AZ IDEGRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK VIZSGÁLATA MAGAS NEUROPATHIA KOCKÁZATÚ BETEGCSOPORTOKBAN

Magony Sándor dr.

PhD értekezés összefoglaló

Témavezető: Dr. Várkonyi Tamás PhD

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Belgyógyászati Klinika

Interdisciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged

2022

Az értekezés alapját képező közlemények

I**. Magony S,** Nyiraty Sz, Tóth B, Pesei F, Orosz A, Ábrahám Gy, Kempler P, Lengyel, Cs, Várkonyi T. Peripheral sensory nerve hyperaesthesia in women with polycystic ovary syndrome MINERVA ENDOCRINOLOGY 2021 **(impact factor: 1.529)**

II. **Magony S,** Nyiraty Sz, Fehértemplomi K, Tóth B, Pesei F, Orosz A, Lengyel Cs, Kempler P, Várkonyi T. Inzulinpumpa-kezelést igénylő, kedvezőtlen anyagcsere-állapotú 1-es típusú diabeteses betegek autonóm idegrendszeri funkciójának jellemzői DIABETOLOGIA HUNGARICA 2020;28(6)289-296.

III. **Magony S,** Nyiraty Sz, Fehértemplomi K, Tóth B, Pesei F, Orosz A, Lengyel Cs, Kempler P, Horváth V, Várkonyi T. Long-term follow-up of the autonomic function among patients with type 1 diabetes treated with insulin pump. DIABETES STOFFWECHSEL UND HERZ 2021;30(3)193-197. (**impact factor 0.262)**

Az értekezés alapját képező közlemények impakt faktora: 1.791

Egyéb közlemények

Palásti P, Zombori T, Kaiser L, **Magony S**, Kakuja F, Vörös A, Morvay Zita, Kincses ZsT, Palkó A, Fejes Zs. „Rés a pajzson" – a pajzsmirigy modern képalkotó vizsgálata multidiszciplináris szemszögből ["Gap in the shield" – imaging of the thyroid gland from the multidisciplinary perspective] ORVOSI HETILAP 2021;162(14)530-541. **(impact factor: 0.54)**

Brzózka Á, Kuthi L, Hajdú E, **Magony S**, Király IE, Kincses ZsT, Szatmári A, Szalma E, Palkó A, Fejes Zs. Testicularis adrenalis rest tumor a congenitalis adrenalis hyperplasia hátterében ORVOSI HETILAP 2020;161(16)623-631. **(impact factor: 0.54)**

Ku CR, Brue T, Schilbach K, Ignatenko S, **Magony S**, Chung YS, Kim BJ, Hur KY, Kang HC, Kim JH et al. Long-acting FC-fusion rhGH (GX-H9) shows potential for up to twice-monthly administration in GH-deficient adults EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 2018;179(3)169-179. **(impact factor 5.107)**

Csajbók É, Páll I, **Magony S**, Sepp K, Valkusz Zs. A felnőttkori transzszexualizmus és kezelése MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2016;69(2-3)134-140

Magony S, Borthaiser Z, Valkusz Zs. Terhesség és anyai pajzsmirigy betegség MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 2016;79(1)16-19.

Orosz A, Csajbok E, Czekus Cs, Gavaller H, **Magony S**, Valkusz Zs, Varkonyi T, Nemes A, Baczko I, Forster T. et al. Increased Short-Term Beat-To-Beat Variability of QT Interval in Patients with Acromegaly. PLOS ONE 2015;(10)4e0125639 **(impact factor 3.057)**

Magony S, Valkusz Zs, Csajbok E, Sepp K, Gardi J, Szecsi M, Julesz J, Wittmann T. A kalcium-anyagcsere útvesztői [In the labyrinth of calcium metabolism] ORVOSI HETILAP 2013;154(9)351-355.

Sepp K, Nagy M, Csajbók É, **Magony S**, Valkusz Zs, Wittmann T. Második primer tumor előfordulása differenciált pajzsmirigy-carcinomás betegekben MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2013;66(2)87-93.

Bella Zs, Fulop B, Csajbok E, **Magony S**, Valkusz Zs, Herczegh Sz, Jori J, Bodosi M, Czigner J, Barzo P. Endoszkópos posterior transseptalis hypophysisműtét: A sebészi technika fejlődése a teljes endoszkópos tumoreltávolításig 61 eset elemzése alapján [Endoscopic, posterior transseptal pituitary surgery – Learning curve of the surgical technique and equipment in 61 operations] IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 2012;65(7-8)271-279. **(impact factor 0.348)**

Szécsi M, Ondré D, Tóth I, **Magony S**, Wölfling J, Schneider Gy, Julesz, J. Determination of rat 5alpha-reductase type 1 isozyme activity and its inhibition by novel steroidal oxazolines ACTA BIOLOGICA HUNGARICA (1983-2018) 2010;61(3) 274-281. **(impact factor 0.793)**

Csajbók É, **Magony S**, Valkusz Zs, Pánczél P, Julesz, J. Poliglanduláris autoimmun szindróma különböző megjelenése HLA-identikus egypetéjű ikrekben MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2009;62(5)391-398.

Magony S, Valkusz Zs, Csajbók É, Gardi J, Kiss I, Julesz J. A diagnosztika és terápia lehetőségei acromegaliában – esetismertetés. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2009;62(5)385-390.

Valkusz Zs, **Magony S**, Csajbók É, Julesz J. Mellékvesekéreg-carcinoma - mindig reménytelen? Esetismertetések és áttekintés MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2009;62(5)399-403.

Magony S, Julesz J. Daganatos betegségek endokrin megnyilvánulásai - áttekintés MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2008;61(3)166-170.

Magony S, Julesz J. Terhesség és prolactinoma MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2007;60(5)433-436.

Hubina E, Czirják S, Görömbey Z, Julesz J, Kovács GL, Kovács L, Laczi, F, **Magony S**, Mezősi E, Nemes O et al. A felnőttkori növekedésihormon-pótló kezelés 10 éves hazai tapasztalatai MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2006;59(2)71-82.

Laczi F, **Magony S**, Julesz J. Korszerű lehetőség az acromegalia gyógyszeres kezelésére: octreotid, a tartós hatású somatostatin-analóg [Current alternative in the pharmacotherapy of acromegaly: the long-acting somatostatin analogue octreotide]
ORVOSI HETILAP 2002;143(19.Suppl. 2.)1062-1066.

Pócsik A, Pikó B, Vörös E, **Magony S**, Borbola, Gy. Bifocalis germinoma. MAGYAR RADIOLÓGIA 1998;72(1)19-21.

Citálható előadáskivonatok

Nyiraty Sz, **Magony S,** Fehértemplomi K, Tóth B, Pesei, F, Orosz A, Lengyel Cs, Kempler P, Ábrahám Gy, Várkonyi T. Subcutan inzulinpumpa-kezelést igénylő, rossz anyagcsere-állapotú 1-es típusú diabeteses betegek autonóm idegrendszeri funkciójának jellemzői DIABETOLOGIA HUNGARICA 2019; 27(S1): 43-44.

Magony S, Nyiraty Sz, Pesei F, Tóth B, Orosz A, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Kempler P, Várkonyi T. Korai szenzoros hyperaesthesia polycystás ovarium szindrómában szenvedő nőbetegekben DIABETOLOGIA HUNGARICA 2018; 26(S)167-68.

Várkonyi T, **Magony S**, Nyiraty Sz, Pesei F, Tóth B, Orosz A, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Kempler P. Evaluation of autonomic and sensory nerve function in women with polycystic ovary syndrome Paper: P31 (2018) 28th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rome, Italy, 4-7 September 2018.

1 Bevezetés és célkitűzés

A preventív medicina célja egyéni és populációs szinten az egészség és a jólét állapotának védelme és fenntartása, az egyének és a lakosság betegségeinek, rokkantságának és elkerülhető halálozásának megelőzése illetve csökkentése. A prevenciós medicina interdiszciplináris módszerekkel közelít meg számos, az egészséget befolyásoló tényezőt. A neuropathia változatos megjelenésű, számos élettani folyamat egyensúlyát károsító idegrendszeri állapot, mely jelentősen rontja a betegek életminőségét, valamint megnövekedett morbiditással és mortalitással jár. A neuropathia kialakulásának vagy progressziójának megelőzése elengedhetetlen a magas kockázatú betegekcsoportokban, ezért nagyon fontos minden olyan lehetséges állapot feltárása, mely neuropathiás szövődményhez vezethet. A magas vércukorszinten kívül számos olyan kóros állapot létezik, amelyek potenciálisan neuropathiát okozhatnak. A disztális szimmetrikus szenzomotoros polyneuropathia kockázati tényezői közé tartoznak cukorbetegségben a szív- és érrendszeri rizikófaktorok, melyek közé az életkor, a magas vérnyomás betegség, a dyslipidaemia, az oxidatív stressz és az elhízás sorolhatóak. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (AN) szintén gyakran társul 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben a jól ismert makrovaszkuláris kockázati tényezőkkel, mint a magas vérnyomás betegség, a hipertrigliceridémia és a dohányzás. Összhangban azokkal az eredményekkel, amelyek arra utalnak, hogy a súlyos hiperglikémia nem kizárólagos oka a neuronális károsodásnak, prediabéteszes betegekben is dokumentáltak vegetatív és szenzoros neuropathiát. A polyneuropathia prevalenciája prediabéteszben obesitással, zsigeri elhízással és a perifériás artériás betegséggel növekedést mutat. A magasabb inzulinszint káros hatással van az idegrendszer működésére, a hiperinzulinémiás/euglikémiás clamp vizsgálatok során fokozott izom- és szív szimpatikus aktivitást mutattak ki egészséges alanyokban, továbbá a felállásra bekövetkező vérnyomásválasz esetében 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő idősebb felnőttekben megváltozott válaszkészség igazolódott. 2035 metabolikus szindrómában szenvedő betegen végzett keresztmetszeti vizsgálatban a perifériás neuropathia összefüggést mutatott az inzulinrezisztenciával, függetlenül a metabolikus szindróma egyéb összetevőitől. Az inzulinrezisztenciának meghatározó szerepe van a polycystás petefészek szindróma (PCOS) patogenezisében, továbbá a PCOS a neuropathia kialakulásának számos kockázati tényezőjével bír, mint a károsodott glükóz-anyagcsere, a magas vérnyomás, az elhízás, a hyperlipidaemia. Ezen túlmenően a PCOS-ben szenvedő nők hyperandrogenizmusa hozzájárulhat a szív- és érrendszeri betegségek és valószínűleg a neuropathia kialakulásához is. Bár nőknél a PCOS az egyik leggyakoribb endokrin rendellenesség, kevés adat áll rendelkezésre az idegrendszeri

diszfunkciók manifesztációiról ebben a betegségben. Tudományos tevékenységünk első részében a kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenzoros funkciók felmérését tűztük ki célul PCOS-ben szenvedő nőkben.

Széles körben elfogadott tény, hogy az 1-es típusú cukorbetegségben az AN a mortalitás független kockázati tényezője, ami különösen a szimpatikus idegrendszer viszonylagos megnövekedett aktivitásával magyarázható a paraszimpatikus funkció gyengülése miatt. Az AN-ban szenvedő betegek életkilátásait rontó további etiológiai tényezők a csökkent kardiovaszkuláris adaptáció, a diasztolés diszfunkció és a szívritmuszavarok megnövekedett előfordulási aránya, melyek hirtelen szívhalálhoz vezethetnek. Az AN a kardiovaszkuláris halálozás kritikus rizikótényezője, ezért minden lehetséges terápiás lehetőséget meg kell ragadni az idegrendszeri szövődmények megelőzésére vagy progressziójának csökkentésére. Az 1-es típusú cukorbetegségben e célok elérésének egyik legfontosabb eszköze a glikémiás kontroll szigorú céltartományban tartása. Nem ismert, hogy az anyagcsere-optimalizálást követően mennyi idő múlva mutatkozik meg ennek jótékony hatása az autonóm idegrendszer működésére. Közismert tény, hogy összefüggés igazolható a hosszú távú glikémiás kontroll és a neuropathia előfordulása között. A korábbi tanulmányok és megfigyelések hangsúlyozzák a korai glikémiás kontroll meghatározó szerepét az AN hosszú távú progressziójában, valamint igazolják a paraszimpatikus károsodás dominanciáját az AN kezdeti szakaszában. 17 randomizált vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy a hatékony glikémiás kontroll szignifikánsan megakadályozta a klinikai neuropathia kialakulását 1-es típusú diabétesz mellitusban, míg a 2-es típusú cukorbetegségben ez az összefüggés kevéssé mutatkozott nyilvánvalónak. A hosszú távú glikémiás kontroll fontos szerepet játszik az 1-es típusú cukorbetegségben a neuropathia kialakulásában, de néhány megfigyelés relatíve kis betegszámú vizsgálatban arra utal, hogy a glükózszint rövid távú változásai is befolyásolhatják az idegrendszer működését mindkét típusú cukorbetegségben vagy akár egészséges egyénekben is. Az irodalmi adatok egyértelműen azt támasztják alá, hogy az optimális glükóz anyagcsere elérése az egyetlen módja a neuropathia kialakulásának megelőzésére, illetve progressziójának csökkentésére. Az 1-es típusú cukorbetegség kezelésének és glikémiás kontrolljának legintenzívebb formája a szubkután inzulin pumpakezelés bevezetése, amely a főétkezések előtti bólus adagokkal egészíti ki a bazális folyamatos inzulinadagolást. A korábbi irodalmi adatokat áttekintve nem ismert, hogy mennyi időt kell a betegnek a jobb glikémiás állapotban töltenie ahhoz, hogy az idegrendszer neuropathiás működészavara javuljon. A disszertáció második részében az autonóm kardiovaszkuláris funkció jellemzőit vizsgáltuk azon 1-es típusú cukorbetegekben, akiknek glikémiás kontrollja inzulinpumpa kezelést tett szükségessé.

Az irodalmi adatok és a fentiekben részletezettek alapján vizsgálataink fő céljai a következők voltak:

- PCOS-ben szenvedő nők perifériás szenzoros és kardiovaszkuláris autonóm funkcióinak felmérése,
- a mért idegi funkciók és a neuropathia lehetséges rizikófaktorai közötti (életkor, BMI, szérum inzulin, vércukorszint, HOMA index, tesztoszteron, androsztendion) összefüggések vizsgálata,
- az 1-es típusú cukorbetegek kardiovaszkuláris autonóm funkcióinak jellemzése az inzulinpumpa kezelés megkezdésekor,
- 1-es típusú cukorbetegek kardiovaszkuláris autonóm funkcióinak követése rövid távú (2 hónapos) inzulinpumpa kezelés során,
- inzulinpumpa kezelés alkalmazása mellett 1-es típusú cukorbetegek kardiovaszkuláris autonóm státuszának hosszú távú (6 éves) vizsgálata.

2 Betegek

2.1 Az idegrendszeri funkció vizsgálata PCOS-ben szenvedő nőknél

27 PCOS-s nő vett részt a vizsgálatban (életkor: 28,7±1,8 év, átlag±SE). Az éhgyomri vércukor és szérum inzulin szintet, a tesztoszteron és az androszténdion szintet, a testtömeget és a testmagasságot mértük PCOS-s betegekben és a kontrollokban. A Homeostasis Model Assessment (HOMA) értéket az éhgyomri inzulin- és vércukor értékekből számítottuk ki a PCOS-s betegekben. A nőbetegekben nem diagnosztizáltunk cukorbetegséget; az éhgyomri vércukorszint 4,5±0,09 mmol/l, a betegcsoport átlagos BMI-je 29,7 kg/m2 volt, a betegeknek neuropathiás tüneteik nem voltak. A kontroll csoport 24 egészséges, normál testsúlyú nőből állt, a leíró paraméterekben a BMI kivételével szignifikáns különbség a betegcsoporthoz képest nem volt (életkor: 28,1±1 év, éhomi glükóz: 4,1±0,07 mmol/l, BMI: 22,6±0,8 kg/m^2). A HOMA index a PCOS-s csoportban inzulinrezisztenciát mutatott (2,64±0,59 vs 1,92±0,33, $p<0,05$; PCOS vs kontroll). A PCOS diagnózisát a Rotterdami Konszenzus alapján állapítottuk meg.

2.2 A kardiovaszkuláris autonóm funkció rövid távú követése inzulinpumpával kezelt 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél

Ebben a vizsgálatban 38 (23 nő és 15 férfi) 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg és 10 egészséges kontroll (6 nő és 4 férfi) vett részt. A betegek fiatal felnőttek (életkor

29,5±1,3 év±SE) voltak, a cukorbetegség fennállásának időtartama 13,8±1,5 év volt. Átlagos BMI-jük 23,2±0,6 volt. A pumpakezelés előtt a vércukor ingadozása minden betegben hektikus volt, gyakran meghaladta a 10 mmol/l/nap értéket (24/38 beteg). A HbA1c minden esetben (38/38 beteg) 8%-nál magasabb volt, a HbA1c átlagos értéke 8,7%±0,2 volt. A cukorbetegséggel összefüggő szövődmények előfordulása 16 esetben retinopathia, 10 esetben nephropathia és 10 esetben neuropathia formájában volt igazolható a vizsgálat kezdetén. Az első autonóm reflex tesztet minden beteg esetében az inzulinpumpa kezelés megkezdése előtt 1 héten belül elvégeztük. A második autonóm reflex tesztet 2 hónappal a pumpakezelés megkezdése után végeztük el. Meghatároztuk a betegek HbA1c értékét a pumpa kezelés kezdetén és 2 hónappal később. A kontrollcsoport nem különbözött szignifikánsan a leíró paraméterek tekintetében a betegcsoporttól (átlagéletkor: 27,8 ± 2 év, átlagos BMI: 24,1±0,4).

2.3 Az autonóm funkció hosszú távú követése inzulinpumpával kezelt 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében

Ebben a vizsgálatban 13 (7 nő és 6 férfi) 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteget vontunk be. A betegek fiatal felnőttek (30,4±2,7 év, átlag±SE) voltak, a cukorbetegség fennállásának időtartama 16,5±2,7 év volt. A betegcsoport BMI-je a pumpakezelés megkezdésekor 24,2±1,0 kg/m2, a HbA1c ugyanekkor 8,85±0,2% volt. Az első kardiovaszkuláris reflex teszt (CRT) vizsgálatot minden beteg esetében elvégeztük a szubkután inzulinpumpa kezelés megkezdése előtt 1 héten belül. A kardiovaszkuláris autonóm funkció felmérésére 2 hónappal majd 6 évvel a pumpakezelés megkezdését követően került sor. A HbA1c szintet mindhárom időpontban meghatároztuk.

3 Módszerek

3.1 Az AN vizsgálata

Az AN jelenlétét és súlyosságát négy standard CRT segítségével jellemeztük minden betegben. Ezek a mérések az autonóm funkció non-invazív, klinikailag releváns, reprodukálható és standardizált tesztjein alapulnak. E tesztek közül három a pulzusszám változásait ítéli meg bizonyos manőverek során, míg a negyedik teszt a vérnyomás változásait

vizsgálja. A szívfrekvencia változásának kimutatására szolgáló tesztek elsősorban, de nem kizárólagosan a paraszimpatikus, míg a vérnyomásváltozást vizsgáló tesztek főként a szimpatikus innerváció zavarát vizsgálják. A szívfrekvencia változásait mély belégzés közben, fekve majd felállást követően (30/15 hányados), valamint a Valsalva manőver alatt és után elemeztük. A szisztolés vérnyomást fekvő testhelyzetbből történő felállást követően határoztuk meg. Minden CRT-t pontokkal jellemeztünk: 0 (normál), 1 (határérték) vagy 2 (kóros) pontot adtunk, és ezzel a módszerrel az AN általános súlyosságának kifejezésére autonóm score-t (0-8) is kiszámítottunk. Az életkorral korrigált normál referenciaértékekhez Ewing meghatározását és a Toronto Neuropathia Szakértői Csoport ajánlásait vettük alapul.

3.2 Perifériás szenzoros neuropathia megállapítása Neurometer alkalmazásával

A perifériás szenzoros funkciót Neurométer készülék segítségével (Neurotron Incorporated, Baltimore, MD, USA) vizsgáltuk. Az eszköz mindhárom szenzoros rosttípus egyszerű, nem invazív, szenzitív, specifikus, reprodukálható, számszerű eredményt adó vizsgálatára alkalmas. Alacsony feszültségű, elektromos, szinuszhullám formájú, bőrön keresztüli stimulációt alkalmaztunk a felső és az alsó végtagon, így határozva meg az áramérzet küszöbértékeket (Current Perception Threshold: CPT). Vizsgálatunk során a n. medianus és a n. peroneus szenzoros érzőrostjait vizsgáltuk. A vizsgálat kezdetekor az 1 cm átmérőjű felületi elektródapárt a n. medianus mérésekor a mutatóujj distalis percére, míg a n. peroneus esetében a hallux distalis percének bőrfelszínére helyeztük fel. Az elektródákat csak ép bőrfelületre helyeztük, a sebek vagy hegek megzavarhatták volna a perifériás érzeteket. A készülék által leadott áramerősség 0,01 és 9,99 mA között volt változtatható. Az elektromos ingert kezdetben addig növeltük, amíg a vizsgált személy az áramérzetet megérezte, majd rövid ingereket (2-5 másodpercen át) alkalmazva fokozatosan alacsonyabb áramerősség alkalmazásával meghatároztuk azt az áramerősséget, amit a vizsgált személy már nem érzékel. A vizsgálatot a felső és az alsó végtagon is három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz és 5 Hz) végeztük el.

4 Eredmények

4.1 A kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenzoros tesztek eredményei PCOS-ben szenvedő nőkben

A PCOS-s és a kontroll csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a

paraszimpatikus és szimpatikus kardiovaszkuláris funkciót tükröző négy standard CRT esetében (szívritmus-válasz mély légzésre: 24,9±1,9 vs 24,5±1,6 ütés/perc; 30/15 hányados: 1,4±0,06 vs 1,49±0,06; Valsalva hányados: 1,68±0,07 vs 1,86±0,06; ortosztatikus szisztolés vérnyomásesés: 2,5±0,8 vs 2±0,8 Hgmm, átlag±SE, PCOS vs kontroll; $p>0,05$ mindegyik esetben).

A CPT értékek a n. medianus esetében mindhárom vizsgált frekvencián szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PCOS-s betegekben a kontroll csoporthoz képest. A n. peroneus CPT értékeinek összehasonlítása hasonló eredményeket hozott, ezek szintén szignifikánsan alacsonyabbak voltak PCOS esetében, mint a kontroll csoportban. Az inzulinrezisztencia, mint lehetséges aetiológiai tényező szerepének feltárására korrelációs teszteket végeztünk a HOMA index és a CPT értékek között, azonban a n. medianus és a n. peroneus vizsgálata során mért érzetküszöbök és a HOMA index által kifejezett inzulinrezisztencia mértéke között nem igazolódott korreláció. Nem mutatkozott szignifikáns összefüggés a PCOS-s betegek BMI-je és a bármelyik végtagon mért CPT értékek között sem, egyetlen kivétel a BMI és a CPT közötti szignifikáns negatív korreláció volt a n. peroneus 5 Hz-es ingerlése mellett ($r =-0,39$; $p<0,05$). Nem igazolódott statisztikai összefüggés a tesztoszteron vagy androszténdion szint és a neuropathia mért paraméterei között. Az alkalmazott többszörös lineáris regressziós analízis a mért vagy rögzített értékek (életkor, BMI, szérum inzulin, vércukorszint, HOMA index, tesztoszteron, androsztendion) alapján nem igazolt prediktív paramétert a szenzoros hyperaesthesiat illetően.

4.2 Inzulinpumpával kezelt 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek autonóm funkciójának rövid távú nyomon követésének eredményei

Az 1-es típusú cukorbetegség időtartama a pumpakezelés megkezdésekor erősen korrelált az AN általános súlyosságának mértékével ($r=0,51$, $p<0,05$). A pozitív korreláció arra utal, hogy az AN súlyosabb, ha a nem optimális anyagcsere állapot hosszabb ideje áll fenn cukorbetegségben.

A diabétesz időtartama és a mély belégzésre adott pulzusválasz eredménye szignifikánsan korrelált az inzulinpumpa alkalmazásának kezdetekor. A korreláció negatív, azaz minél kevésbé kifejezettebb a szívfrekvencia-válasz, annál hosszabb idő óta áll fenn a cukorbetegség ($r=-0,63$, $p<0,001$).

A 2 hónapos követés során az AN score szignifikánsan csökkent. Az AN score kiindulási értéke a cukorbetegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt a kontrolloknál (AN score:

2,2±0,2 vs 0,9±0,1, p<0,05). Az inzulinpumpával kezelt cukorbetegekben a 2 hónappal később mért AN score értékek nem különböztek szignifikánsan az egészséges alanyokétól (1,5±0,2 vs 0,9±0,1, p>0,05).

A mély belégzésre bekövetkező pulzusszámváltozás szignifikánsan megemelkedett a pumpa kezelés két hónapja alatt (18,6±2,1 vs 22,4±2 ütés/perc, p<0,05), ami a paraszimpatikus funkció javulására utal. Az AN score értékekhez hasonlóan, a cukorbetegekben pumpakezelés indításakor a mély belégzésre adott szívfrekvencia-válaszok szignifikánsan elmaradtak a kontrollokhoz képest, míg a 2 hónapos inzulinpumpa-kezelés után nem volt különbség a kontrollokhoz hasonlítva (kiindulási érték: 18,6±1,5 vs 32,6±3,8 ütés/perc, p<0,001, követés: 22,4±2 vs 32,6±3,8 ütés/perc, p>0,05).

4.3 Inzulinpumpával kezelt 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek autonóm funkciójának hosszú távú követésének-eredményei

Vizsgálataink az újonnan inzulinpumpával kezelt 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében a vizsgálat indításakor az AN mérsékelt súlyosságát tárták fel a rövid távú követéses vizsgálatban megfigyeltekhez hasonlóan. A követés során az inzulinpumpa kezelés bevezetése után két hónappal az autonóm score javulását észleltük (2,85±0,3 vs 1,23±0,3, p<0,01). A hat évvel később mért AN score megegyezett a kezdeti értékkel (2,85±0,3 vs 2,85±0,4 p>0,05). A négy standard CRT nem különbözött szignifikánsan a követés során. A 4 tesztből 3 esetében a második hónapra nem szignifikáns javuló tendencia volt megfigyelhető 2 hónap után, míg a 6. évre nem mutatkozott progresszió a kezdeti értékekhez képest egyik vizsgált teszt esetében sem.

5 Megbeszélés

A neuropathia kialakulásának vagy progressziójának megelőzése leginkább olyan betegcsoportokban szükséges, ahol az idegkárosodás szempontjából számos kockázati tényező van jelen. A korai felismerés teszi lehetővé, hogy a leghamarabb beavatkozhassunk a patogenetikai folyamatba, melynek fontosságát a metabolikus memóriával kapcsolatos megfigyelések is alátámasztanak. Vizsgálatainkban két olyan betegcsoportot választottunk ki, ahol a fennálló kóroktani tényezők felelősek lehetnek az idegrendszeri diszfunkció kialakulásáért. PCOS-ben, a neuropathia potenciálisan korai formáját, míg a rossz glikémiás

kontrollal bíró 1-es típusú diabéteszes betegek esetében a neuropathia előrehaladott stádiumát tanulmányozhattuk. Az utóbbi csoportban az inzulinpumpa kezelés feltételezett jótékony hatását is megfigyelhettük a követés során.

Adataink azt igazolták, hogy a PCOS-s betegek és az egészséges kontrollok pulzusszám- és vérnyomásválaszai érdemben nem különböznek egymástól. Az inzulinrezisztencia, a hiperandrogenizmus vagy az elhízás feltételezett káros hatása nem vezetett az általunk vizsgált PCOS-ben szenvedő betegek paraszimpatikus vagy szimpatikus szabályozásának zavarához. Az inzulinrezisztencia időtartamát PCOS-ben nehéz meghatározni, a betegek átlagéletkora 28 év volt, feltehetően az inzulinrezisztencia fennállásának ideje túl rövid volt ahhoz, hogy jelentős mértékben ki legyenek téve a metabolikus zavar autonóm funkcióra kifejtett káros hatásainak. Ezekben a betegekben az inzulinrezisztencia súlyossága sem érhette el azt a mértéket, ami az autonóm idegrendszert károsítaná, mivel a HOMA index átlagértéke alig haladta meg a normális tartományt. Adataink azt a feltevést támasztják alá, hogy a fiatal PCOS-s betegekben az inzulinrezisztencia és a szindróma további elemei diabétesz hiányában nem gyakorolnak negatív hatást az autonóm funkciókra.

A szenzoros funkció értékelése új megfigyeléseket eredményezett ebben a betegcsoportban. A PCOS-ben szenvedő nők mind az alsó, mind a felső végtagon és minden vizsgált frekvencián alacsonyabb intenzitásnál érezték meg az elektromos ingert, mint az egészséges kontrollok. Mivel az érzetküszöbük alacsonyabb, így érzékenyebbek lettek a különböző ingerekre, mint a kontroll személyek. A Neurométer diagnosztikus készülék háromféle szenzoros idegrost szelektív stimulálását teszi lehetővé. A vastag és vékony myelinizált rostokat 2000 Hz-en illetve 250 Hz-en vizsgáltuk, míg a vékony, myelinhüvely nélküli rostok szenzoros vezetését 5 Hz-es vizsgálati frekvencián határoztuk meg. A detektált alacsonyabb percepciós küszöbökkel összhangban azt találtuk, hogy a PCO-s nőknél a n. medianus és a n. peroneus idegek vastag és vékony érzőrostjaiban hyperaesthesia igazolható. Megfigyeléseink új adatokkal egészítik ki a perifériás szenzoros idegek általunk eddig ismert kóroktanát. A hyperaesthesia a prediabéteszes, diabéteszes betegek kisebb részében már leírásra került a neuropathia nagyon korai stádiumában, illetve a klinikumban társulhat a fájdalmas neuropathia tüneteivel. A szenzoros neuropathia progressziójának természete még mindig vita tárgyát képezi a szakirodalomban, de széles körben elfogadott, hogy a hyperaesthesia a neuropathia nagyon korai és többnyire tünetmentes megnyilvánulása, amely a folyamat neuropathia súlyosbodásával gyorsan hypaesthesiaba fordul. A betegek többsége a hypaesthesia késői szakaszában kerül kivizsgálásra, amikor már tünetek jelentkeznek és a betegek orvosi segítséget igényelnek. A hyperaesthesia nem kizárólag korai diabéteszes

neuropathia esetében ismert, ezt az idegrendszeri szövődményt autoimmun primer biliaris cirrhosisban is igazolták. PCOS-s betegeinkben az alacsonyabb észlelési küszöb nem járt együtt fájdalmas neuropathiával. A megfigyelt szenzoros rendellenesség patogenezise részben az elhízással magyarázható, mivel a magasabb BMI szignifikánsan korrelált a n. peroneus alacsonyabb észlelési küszöbével 5 Hz-es stimulációs frekvencián. Ugyanezt a jelenséget figyelték meg korábban egy populációs vizsgálat során a polyneuropathia tünetei vagy jelei nélkül. Az inzulinrezisztenciában szenvedő betegeinkben az igazolt hyperaesthesia közös patogenezist mutathat jól ismert, a diabéteszes szövődmények kóroktanában szereplő korai hyperfunkciós jelenségekkel, mint a retina fokozott mikrovaszkuláris keringése, mely megelőzi a retinopathia klinikai megnyilvánulásait, illetve a hiperfiltráció, a nephropathia legkoraibb jellegzetes manifesztációja. A neuropathia korai stádiumában fellépő hyperaesthesia a később kialakuló szövődmény kezdeti fokozott hiperfunkciós megnyilvánulásának is tekinthető. Megfigyeléseink a korai idegkárosodás lehetőségét bizonyítják PCOS-ben szenvedő betegekben, és aláhúzzák az idegrendszeri diszfunkciók vizsgálatának fontosságát tünetmentes, de magas kockázatú betegekben.

Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegcsoport elemzése az inzulinpumpa kezelés megkezdésekor lehetőséget biztosított a rossz glikémiás kontroll következményeinek vizsgálatára. A betegek autonóm funkciójának rövid és hosszú távú nyomon követésének koncepciója azon a jól ismert tényen alapul, hogy a kedvezőtlen anyagcsere-helyzet növeli az AN kialakulásának kockázatát. A paraszimpatikus AN vizsgálatunkban a pumpa felhelyezésekor a HbA1c-vel szignifikánsan korrelált, tehát az anyagcserezavar súlyossága és a neuropathia mértéke között kapcsolat igazolódott. Szignifikáns összefüggést találtunk a cukorbetegség években kifejezett időtartama és az AN súlyossága között is, ami megerősíti az anyagcserezavar hosszának szerepét a patogenezisben. Az átlagos AN score 2,85 volt, mely nem volt abszolút értékben magas, hosszabb betegségtartam esetén pedig a kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok súlyosabb AN-t igazoltak. A négy CRT és a cukorbetegség időtartama közötti lehetséges összefüggés részletes elemzése során kiderült, hogy a legérzékenyebb paraszimpatikus teszt eredménye, a mély belégzésre adott szívritmusválasz kevéssé fiziológiás hosszabb anyagcsere-betegség esetén. Egyes vélemények szerint ez a teszt önmagában is alkalmas lehet az AN jelenlétének kimutatására, míg további módszerek egyidejű elvégzése segítheti a neuropathia súlyosságának megállapítását.Az állapot gyakran társul a szimpatikus funkció relatív dominanciájával, ami megnövekedett kardiovaszkuláris kockázathoz vezet. Az adatok arra utalnak, hogy ebben a betegpopulációban a szélsőséges anyagcsereállapot a pumpakezelés alkalmazása előtt mérsékelt mértékű AN-t okozott, aminek az első

megnyilvánulása a paraszimpatikus funkció károsodása volt. Szignifikáns rövid távú javulás volt tapasztalható a teljes kardiovaszkuláris autonóm funkcióban a pumpakezelés megkezdése utáni követés során, 2 hónappal a pumpa alkalmazásának indítása után az autonóm score szignifikánsan alacsonyabb lett. Az egyes CRT-k elemzése a második hónapra nem mutatott szignifikáns változást, de a 4 tesztből 3 tendenciáját tekintve a kardiovaszkuláris funkció javulására utalt. Az összesített autonóm score csökkenésének magyarázata a paraszimpatikus és szimpatikus funkciók részleges javulásának kumulatív, additív összegződése lehet. Korábban nem publikálták, hogy 1-es típusú cukorbetegekben az intenzívebb glikémiás kontroll mennyi idő alatt milyen mértékű jótékony hatást gyakorolt a kardiovaszkuláris autonóm funkciókra. Adataink alátámaszthatják azt a hipotézist, hogy az autonóm szabályozás érzékeny a metabolikus állapotok rövid távú változásaira, és a kóroktani folyamat részben reverzibilis. A 6 éves követés eredményei a neuropathia hasonló mértékű súlyosságát tükrözik, mint amit a kiinduláskor rögzítettünk. A megfigyelés arra utal, hogy az autonóm funkció 6 éven át nem romlott a legintenzívebb inzulinkezelést alkalmazva. Az autonóm működés kezdeti mérsékelt javulása tehát a 6. évben már nem volt tapasztalható, de az állapot nem mutatott progressziót a kiindulási stádiumhoz képest. Vizsgálataink arra utalnak, hogy a jótékony anyagcserehatás már hónapokkal az intenzív kezelés után jelentkezhet, és akár 6 éven át előnyt jelenthet. Az 1-es típusú cukorbetegeken végzett megfigyeléseink felhívják a figyelmet a glikémiás kontroll lehető legkorábbi stabilizálásának fontosságára az AN progressziójának megelőzése érdekében.

6 Összefoglalás és új megállapítások

1. A kardiovaszkuláris autonóm funkció a feltételezett rizikófaktorok megléte ellenére sem változik PCOS-ben szenvedő fiatal nőknél.
2. A felső és alsó végtagokban hyperaesthesias perifériás szenzoros állapot igazolódott PCOS-s betegekben. Ez a szenzoros hiperfunkció a neuropathia nagyon korai megnyilvánulásának tekinthető.
3. A rosszul kontrollált 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek a pumpaterápia kezdetén, amikor anyagcseréjük terápiaváltást igényelt, közepesen súlyos kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedtek.
4. Az 1-es típusú cukorbetegség időtartama következetes összefüggést mutat a paraszimpatikus neuropathia súlyosságával, mint a korai autonóm idegrendszeri károsodás megnyilvánulásával.

5. A két hónapos pumpakezelés alatt a kardiovaszkuláris autonóm funkció mérsékelten javult az anyagcsere állapot viszonylag gyors korrekciója után.
6. Az 1-es típusú cukorbetegség legintenzívebb inzulinkezelését alkalmazva a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyossága 6 éven keresztül nem változott.

7 Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Várkonyi Tamás Professzor Úrnak az elmúlt évek során nyújtott útmutatását és támogatását, mely nélkülözhetetlen segítséget nyújtott a dolgozat megírásában.
Köszönetemet fejezem ki Lengyel Csaba Professzor Úrnak, aki tanácsaival nyújtott segítséget és inspirációt a dolgozat megírásához.
Köszönöm Kempler Péter Professzornak Úrnak mindazt a támogatást, melyet munkámhoz nyújtott.
Szeretnék köszönetet mondani minden kollégámnak, akik munkatársaim és szerzőtársaim voltak a dolgozatban ismertetett klinikai vizsgálatokban.
Mélyen hálás vagyok Szarvas Ferenc Professzor Úrnak és Julesz János Professzor Úrnak, volt tanáraimnak, akik megismertették velem a belgyógyászatot és az endokrinológiát.
Köszönöm Családomnak, Andinak, Jankának és Kristófnak.