.: Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia* 2019; 62: 633-643. doi:10.1007/s00125-019-4812-6
19. Zhang Y, Bai J, Li L, et al.: Research for correlation between heart rate variability parameters and bone mineral density in patients of type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2023; 46(1): 79-88. doi:10.1007/s40618-022-01886-4
20. Hansen CS, Theilade S, Lajer M, et al.: Cardiovascular autonomic neuropathy and bone metabolism in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2018; 35(11): 1596-1604. doi:10.1111/dme.13777
21. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, et al.: Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2021; 174(2): 167-174. doi:10.7326/M20-1340
22. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al.: Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008; 31(7): 1360-1366. doi:10.2337/dc08-0107
23. Jermendy Gy, Rokszin Gy, Fábíán I, et al.: Diabéteszes neuropátiában szenvedő cukorbeteg morbiditási és mortalitási adatai: alfa-liponsavval végzett oki vs. tüneti terápia összehasonlítása – hazai, országos adatbázis elemzésének eredményei. *Diabetol Hung* 2023; 31(6): 449-458. doi:10.24121/dh.2023.24
24. Jermendy Gy, Rokszin Gy, Fábíán I, et al.: Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid vs. symptomatic pharmacotherapies – a nationwide database analysis from Hungary. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 201: 110734. doi:10.1016/j.diabres.2023.110734
25. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al.: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 186: 109063. doi:10.1016/j.diabres.2021.109063
26. Kempler P, Várkonyi T (szerk.): *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Pharmindex, Budapest, 2025.