

**NEURONÁLIS DISZFUNKCIÓ ÉRTÉKELÉSE FIATAL 1-ES TÍPUSÚ  
DIABÉTESZES PÁCIENSEKBEN ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKBEN**

**Dr. Vágvölgyi Anna**

**PhD értekezés tézisei**

**Témavezetők:**

**Professzor Dr. Lengyel Csaba**

**Dr. Orosz Andrea, PhD**



**Szegedi Tudományegyetem**

**Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar**

**SZTE Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola**

**Szeged**

**2022**

## **Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények listája**

I. **Vágvölgyi A**, Maróti Á, Szűcs M, Póczik C, Urbán-Pap D, Baczkó I, Nemes A, Csajbók É, Sepp K, Kempler P, Orosz A, Várkonyi T, Lengyel C. Peripheral and autonomic neuropathy status of young patients with type 1 diabetes mellitus at the time of transition from pediatric care to adult-oriented diabetes care. FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 27;12:719953. DOI: 10.3389/fendo.2021.719953 **impakt faktor: 6,055** (2021)

II. **Vágvölgyi A**, Borda B, Orosz A, Szűcs M, Nemes A, Lázár G, Baczkó I, Kempler P, Várkonyi T, Lengyel C. Peripheral sensory and cardiovascular autonomic dysfunction in kidney transplant patients. DIABETES STOFFWECHSEL UND HERZ 31: 3 pp. 42-50. , 9 p. **impakt faktor 0,18** (2022)

**Összesített impakt faktor: 6,235**

## Egyéb közlemények

Kempler P, Gaál Z, Hermányi Z, **Vágvölgyi A**, Ságvári B, Kun E, Lengyel C. Mikor ellenőrzik betegeink hypoglykaemiás epizód lezajlását követően ismételten vércukorértéküket? METABOLIZMUS 17: pp. 1-7., 7 p. (2020)

Ábrahám EJ, Máthéné Köteles É, Korom A, **Vágvölgyi A**, Szűcs M, Rafael B, Lengyel C, Barnai M, Kósa I. Ambuláns versus otthoni telemonitorozott tréning. A választást befolyásoló tényezők. [Outpatient versus home monitored training. Factors affecting patient preferences.] CARDIOLOGIA HUNGARICA (0133-5596): 50 pp 337-342 DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.337 (2020)

Gyenes N, Kormányos Á, **Vágvölgyi A**, Domsik P, Kalapos A, Ambrus N, Lengyel C, Balogh L, Pucsok J, Nemes A. Left ventricular rotational mechanics in elite athletes doing high dynamic sports. Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Sport Study J Sports Med Phys Fitness DOI: 10.23736/S0022-4707.21.11573-7. PMID: 33472349 DOI: 10.23736/S0022-4707.21.11573-7 **impakt faktor: 1,669** (2021)

Tóth N, Soós A, Váradi A, Hegyi P, Tinusz B, **Vágvölgyi, A**, Orosz A, Varjú-Solymár M, Polyák AJ, Varró A, Farkas A, Nagy N. Effect of ivabradine in heart failure: a meta-analysis of heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, 99 (11). pp. 1159-1174. ISSN 0008-4212 **impakt faktor: 2,245** (2021)

Máthéné Köteles É, Korom A, **Vágvölgyi A**, Ábrahám JE, Szűcs M, Domján A, Barnai M, Kósa I. Telemedicina használata a fizioterápiában: Metabolikus szindrómás betegek 12 hetes otthoni fizikai tréningjének monitorizálása, kutatásunk részeredményeinek bemutatása. [Telemedicine in physiotherapy practice: Telemonitoring the 12 week home-based physical trainings od Metabolic syndrome patients, presenting our research and part of the results.] FIZIOTERÁPIA (1789-4492): 30 4 pp 3-10, 8. p. (2021)

Barnai M, Máthéné Köteles É, Korom A, Pozsár E, **Vágvölgyi A**, Ábrahám JE, Domján Andrea, Kósa I. A metabolikus szindróma rizikófaktorainak vizsgálata:a has/törzs arány összefüggése az abdominális zsírtömeeggel. [Assessment of the metabolic syndrome's risk

factors: correlation between the waist/trunk rate ratio and the visceral fat.] FIZIOTERÁPIA (1789-4492): 30 4 pp 17-23., 7. p. (2021)

### **Tézishez kapcsolódó publikált absztraktok**

**Vágvölgyi A**, Maróti Á, Szűcs M, Póczik C, Urbán-Pap D, Baczkó I, Orosz A, Nemes A, Csajbók É, Sepp K, Kempler P, Várkonyi T, Lengyel C. 1-es típusú diabéteszes betegek perifériás és autonóm idegrendszeri funkciójának felmérése gondozásba kerülésük idején. DIABETOLOGIA HUNGARICA (1217-372X 2560-0168): 29 Suppl.1 pp 56-57 (2021). DOI: 10.24121/dh.2021.S1.36

**Vágvölgyi A**, Maróti Á, Szűcs M, Póczik C, Urbán-Pap D, Baczkó I, Orosz A, Nemes A, Csajbók É, Sepp K, Kempler P, Várkonyi T, Lengyel C. Evaluation of the autonomic and peripheral sensory nervous system function in young patients with type 1 diabetes at the time of the transition from paediatric to adult-oriented health care system. NEURODIAB pp. 74-74. Paper: OR.41, 1 p. (2021)

**A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 6,235**

**Egyéb közlemények impakt faktora: 3,914**

**Összesített impakt faktor: 10,149**

## 1. Bevezetés és a vizsgálatok célja

A neuropathia az egyik legártalmasabb és legváltozatosabb neurológiai állapot, amely számos élettani folyamatot felborít. Jelentősen rontja a betegek életminőségét, valamint fokozott morbiditással és mortalitással jár. A neuropathia általában nem önálló betegség, hanem más betegségekhez társuló tünet vagy tünetcsoport. Az idegkárosodás kialakulásához vezető betegségek száma több száz, és többségük ritka betegség. A neuropathiát kiváltó betegségek közé tartoznak az anyagcserezavarok, a krónikus alkoholos és nem alkoholos májbetegségek, a krónikus vesebetegségek, a hematológiai kórképek, az exogén mérgezések, a fertőzések, a szisztémás betegségek, az allergiás reakciókból eredő polyneuropathiák és a genetikai hátterű betegségek. A diabéteszes neuropathia prognosztikai és klinikai jelentősége miatt emelendő ki a sorból. A kardiovaszkuláris autonóm és a perifériás szenzoros neuropathiát két delikát betegcsoportban vizsgáltuk. Az egyik csoport unikalitását a betegségük egy meghatározott, speciális időszaka, a másik csoportét pedig a neuropathiára hajlamosító többszörös kockázati tényezők együttes jelenléte adta.

Az első vizsgált speciális betegcsoport alanyai fiatal 1-es típusú cukorbeteg voltak a tranzíció, vagyis a gyermekgyógyászati ellátásból a felnőtt egészségügyi ellátásba kerülésük idején. A diabetes mellitus prevalenciája igen magas a gyermekek és serdülők körében, és az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) az összes gyermekkori cukorbetegség több mint 90%-át teszi ki. A 2001 és 2016 között létrehozott magyarországi országos, népesség alapú adatbázis rávilágít arra, hogy Magyarországon a T1DM előfordulása 16/100 000-ről 23/100 000-re, a T1DM prevalenciája pedig 114/100 000-ről 209/100 000-re emelkedett, férfi predominancia mellett. Korábbi vizsgálatok szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) prevalenciája legalább 20% lehet a szelektálatlan, 1-es és 2-es típusú cukorbeteg körében, de nagyon alacsony az újonnan diagnosztizált T1DM-es betegek között. A betegség lefolyása során azonban mind T1DM-ben, mind a 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) jelentősen nő a CAN prevalenciája.

A CAN összefüggésbe hozható a szív- és érrendszeri megbetegedések fokozott kockázatával, és bizonyítottan 3,65-szörösére növeli a halálozás relatív kockázatát. Bár a klinikai diabéteszes neuropathia nem gyakori a gyermekpopulációban, a serdülők viszonylag nagy hányadánál már jelen lehet a szubklinikus neuropathia. A diabéteszes perifériás neuropathia (DPN) a vékony és vastag idegrostokat egyaránt érintheti, és neuropathiás fájdalommal, lábfekélyesedéssel, gangrénával szövődhet. Egyes tanulmányok szerint a DPN prevalenciája akár 7-11% is lehet a T1DM-ben szenvedő fiatal (8-21 éves) betegek körében. Az 1-es típusú cukorbeteg a 18 éves

életkor betöltését követően kerülnek klinikánkra további felnőttkori gondozás céljából, ekkor már jelentős diabétesz időtartammal. A cukorbetegségben eltöltött évek jelentős száma önmagában is indokolja, hogy figyelmet fordítsanak e különleges populáció neuropathiás állapotának felmérésére. A serdülőkorból a felnőttkorba való átmenet a fizikai, pszichológiai és társadalmi változások kihívásokkal teli időszak, miközben az egészségügyi gondozó csapat összetétele is megváltozik. A fiatal cukorbeteg esetében ezt a szakaszt tovább nehezíti a krónikus betegség folyamatos, napi szintű kezelésének rugalmatlansága. Ha az átmenet strukturált és szakmailag irányított (megtervezés, asszisztált átadás és integráció), az ténylegesen javíthatja a betegség-specifikus lépéseket, az életminőséget és az önellátási készségeket. A neuropathiás elváltozások gyakoriságát tudomásunk szerint még soha nem vizsgálták ebben a populációban kifejezetten a tranzíció idején, ezért ennek felmérését tűztük ki célul az esetleges korábbi szűrési igények meghatározására. Azon kívül, hogy eredményeink fontos visszajelzésként szolgálnak a gyermekdiabétesz-ellátás számára, figyelemre méltó kiindulási referenciapontként is felhasználhatók a felnőtt diabétesz-ellátás során történő nyomon követéséhez.

A neuropathiát a cukorbetegségen kívül számos más, már említett betegség is okozhatja, továbbá orvosi kezelések mellékhatásaként is kialakulhat. A neuropathiás laborunk által vizsgált másik célcsoportot a veseátültetésen átesett, több kockázati tényezővel rendelkező betegek adták. A veseátültetés (KTx) gyakorlatilag az összes alkalmas jelölt esetében az előnyben részesítendő kezelés a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek számára. A krónikus vesebetegség (CKD) világszerte gyakori, és a szív- és érrendszeri betegségek okozta halálozás megnövekedett kockázatával jár együtt. A hirtelen szívhalál kockázata a vesefunkció romlásával arányosan nő, ami nem magyarázható kizárólag a koszorúér-betegséggel kapcsolatos kockázati tényezőkkel. A CKD-betegek csoportján belül a veseátültetett betegek különleges szubpopulációt képeznek. A CKD perifériás szenzoros idegi károsodással, kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióval és szív repolarizációs rendellenességekkel járhat együtt, amelyek mindegyike növeli a hirtelen szívmegállás kockázatát. A CKD-betegek magas kardiovaszkuláris halálozási aránya az ortosztatikus és intradialytikus hipotenziónak, a csökkent szívfrekvencia-variabilitásnak vagy a spontán baroreflex-érzékenység károsodásának, valamint a rezisztens hipertónia miatti kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciónak tulajdonítható, amelyek mind a veseműködési zavar szövődményei. A baroreceptor, a kardiopulmonális és a kemoreceptor reflex funkciójának károsodása, a vese afferensek aktiválódása, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer akcelerációja és a kardiovaszkuláris strukturális átalakulás szintén felelős lehet a CKD-ben mutatkozó magas halálozási arányért.

Az urémiás toxinok, mint a karbamid, kreatinin, parathormon, myoinozitol és  $\beta$ 2-mikroglobulin, indukálhatják a lehetséges neurológiai diszfunkciók kialakulását. E toxinok hatására a kis idegrostok hidroeletrolitikus változásai az endoneuriális tér tágulását vagy zsugorodását idézik elő, de a neuronális károsodás pontos pathogenezise egyelőre nem tisztázott. Néhány hasnyálmirigy- és veseátültetett betegeknél végzett tanulmány jelentős javulást talált egyes neuropathiás tünetekben és elektrofiziológiai mutatókban, elsősorban előrehaladott neuropathia esetén. Vizsgálatunk célja a vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros perifériás neuropathiás statusának, illetve a szív repolarizációs paramétereiknek felmérése, s ezek korban és nemben megegyező, egészséges kontrollokéval való összevetése volt.

## **2. Vizsgálati alanyok**

### **2.1. A tranzíciós vizsgálat alanyai**

Vizsgálatunkba az 1-es típusú diabetes mellitusos fiatal betegek az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek-Egészségügyi Központjából az Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikára történő tranzíció, gondozásátvétel idején kerültek. A méréseket 2019 szeptembere és 2020 februárja között végeztük el a felnőttellátásban, az első neuropathiás állapotfelmérés részeként. 29 fiatal T1DM-es beteget vizsgáltunk [átlag  $\pm$  SD; életkor:  $22,4 \pm 2,9$  év; testtömegindex (BMI):  $22,8 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>; hemogloblin A1c (HbA1c):  $8,5 \pm 2,1\%$ , diabétesz időtartam:  $12,2 \pm 5,8$  év; 13 férfi/16 nő]. Kontrollként összesen 30, korban megfeleltetett egészséges önkéntest (életkor:  $21,5 \pm 1,6$  év; BMI:  $22,3 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>; HbA1c:  $5,3 \pm 0,3\%$ ; 12 férfi/18 nő) vontunk be a vizsgálatba.

### **2.2 A vesetranszplantációs vizsgálat alanyai**

A transzplantációs vizsgálatban 23, a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján gondozott KTx-beteg vett részt (átlag  $\pm$  SD; életkor:  $50,4 \pm 6,46$  év, 11 férfi/12 nő). A KTx betegek beválogatási kritériumai a következők voltak: első cadaver veseátültetés, férfiak életkora: 18-55 év, nők életkora: 18-60 év. A KTx csoportban a transzplantáció óta eltelt átlagos idő 8,55 év volt. A kontrollcsoportot 19 korban és nemben a KTx-csoporttal megegyező eloszlású egészséges önkéntesek alkották (életkor:  $49,3 \pm 7,31$  év, 9 férfi/10 nő).

## **3. Módszerek**

Mindkét vizsgálatot az Orvosi Világszövetség Helsinki Nyilatkozatának (2000) megfelelően végeztük. A tranzíciós vizsgálatot a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (31891-5/2019/EÜIG), a transzplantációs vizsgálatot pedig az intézményi Humánkutatási

Etikai Bizottság (128/2018-SZTE) hagyta jóvá. Minden résztvevő írásos beleegyezését adta a vizsgálathoz.

### 3.1 12-elvezetéses elektrokardiogram (EKG)

A vesetranszplantált betegeket és a kontrolljaikat egyaránt hanyatt fekvő helyzetben vizsgáltuk 5 perc pihenést követően. A 12-elvezetéses EKG-t 10 percen keresztül folyamatosan végeztük ugyanebben a pozícióban. Az EKG-jel digitalizálása többcsatornás adatgyűjtő rendszerrel (CAR03-IA, Cardiosys EXTRA szoftver, MDE Heidelberg GmbH, Heidelberg, Németország) történt, a mintavételi frekvencia 2000 Hz volt, az adatokat későbbi elemzés céljából tároltuk. A repolarizációt a következő paraméterekkel jellemeztük: frekvenciakorrigált QT-intervallum (QTc) Bazett ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ), Fridericia ( $QTc = QT/[RR/1000]^{1/3}$ ), Framingham ( $QTc = QT + [0,154 \times \{1000 - RR\}]$ ) és Hodges képletek ( $QTc = QT + 1,75 \times [60000/RR - 60]$ ) alkalmazásával, QT-diszperzió (QTd), terminális T-hullám időtartam ( $T_{peak} - T_{end}$ ), Bazett és Fridericia képletek alkalmazásával frekvenciakorrigált  $T_{peak} - T_{end}$  intervallum, és a QT-intervallumok rövid távú változékonysága ( $STV_{QT}$ ). Az RR- és QT-intervallumokat, valamint a T-hullám időtartamát a csúcsponttól a végpontig ( $T_{peak} - T_{end}$ ) fél-automatikusan mértük 30 egymást követő ütésből (a variabilitásméréshez szükséges intervallumok minimális száma), és 30 ütés átlagaként kalkuláltuk. A méréseket a II. vagy amennyiben az jelentősen zajos volt, úgy a V5. elvezetésen végeztük. A szívfrekvencia (HR) és a repolarizáció ütésről ütésre történő időbeli instabilitásának meghatározására a QT- és RR-intervallumok Poincaré-plot-elemzését végeztük. Az  $STV_{QT}$  és  $STV_{RR}$  értékeket a következő képlet segítségével számítottuk:  $STV = \Sigma|D_{n+1} - D_n| (30 \times \sqrt{2})^{-1}$ , ahol D a QT- és RR-intervallumok időtartamát jelöli.

### 3.2 Kardiovaszkuláris autonóm funkció vizsgálata

Az autonóm neuropathiát (AN), a neuronális diszfunkciót és a következményes kardiovaszkuláris változásokat Ewing öt standard kardiovaszkuláris reflex tesztjével (CRT) jellemeztük. A Ewing-tesztek a vegetatív diszfunkció meghatározásának arany standardjai; nem invazív, klinikailag releváns, standardizált és reprodukálható adatokat szolgáltatnak a vegetatív funkciókról. A reflexvizsgálatok vérnyomásméréssel és folyamatos, 6 elvezetéses EKG-jelek rögzítésével történnek. Az EKG-jeleket 2 kHz-es mintavételi frekvencián, többcsatornás adatgyűjtő rendszerrel digitalizáltuk (Cardiosys-A01 szoftver, MDE Heidelberg GMBH, Heidelberg, Németország), és későbbi elemzés céljából tároltuk.



Az öt tesztből három a szívfrekvencia változását rögzíti az egyes tevékenységek végzése közben, míg a többi a vérnyomás változását méri. A szívfrekvencia változásait rögzítő tesztek túlnyomórészt a paraszimpatikus funkció változásait tükrözik, míg a vérnyomásválaszokon alapuló tesztek elsősorban a szimpatikus funkciót jellemzik. A szívfrekvencia-változásokat mély be- és kilégzés közben, fekvő és álló testhelyzetekben a 30/15-hányados segítségével, valamint a Valsalva-manőver alatt és után mértük. A szisztolés vérnyomás változásait fekvő helyzetből való felállás után, a diasztolés változásokat pedig 3 percig tartó, kézzel történő szorítás közben mértük. A CRT-k pontozásra kerültek: 0 (normális), 1 (határérték), 2 (kóros). A teljes autonóm pontszámot az egyes vizsgálati eredmények összege adja, mellyel az autonóm neuropathia súlyossága jellemezhető.

### **3.2.1 Mély be- és kilégzésre létrejövő szívfrekvencia-változás (HRRDB)**

Fiziológiás állapotban a szívfrekvencia belégzéskor emelkedik, kilégzéskor pedig csökken. Az alanyokat arra kértük, hogy percenként hatszor lélegezzenek mélyeket (öt másodpercig belélegezve és öt másodpercig kilélegezve). A hat légzési ciklus alatt a mért maximális és minimális szívfrekvencia (ütés/perc) közötti különbséget számítottuk.

### **3.2.2 Felállásra bekövetkező szívfrekvencia-változás (30/15-hányados)**

Egészséges alanyoknál a pulzusszám a fekvő helyzetből való felállás után azonnal megemelkedik, és körülbelül a felállást követő 15. szívdobbanásnál éri el a csúcspontját. Ezt követően egészséges egyéneknél relatív bradycardia jelentkezik; a legalacsonyabb szívfrekvencia a felállást követő 30. szívverés körül van. Az alanyok a vizsgálat elején háton feküdtek, majd folyamatos EKG rögzítés mellett felálltak. A leghosszabb R-R intervallum (a 30. ütés körül) és a legrövidebb R-R intervallum (a 15. ütés körül) arányát számítva képeztük a 30/15-hányadost.

### **3.2.3 Valsalva-manőverre bekövetkező szívfrekvencia-változás (Valsalva-hányados [VR])**

Fiziológiás esetben Valsalva-manőver alatt csökken a vérnyomás és emelkedik a szívfrekvencia. A manővert követően emelkedik a vérnyomás, a szívfrekvencia pedig csökken. A résztvevőket arra kértük, hogy egy speciális manométerbe lélegezzenek ki egy fűvúján keresztül, és 15 másodpercig tartsák vissza a lélegzetüket 40 Hgmm-en, miközben folyamatosan EKG került rögzítésre. A manővert követő leghosszabb R-R intervallum és a manőver alatti legrövidebb R-R intervallum arányát számolva kaptuk a Valsalva-hányadost.

### **3.2.4 Felállásra bekövetkező szisztolés vérnyomáscsökkenés (SBPRSU)**

Normális esetben felállást követően, álló testhelyzetben a vér alsó végtagokba történő újraelosztását a perifériás erek szűküléssel azonnal kompenzálják. A neuropathia kardiovaszkuláris következményeinek fontos jellemzője a markáns ortosztatikus hipotenzio. Az ortosztatikus vérnyomáscsökkenést vérnyomásméréssel határozzuk meg 10 perc pihenést követően fekvő helyzetben, valamint 1, 5 és 10 perccel felállás után. A mért szisztolés értékek közötti legnagyobb különbség a felállásra adott válasz.

### **3.2.5 Handgripre bekövetkező diasztolés vérnyomásválasz**

A diasztolés vérnyomás változásait tartós kézszorítás (handgrip) közben mértük. Először a maximális fogóerő meghatározására arra kértük az alanyokat, hogy domináns kezükkel teljes erővel szorítsanak meg egy kézi dinamométert. Ezt követően a dinamométer állandó, 30%-os erőszintű, 3 percre tartó szorítására kértük őket. A vérnyomást percenként egyszer mértük a kontralaterális, relaxált felső végtagon, és a maximálisan megnövekedett diasztolés vérnyomást rögzítettük a tartós szorításra adott válaszként.

## **3.3 Perifériás szenzoros idegi funkciók tesztelése**

### **3.3.1 Neurometer®**

A perifériás idegek szenzoros funkcióját Neurometer készülékkel (NM-01/CPT Neurometer, MDE Heidelberg GmbH, Heidelberg, Németország) vizsgáltuk. Az eszközzel egyszerűen, nem invazívan, kvantitatívan tudjuk vizsgálni a különböző típusú idegrostok szenzoros funkcióját. Transzkután, alacsony feszültségű, szinuszos elektromos ingerlést alkalmazva, a n. medianus innerválta index és a n. peroneus innerválta hallux distalis ujjpercére helyezett 1 cm átmérőjű felszíni elektródák segítségével meghatározható az áramérzékelési küszöbérték (CPT). Az elektródák mindig ép bőrfelületen kerültek rögzítésre, ezzel elkerülve a hegek és sebek okozta esetleges érzékelési zavarokat. A vizsgálat kezdetén az áramerősség fokozatosan növelése történik, amíg az alany nem jelezi az érzés megjelenését. Ezután rövid (2-5 másodperces) ingerlések következtek fokozatosan alacsonyabb erősséggel a konzisztens minimális érzésszint meghatározásáig. A CPT intenzitását három különböző ingerlési frekvencián (2000 Hz, 250 Hz, 5 Hz) határoztuk meg mind a felső, mind az alsó végtag esetében.

### **3.3.1 Neuropad®**

A vegetatív neuropathiában gyakran előforduló szudomotoros diszfunkciót a Neuropad® szűrőteszttel vizsgáltuk valamennyi beteg és kontroll alanynál. A teszt nagyon nagy érzékenységgel képes kimutatni a neuropathiát, mivel a disztális végtagok idegrostjainak

károsodása nemcsak az érzékelésre, hanem az izzadásra is hatással van, így a lábak extrém szárazsága is előfordulhat. A teszt ragasztással rögzíthető párnás része kék színű, kobalt II-kloridos só-t tartalmaz, amely vízfelvétel hatására reakcióba lép és rózsaszínűvé változik. A tesztek szobahőmérsékleten (23°C), 10 perc pihenés után, cipő- és zoknilevételt követően, mindkét talpon, az első és a második metatarsus fejecse között kerültek felhelyezésre. A színváltozás a felragasztás után pontosan 10 perccel leolvasható: a teljesen rózsaszínre történő elszíneződés normális, a rózsaszín és kék szín keveréke határérték, míg a teljesen kék szín kóros.

### **3.3.2 128-Hz Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvilla**

A 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillát mindkét oldalon a radius és hallux disztális részén a vibrációs érzékelés vizsgálatára alkalmaztuk. 1-8-ig terjedő skálán a 7-8 érték normális, 6 határérték, 1-5 pedig kóros, ami károsodott vibrációs érzékelést igazol.

### **3.3.3 Semmes-Weinstein Monofilament Teszt®**

A Semmes-Weinstein Monofilament Teszt® során 10 g-os monofilamentumot alkalmaztunk, ami egyszerű módszer a diabéteszes láb objektív szűrésére a protektív érzékelés elvesztésének felmérésére. A tesztet nyugodt és csendes körülmények között végeztük, és a vizsgált személyek nem látták a monofilamentum alkalmazásának helyét, illetve módját. A talp öt régiója került tesztelésre: a hallux, az első és második lábközépcsont, illetve a harmadik és az ötödik lábközépcsont fejecse. A legalább 4 régióban megtartott érzékelést normálisnak, míg 0-3 régióban intakt érzékelést kórosnak tekintettünk.

### **3.3.4 Tiptherm®**

A Tiptherm® (Tip-Therm GmbH, Düsseldorf, FRG) készülék a szimmetrikus mintázatú polyneuropathia korai diagnózisára használható. Ez egy toll alakú, lapos végű műszer, amely a bőr hőmérsékletérzékenységét vizsgálja. Az eszköz egyik végén egy 14 mm átmérőjű műanyag henger, másik végén pedig egy 14 mm átmérőjű fémhenger található. A vizsgáló az eszköz egyik végével véletlenszerűen megérinti a beteg bőrét 1 másodpercig mindkét kezén és lábán. A páciensnek jeleznie kell, hogy melyik érintés volt hidegebb. Normális hőérzékelés (<10°C) esetén az egyén különbséget tud tenni a Tiptherm® egyes felületei által kiváltott két hőmérsékletérzés között, míg a károsodott hőérzettel rendelkező személyek nem tudnak különbséget tenni a két vég által kiváltott inger között.

### **3.4 Kérdőív a neuropathiás panaszok értékelésére**

A neuropathiás panaszok értékelésére kérdőívet alkalmaztunk. Minden egyénnek nyilatkoznia kellett az égő, szúró, zsibbadó, bizsergő, hypoaesthesiás, hyperaesthesiás érzés jelenlétéről vagy hiányáról, valamint e tünetek intenzitásáról és előfordulási gyakoriságáról.

### **3.5 Laboratóriumi adatok**

Az alanyoktól vénás vérből a következő paraméterek kerültek meghatározásra: glükóz (mmol/l), hemoglobin A1c % (HbA1c, %), fehérvérsejtszám (G/l), vörösvértestszám (T/l), hemoglobin (g/l), hematokrit (%), MCV (fl), MCHC (g/l), trombocita (G/l), karbamid (mmol/l), kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), eGFR ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ ), húgysav ( $\mu\text{mol/l}$ ), C-reaktív fehérje (mg/l), kalcium és korrigált kalcium (mmol/l), foszfát (mmol/l), nátrium (mmol/l), kálium (mmol/l), összfehérje (g/l), albumin (g/l), összkoleszterin (mmol/l), triglicerid (mmol/l), HDL-koleszterin (mmol/l), LDL-koleszterin (mmol/l), GOT (U/l), GPT (U/l), GGT (U/l), teljes bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ), direkt/konjugált bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ), alkalikus foszfatáz (U/l). A vizeletből a következő paraméterek kerültek meghatározásra: összfehérje, albumin, kreatinin, nitrit, pH, fehérje, glükóz, ketontest, urobilinogén, bilirubin, fehérvérsejt, vörösvértest és vizelet üledékvizsgálat. Logisztikai okok miatt a vér- és vizeletminták gyűjtése nem volt lehetséges minden betegről és kontrolltól.

### **3.6 Echokardiográfiás vizsgálat**

A standard morfológiai és funkcionális paraméterek meghatározása céljából transztorakális echokardiográfiát végeztünk a T1DM-betegeken és kontrolljaikon. A vizsgálati alanyok komplett kétdimenziós (2D) transztorakális echokardiográfiás vizsgálaton estek át egy Toshiba Artida képalkotó rendszerrel (Toshiba Medical Systems, Tokió, Japán), PST-30SBP fázisos elrendezésű transzducer (1-5 MHz) alkalmazásával. Minden esetben a bal kamra (LV) méretei, térfogata, az ejekciós frakció (EF), valamint a bal pitvar (LA) méretei kerültek meghatározásra, továbbá komplett 2D Doppler-vizsgálat is történt.

## **4. Eredmények**

### **4.1 A tranzíciós vizsgálat eredményei**

#### **4.1.1 A fiatal 1-es típusú diabeteses betegek és kontrolljaik klinikai és laboratóriumi adatai**

Az 1-es típusú cukorbetegség átlagos időtartama  $12,2 \pm 5,8$  év volt. Az életkor, a testsúly, a testmagasság, a testtömegindex és a derék-csípő arány tekintetében a két csoport nem különbözött jelentősen egymástól. Az átlagos szisztolés vérnyomás nem különbözött szignifikánsan a T1DM-betegek és a kontrollszemélyek között; a T1DM-betegeknél azonban szignifikánsan magasabb volt a diasztolés vérnyomás ( $80 \pm 9$  vs.  $74 \pm 8$  Hgmm;  $p = 0,003$ ).

Az tranzíció idején 10 fiatal T1DM-beteg napi többszöri injekciós terápián volt, 19 T1DM-beteg pedig inzulinpumpás kezelésben részesült. A T1DM-esek közül csak ketten használtak folyamatos szöveti glükózmonitorizáló rendszert (CGMS), mindketten inzulinpumpás kezelésük kiegészítéseként. A napi többszörös injekciós vagy a pumpás terápia tekintetében a T1DM betegek egyikének rezsimje sem változott a felnőtt cukorbeteg-ellátásra való áttérést követő egy évben. Azóta azonban további kilenc beteg kezdte el használni a CGMS-t. A 29 T1DM-beteg közül két betegnek volt hyperkoleszterinémiája, hat beteg pedig vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szedett (két beteg béta-blokkolót, öt beteg angiotenzin-konvertáz enzimgátlót vagy angiotenzinreceptor-blokkolót, három T1DM-beteg pedig Ca<sup>2+</sup>-csatorna-blokkolót).

A laboratóriumi paramétereket illetően a szérum glükóz és HbA1c-értékek átlaga szignifikánsan magasabb volt az 1-es típusú diabeteses fiatal betegeknél, mint az egészséges kontrolloknál. A szérum magnézium-, albumin- és kreatininszint szignifikánsan alacsonyabb volt a T1DM-betegek körében, és a T1DM-betegeknél szignifikánsan magasabb szérum alkalikus foszfát szint és eGFR mutatkozott a kontrollokhöz képest. Az egyéb laboratóriumi paraméterekben (lipidprofil, májfunkció és vércép) nem igazolódott szignifikáns különbség.

A kétdimenziós szívvultrahang-vizsgálat nem mutatott ki szignifikáns különbséget a két csoport között.

#### **4.1.1 A fiatal 1-es típusú diabeteses betegek és kontrolljaik kardiovaszkuláris autonóm funkciója**

A standard kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok nem mutattak szignifikáns eltérést a fiatal T1DM-esekben a kontrollokhöz képest a mélybelézésre (HRRDB), a felállásra (30/15 hányados) és a Valsalva-manőverre (Valsalva-hányados, VR) adott szívfrekvencia-válaszban, illetve a helyzetváltoztatásra (fekvésből felállásra, SBPRSU) adott szisztolés vérnyomásválaszban sem.

#### **4.1.2 A fiatal 1-es típusú diabeteses betegek és kontrolljaik perifériás szenzoros funkciója**

A Neurometer<sup>®</sup>, a Neuropad<sup>®</sup> és a Semmes-Weinstein Monofilament Teszt<sup>®</sup> sem mutatott ki szignifikáns különbséget a két csoport között. A 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillával a halluxokon intakt funkció, míg a radiuson mindkét oldalon a vibrációérzékelés szignifikáns károsodása igazolódott a T1DM-csoportban a kontrolloscsoporthoz képest. A Tipterm<sup>®</sup> alkalmazásával a T1DM-betegeknél szignifikáns hőmérséklet-érzékenység-csökkenés volt igazolható (11 érzékelési hiba vs. 1, p < 0,001).

Továbbá a neuropathiás panaszok is szignifikánsan gyakoribbak voltak a T1DM-csoportban, mint a kontrollban (9 vs. 0,  $p < 0,01$ ).

#### **4.1.2 A vizsgált paraméterek közötti korrelációk**

A cukorbetegség időtartama ( $12,2 \pm 5,8$  év) nem korrelált a kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok eredményeivel (HRRDB:  $r: -0,225$ ,  $p = 0,242$ ; 30/15-hányados:  $r: -0,099$ ,  $p=0,610$ ; VR:  $r: -0,138$ ,  $p=0,475$ , SBPRSU:  $r: 0,128$ ,  $p=0,507$ ), a HbA1c-szinttel ( $r: 0,163$ ,  $p=0,458$ ), és a diasztolés vérnyomással ( $r: 0,309$ ,  $p=0,103$ ) sem a T1DM-betegeknél. Ezen kívül nem igazolódott összefüggés a diabetes időtartama és a Rydel-Seiffer-féle hangvillával végzett vibrációérzékelés teszt eredményei között a jobb ( $r: -0,158$ ,  $p = 0,415$ ) és a bal ( $r: -0,162$ ,  $p = 0,403$ ) radiuson sem. A teljes vizsgálati populációt (cukorbeteg és kontrollszemélyek együttesen) vizsgálva szignifikáns korreláció igazolódott a HbA1c-szint és a Valsalva-hányados ( $n = 44$ ,  $r: -0,483$ ,  $p = 0,001$ ), valamint a HbA1c-szint és a diasztolés vérnyomás ( $n = 44$ ,  $r: 0,352$ ,  $p = 0,019$ ) között. Továbbá borderline kapcsolat mutatkozott a Tiphtherm<sup>®</sup>-teszt eredményei és a HbA1c-szint között (normál eredményű Tiphtherm<sup>®</sup>-teszt:  $n = 35$ , HbA1c:  $6,6 \pm 1,9\%$  vs. kóros Tiphtherm<sup>®</sup>-teszt  $n = 8$ , HbA1c:  $8,9 \pm 2,7\%$ ,  $p = 0,051$ ).

### **4.2 A vesetranszplantációs vizsgálat eredményei**

#### **4.2.1 A KTx-betegek és kontrolljaik klinikai és laboratóriumi adatai**

A dohányzás, a magas vérnyomás és a cukorbetegség gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a KTx-csoportban, mint a kontrollcsoportban. A KTx-csoportba tartozó betegek többféle gyógyszert szedtek, mint a kontrollcsoport alanyai.

A laboratóriumi paraméterek elemzése a KTx-csoportban anaemiát és hypalbuminaemiát igazolt a kontrollokhoz képest. A kreatininnel és karbamiddal jellemzett vesefunkció a KTx-betegeknél szignifikánsan rosszabbnak mutatkozott. Továbbá az LDL-koleszterinszint szignifikánsan alacsonyabb volt a KTx-csoportban a kontrollokhoz képest.

#### **4.2.2 A KTx-betegek és a kontrolljaik kardiovaszkuláris autonóm funkciója**

Szignifikáns károsodás igazolódott a KTx-betegeknél mélybelégzésre és felállásra adott szívfrekvencia-válaszában, valamint a felállásra adott szisztolés vérnyomásválaszában. Az összesített autonóm pontszám is szignifikánsan magasabb volt a KTx-betegeknél, mint a kontrollokban.

A KTx-csoportban a mélybelégzésre adott szívfrekvencia-válasz pozitív korrelációt mutatott az eGFR-rel ( $p=0,007$ ,  $r=0,549$ ). A szérumban a kreatininszint és a Valsalva-hányados között szignifikáns negatív korreláció igazolódott a KTx-csoport külön elemzése során ( $p=0,04$ ,  $r=-0,432$ ). A transzplantáció óta eltelt idő egyedül a szisztolés vérnyomással korrelált pozitívan

( $p=0,024$ ,  $r=0,468$ ) a KTx-csoportban.

### **4.2.3 A KTx-betegek és a kontrolljaik perifériás szenzoros funkciója**

Szignifikáns különbségek mutatkoztak a n. peroneus és n. medianus perifériás szenzoros funkciójában mindhárom Neurometer® segítségével mért/ vizsgált frekvencián. A KTx-betegekben a kontrollokhoz képest az n. medianusnál megnövekedett küszöbértékek mutatkoztak minden vizsgált frekvencián (2 kHz:  $157,8\pm 61,5$  vs.  $278,3\pm 84,35$ ,  $p<0,001$ , 250 Hz-en:  $48,0\pm 42,56$  vs.  $112,2\pm 91,12$ ,  $p=0,005$ , 5 Hz-en:  $28,95\pm 23,14$  vs.  $77,96\pm 71,24$ ,  $p=0,004$ ). A n. peroneus paraméterei is szignifikánsan emelkedettek voltak a KTx-betegekben (2 kHz-en  $288,6\pm 98,22$  vs.  $453,4\pm 175,9$ ,  $p<0,001$ , 250 Hz-en  $156,8\pm 82,89$  vs.  $262,3\pm 168,9$ ,  $p=0,013$ , 5 Hz-en  $82,0\pm 58,97$  vs.  $142,5\pm 129,4$ ,  $p=0,053$ ). A Neuropad®, Tiptherm®, Monofilament® és a Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvilla alkalmazásával további szignifikáns különbségek nem voltak igazolhatók.

A KTx-betegekben szignifikáns pozitív korreláció ( $p=0,025$ ,  $r=0,46$ ) mutatkozott a plazma glükóz és a n. peroneus 5 Hz-es stimulációs frekvencián mért CPT-értéke között. A plazma glükóz és a többi mért paraméter között nem volt korreláció.

### **4.3.4 A KTx-betegek és kontrolljaik EKG repolarizációs paraméterei**

A két csoport összehasonlítása nem mutatott szignifikáns különbséget a szívfrekvencia, a PQ, QRS és QT intervallum, valamint a QT-diszperzió tekintetében. Továbbá nem volt szignifikáns különbség igazolható a Bazett-, Fridericia-, Framingham- és Hodges-képletekkel számított QTc-értékek és a QT-intervallum ütésről ütésre történő rövid távú időbeli variabilitása tekintetében sem. Az RR-intervallum ütésről ütésre történő rövid távú időbeli variabilitásának ( $STV_{RR}$ ) szignifikáns csökkenése volt azonban észlelhető a KTx-betegekben az egészséges kontrollokhoz képest ( $9,5\pm 8,9$  vs.  $15,1\pm 8,6$  ms  $p=0,044$ ). A T-hullám időtartama a csúcstól a végéig ( $T_{peak}-T_{end}$ ) szintén szignifikánsan csökkent volt ( $93\pm 16$  vs.  $102\pm 11$  ms,  $p=0,032$ ) a KTx-csoportban a kontrollcsoporthoz képest. A frekvenciakorrigált  $T_{peak}-T_{end}$  intervallumok (Bazett:  $101\pm 17$  vs.  $108\pm 11$  ms;  $p=0,133$ ; Fridericia:  $99\pm 16$  vs.  $106\pm 11$  ms;  $p=0,075$ ) azonban már nem mutattak szignifikáns különbséget a KTx-betegek és kontrolljaik között.

## **5. Megbeszélés**

### **5.1.1 A tranzíciós vizsgálat megbeszélése**

Vizsgálatunk nem mutatott ki kardiovaszkuláris autonóm neuropathiát vagy kardiális morfológiai rendellenességeket ebben a fiatal T1DM-populációban a gyermekgyógyászati ellátásból a felnőtt-orientált egészségügyi ellátásba történő átmenetük idején. Mindazonáltal,

bár mind a kardiovaszkuláris autonóm és a kardiológiai állapotok fiziológiásnak mutatkoztak, a 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillával és a Tiphtherm<sup>®</sup>-teszt segítségével perifériás szenzoros neurológiai károsodásokat találtunk. A fiatal T1DM-betegek csoportjában súlyosabb neuropathiás panaszok is jelentkeztek, mint a kontrollcsoportban. A diabéteszes perifériás neuropathia (DPN) viszonylag alacsony aránya a fiatal T1DM-betegek csoportjában a megfelelő glikémiás kontrollra és jó gyermekdiabetológiai gondozásra enged következtetni.

Barkai és munkatársai 1998-as eredményei alapján, akik a T1DM-es gyermekek 23%-ánál észlelték a perifériás szenzoros neuropathia néhány korai tünetét és jelét, előzetes várakozásaink meghaladták a DPN károsodás tényleges arányát T1DM-es csoportunkban a tranzíció idején. 1993-ban a DCCT (Diabetes Control Complications Trial) kutatócsoportja arról számolt be, hogy az intenzív inzulinterápia 60%-kal késlelteti a DPN kialakulását, és lassítja annak a progresszióját. Azóta a cukorbetegség terápiás megközelítései és módszerei (inzulinpumpás kezelés, folyamatos vércukorszint-monitorozás, új generációs analóg inzulinok alkalmazása) jelentősen javultak. T1DM-populációinkban 29 betegből 19 használt inzulinpumpát a neuropathiás vizsgálat idején, közülük kettő CGMS-sel augmentált rendszerként. Mivel a Time-In-Range (TIR) monitorozás csak nemrég vált széles körben elérhetővé, és a serdülőkről ismert a szenzoros terápia irányában mutatott rossz compliance-ük, a terápiás hatékonyság értékelésére betegeink HbA<sub>1c</sub>-szintjét használtuk. A T1DM-betegek terápiás rezsimje (naponta többszöri injekciózás vagy a pumpás terápia) a felnőtt cukorbeteg-ellátásba történő belépésüket követő egy évben nem változott, azonban azóta kilenc további beteg kezdte el használni a CGMS-t.

Az ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) 2018-as Clinical Practice Consensus Guideline-ja szerint a perifériás neuropathia szűrését 11 éves korban 2-5 éves cukorbetegség fennállása esetén el kell kezdeni, majd ezt követően évente szükséges végezni. A Társaság a perifériás neuropathia esetén a lábak szenzoros, vibrációs és reflex statusának vizsgálatát, kardiális autonóm neuropathia esetén az ortosztatikus tesztek és szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatát ajánlja. Vizsgálatunk azt is megerősíti, hogy szükség van a korai szűrésre és a kockázati tényezők jobb kezelésére, mivel a T1DM-betegek körében a DPN előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. A T1DM-csoportban azonban volt egy szokatlan eredmény: a felső végtagokon mutatkozott csökkent vibrációsérzet, az alsó végtagokon nem. A csökkent vibrációérzékelés önmagában nem meglepő eredmény fiatal T1DM betegeknél, mivel a diabéteszes hosszfüggő perifériás neuropathia először általában vastagrostos diszfunkcióként jelentkezik. A perifériás neuropathiák azonban különböző mértékben érinthetik a különböző típusú idegrostokat.



Diabetes mellitusban leggyakrabban az alsó végtag érzékelőidegei érintettek, és az első tünetek általában a leghosszabb idegek végződésénél jelentkeznek. A diabéteszes perifériás szenzoros neuropathiát többek között azért olyan nehéz diagnosztizálni, különösen a korai szakaszban, mert a perifériás neuropathiák különböző mértékben érinthetik a különböző idegrostokat. A perifériás szenzomotoros neuropathiás vizsgálatok során ritkán vizsgálják a kezek szenzoros funkcióit, mivel e vizsgálatok többsége általában az alsó végtagokra összpontosít. A vibrációérzékelés azonban viszonylag könnyen felmérhető egy 128 Hz-es kalibrált hangvillával, s ez a teszt alkalmas a diabéteszes perifériás szenzoros neuropathia korai stádiumban történő kimutatására. Az ujjbegyek és a lábközépcsont-fejecs vibrációs érzékelés küszöbértékeinek normatív értékei ismertek egészséges gyermekek, serdülők, valamint felnőttek esetében. Abraham és munkatársai 1-es és 2-es típusú diabéteszes betegek ujjában és lábujjában egyaránt csökkent rezgésérzékelésről számoltak be; szignifikáns különbséget azonban csak a lábujjokban tudtak kimutatni a kontrollokhoz képest. Ising és munkatársai is úgy találták, hogy az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekek és serdülők lábán gyakrabban észlelhető károsodott vibrotaktilis érzékelés, mint a kezeken. E vizsgálatban azonban néhány esetben egyidejűleg a kézen is találtak károsodott vibrációs-taktilis érzékelést, illetve egy alanynál a kéz vibrációs-taktilis érzékelése károsodott anélkül, hogy egyidejűleg a láb érzékelése is károsodott volna. Viszonylag kevés adat áll rendelkezésre tehát erről a kérdéstről. Mivel szokatlan, kizárólag csak felső végtagi csökkent vibrációs érzékelést tudtuk a fiatal T1DM-es betegeknél igazolni, így mindenképp további vizsgálatokra van szükség ezen eredmények megerősítésére és/vagy kiterjesztésére.

A legújabb ajánlások szerint a kardiovaszkuláris autonóm funkciót 2-es típusú diabetes esetén a diagnózis felállításakor, 1-es típusú cukorbetegség esetén pedig a diagnózistól számított 5 éven belül kell felmérni, majd évente kell ismétlni a vizsgálatokat. A CAN kialakulásának valószínűségét növelő kockázati tényezők közé tartozik elsősorban a T1DM esetében a megfelelő glikémiás kontroll hiánya, T2DM esetében pedig a diszlipidémia, a magas vérnyomás és az elhízás. További hajlamosító tényezők a glikémiás variabilitás, az oxidatív stressz, az öregedéssel összefüggő neuronális diszfunkció, a gyulladás és bizonyos genetikai biomarkerek. Ezért a T1DM-ben a lehető legkorábban hangsúlyozni kell az intenzív glikémiás kontrollt a CAN kialakulásának megelőzése vagy késleltetése érdekében, T2DM-ben pedig a glikémiás kontroll mellett multifaktoriális intervenciók (pl. életmódváltás, farmakológiai terápia) is effektívek lehetnek. Az EUODIAB IDDM Study és az EUODIAB Prospective Study egyértelműen igazolta, hogy a glikémiás kontroll mellett a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők (magas trigliceridszint, testtömegindex, dohányzás és magas vérnyomás)

mind a vegetatív neuropathia kockázati tényezői is. A T1DM és a T2DM osztozik a CAN két leggyakoribb kockázati tényezőjében, nevezetesen a megfelelő glikémiás kontroll hiányában és a cukorbetegség időtartamában; a tünetek azonban T1DM-ben később jelentkeznek, mint T2DM-ben. Ez valószínűleg az anyagcsere-rendellenességek (diszglykémia), az oxidatív stressz és az autonóm neuronális diszfunkció következménye, amelyek már a T2DM diagnózisát megelőzően is jelen vannak. A 2-es típusú cukorbetegség patogenezeise összetettebb, mint az 1-es típusú cukorbetegségé, és a fent említett kardiovaszkuláris kockázati tényezők sokkal gyakrabban vannak jelen, ami megmagyarázza az autonóm neuropathia nagyobb gyakoriságát a 2-es típusú cukorbetegéknél. Vizsgálati csoportunkban a cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama  $12,2 \pm 5,8$  év volt, ami egyértelműen előre jelzi a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenlétét. A T1DM-betegekből álló vizsgálati populációnk a fiatal kor, a hatékony gyermekdiabétesz-ellátás és a sporttal elért ideális testsúly miatt lehetett védett.

A fiatal T1DM-betegek között szignifikánsan magasabb komorbiditást találtunk magas vérnyomással (hat diabéteszes betegnél), szignifikánsan emelkedett diasztolés vérnyomással, azonban kimutatható kardiológiai morfológiai eltérések vagy kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nélkül a kontrollokhoz képest. Továbbá a teljes megfigyelt populációban (cukorbeteg és kontrollszemélyek együttesen) szignifikáns korrelációt találtunk a HbA1c-szint és a diasztolés vérnyomás között. Ez utóbbi összefüggést már korábbi tanulmányokban is leírták a diasztolés vérnyomással kapcsolatban gyermekkori cukorbetegségben.

A krónikusan rosszul kontrollált cukorbetegéknél gyakran alakul ki hypomagnezémia. Több korábbi vizsgálattal együtt jelen tanulmányunk is alacsonyabb szérum magnéziumszintet igazolt a fiatal T1DM betegekénél. Rodrigues és munkatársai szerint összefüggés lehet a T1DM-ben szenvedő betegek csökkent magnéziumszintje és rossz glikémiás kontrollja között, ami valószínűleg hozzájárul a kardiovaszkuláris szövődmények korai kialakulásához.

Mindazonáltal a tranzíciós fiatal T1DM-populációnkban csak perifériás szenzoros neurológiai károsodásokat tudtunk kimutatni, kardiovaszkuláris autonóm neuropathiára vagy kardiális morfológiai eltérésekre utaló jeleket nem találtunk. A fiatal 1-es típusú cukorbetegégek körében azonban már többféle modalitással mutattak ki perifériás szenzoros neurológiai károsodást. Eredményeink mindenesetre fontos visszajelzésnek tekinthetők a gyermekdiabétesz-ellátás számára, és figyelemre méltó kiindulási referenciapontot jelentenek a további nyomon követéséhez a felnőtt diabétesz-ellátásban.

A jövőben tervezett a vizsgálati populáció kiterjesztése több fiatal T1DM-beteg bevonásával a felnőtt egészségügyi ellátórendszerbe lépésükkor. Az eddig bevont résztvevőket évente ismételt vizsgálattal nyomon követjük, rögzítve ezzel neuropathiás állapotuk esetleges

előrehaladását, kezelési rezsimük változásait, hisz ez utóbbiak is befolyásolhatják vizsgálati eredményeiket. A korábban felsorolt gyógyszerek szintén hatással lehetnek a vizsgálati eredményeinkre. A vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő T1DM-betegek alacsony száma nem tette lehetővé, hogy statisztikai elemzést végezzünk ezek hatásának feltérképezésére. Logisztikai okok miatt nem tudtuk az összes alanytól elvégezni az echokardiográfiás vizsgálatot, valamint vér- és vizeletmintát gyűjteni minden betegről és kontrollról.

### **5.1.2. A vesetranszplantációs vizsgálat megbeszélése**

Vizsgálatunkban vesetranszplantációt követően a kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenzoros neuronális diszfunkciót észleltük az egészséges önkéntesekhez képest. A veseátültetett betegek halálozásának többségét szív- és érrendszeri események okozzák. A cukorbeteg kardiovaszkuláris autonóm neuropathiája a korai halálozás kockázati tényezője, mivel a paraszimpatikus és szimpatikus funkció károsodása kamrai repolarizációs zavarokhoz vezet. A krónikus veseelégtelenség a szívritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kialakulásához is hozzájárulhat. Az 5 kardiovaszkuláris reflexvizsgálatból 3-at találtunk kórosnak a KTx-betegeknél, ami a paraszimpatikus és szimpatikus funkciók károsodására utal. Továbbá, a két rendszer közötti egyensúlyhiány is hozzájárulhat a kardiális események fokozott kockázatához ezeknél a betegeknél. Mindkét funkció romlása késői autonóm károsodással járó, hosszú ideje fennálló kóros folyamatra utal a KTx-betegeknél. Megfigyeléseinkkel megmagyarázható a vesebetegség jelentős hatása a kardiovaszkuláris autonóm funkcióra, mivel a mélybelégzésre adott szívfrekvencia-válasz jobban beszűkült, ha az eGFR alacsonyabb volt, és a Valsalva-mánóverre adott szívfrekvencia-válasz is kórosabb volt, ha a szérum kreatininszint magasabb volt. A hosszan tartó expozíció szerepét mutatja a szisztolés vérnyomás és a transzplantáció óta eltelt idő közötti pozitív összefüggés is, mivel hosszabb transzplantáció óta eltelt időtartam esetén magasabb szisztolés vérnyomás mutatkozott.

A 12 EKG-paraméter elemzése során a KTx-betegeknél nem tudtuk igazolni a szív repolarizációjának instabilitását, ami a hirtelen szívmegeállás fokozott kockázatával jár.

A Neurometer<sup>®</sup>-rel végzett perifériás szenzoros vizsgálatok a KTx-betegeknél a kontrollokhoz képest mind a felső, mind az alsó végtagoknál hypaesthesia felé mutatnak. A diabéteszes neuropathia előrehaladott stádiumai jellemzően a n. medianus és a n. peroneus mentén kialakuló hypaesthesia formájában jelentkeznek. Ez a lelet a végtagok érzékelésének lehetséges megváltozására utal a KTx-betegeknél, ami számos tünetet és a különböző sérülésekkel szembeni védekező mechanizmusok károsodását magyarázza. A KTx-betegek autonóm és perifériás szenzoros neuropathiájának kórtani háttere rendkívül összetett. Az

urémiás neuropathia mint perifériás neuronális diszfunkció gyakori szövődménye a CKD-s betegek urémiájának, különösen 12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> alatti GFR esetén. A perifériás neuropathia becsült előfordulási gyakorisága ebben az esetben 50-70%. Az urémiás perifériás neuropathia patogeneziséhez hozzájárul az urémiás toxinok felhalmozódása, a hyperkalémia, a tiaminhiány és a lassan dializált neurotoxikus molekulák, például a metilguanidin, a mioinozitol, a fenolszármazékok, a guanidinoszukcininsav és a parathormon akkumulációja. Az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódása hozzájárul a diabéteszes, de a nem diabéteszes vesebetegségekhez is, és felelős lehet továbbá a neuropathiáért is. Az urémiás neuropathia progressziója veseótló terápiával megelőzhető. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a precízen végrehajtott dialízisterápia javította a korai urémiás perifériás neuropathiát. A veseátültetést követően a neuropathia klinikai gyógyulását dokumentálták.

A becslések szerint az urémiás betegek körében az autonóm neuropathia előfordulási gyakorisága meghaladja a 60%-ot. Az urémiás autonóm rendellenességek a felhalmozódott toxinoknak, a neurotrofikus faktorok hiányának, az eritropoetinhány miatti vérszegénységnek és az előrehaladott artériás meszesedésnek tulajdoníthatók. Vizsgált betegeink hemoglobin- és hematokritszintje alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontrolloké.

A KTx-betegek neuropathiája az alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek következménye is lehet. A veseátültetést követően az egyik legszélesebb körben alkalmazott immunszuppresszív szer a tacrolimus, egy kalcineurin-gátló gyógyszer. Csak pár betegnél, esetleírások/ esetbemutatók formájában írtak le tacrolimusszal összefüggő perifériás neuropathia kialakulást. Két esetben találtak krónikus szenzomotoros polyneuropathiát a veseátültetést követő tacrolimus alkalmazását követően. A tacrolimus alkalmazását továbbra is szorosan figyelemmel kell kísérni a perifériás neuropathia tünetei miatt. A paraesthesia és a perifériás neuropathia előfordulási aránya a beszámolók szerint elérte a 40%-ot. Tacrolimus-asszociált neuropathiáról számoltak be a vesén kívüli szervek transzplantációját követően is. Emellett a szakirodalomban megjelentek tacrolimus-asszociált optikai neuropathiákat leíró közlemények is. KTx betegeink túlnyomó többsége (87%) az immunszuppresszív kezelés részeként tacrolimust kapott. Az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz reverzibilis gátlóját, a mycophenolate mofetil a KTx-betegek 78%-ánál alkalmazták. A mycophenolate mofetil indukálta perifériás neuropathiát a közelmúltban a membranosus glomerulonephropathia kezelése kapcsán is kimutatták.

KTx-betegeink kilenc százalékát kezelték a rapamicin emlős célpontját (mTOR) gátló everolimusszal, amelynek neuropathogén hatásai még nem ismertek. Eddig csak egy

esetismertetés jelent meg a veseátültetést követő, everolimus által kiváltott hátsó reverzibilis encephalopathia szindrómáról és kétoldali optikai neuropathiáról.

Eredményeinket a transzplantáció előtti/utáni diabetes mellitus (PTDM) is okozhatja, mivel KTx-alanyaink 35%-a cukorbeteg volt. Az immunszuppresszív terápiát gyakran kíséri post-transzplantációs cukorbetegség, amelynek előfordulási aránya 10-30%. A veseátültetett betegeknél a graftvesztés és a halálozás kockázata megnő, ha a beteg PTDM-ben szenved. A szteroid okozta cukorbetegséget és a következményes neuropathiát is figyelembe kell venni, mivel KTx betegeink 57%-a kapott szteroidterápiát. Ebben a speciális betegcsoportban a szteroid okozta átmeneti szénhidrát-anyagcsere-zavar is hozzájárulhat a neuropathológiai leletekhez.

KTx betegeinknél szignifikáns pozitív korrelációt mutattunk ki a plazma glükóz és a n. peroneus 5 Hz-es ingerlési frekvencián mért CPT értéke között. Ez az összefüggés az alsó végtagi kis rostok diszfunkciója és a magas glükózsintek közötti lehetséges kapcsolatot mutatja ebben a csoportban. További összefüggéseket nem találtunk a metabolikus és a neuronális eltérések között, ami alátámasztja azt a tényt, hogy a neuropathia kialakulásában a hyperglükémián kívül más patogenetikai tényezők is fontos szerepet játszanak. Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségeknél, akik kórtörténetében dohányzás, magas vérnyomás és hypertrigliceridémia szerepel, gyakran fordul elő kardiovaszkuláris autonóm és perifériás neuropathia. A vizsgálatunkban szereplő KTx-betegeknél is magas volt a dohányzás és a magas vérnyomás előfordulása, ami alátámasztja e tényezők lehetséges etiológiai szerepét.

Vizsgálatunk fő limitációját az adatgyűjtés keresztmetszeti módja adja. Egy követéses vizsgálati terv további hasznos adatokat szolgáltatna a krónikus vesebetegségekben jelentkező neuropathia progresszív jellegéről. Emellett a jövőben olyan vizsgálat is tervezett, amelyben a KTx-betegeket egészséges kontrollokkal és ezzel párhuzamosan krónikus veseelégtelenségben szenvedő, nem KTx-betegekkel hasonlítanánk össze.

Összefoglalva, vizsgálatunk megállapította, hogy a veseátültetést követő krónikus vesebetegség kiterjedt kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióval, valamint felső és alsó végtagi szenzoros neuropathiával jár együtt. Ezen állapotok kialakulása valószínűleg összefügg a betegség időtartamával, a vesefunkcióval és számos kardiovaszkuláris rizikófaktorral. A transzplantáció lehetséges szerepét a pathogenezisben további klinikai vizsgálatokban kell tisztázni.

## **6. Következtetések, új megállapítások**

1. A 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillateszt eredményeit tekintve a fiatal 1-es típusú cukorbeteg csoportjában a radiuson vizsgált vibrációérzékelés

szignifikánsan károsodott a kontrollcsoporthoz képest. A Tipterm®-teszt szintén jelentős hőmérsékletérzékenységi károsodást állapított meg az 1-es típusú cukorbetegknél. A további szenzoros idegtesztek nem mutattak ki szignifikáns különbséget a fiatal cukorbetegek körében a kontrollokhoz képest. A neuropathiás panaszok szignifikánsan gyakoribbak voltak a fiatal 1-es típusú cukorbeteg csoportjában, mint a kontrollcsoportban.

2. Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal betegeknek a kontrollcsoporthoz képest magasabb komorbiditás igazolódott magas vérnyomással és szignifikánsan megnövekedett diasztolés vérnyomással, kimutatható kardiológiai morfológiai eltérések vagy kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nélkül.
3. A HbA1c-szint és a diasztolés vérnyomás között szignifikáns korreláció igazolódott a megfigyelt populációban (cukorbetegek és kontrollszemélyek együttesen).
4. A vesetranszplantált betegeknek a kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok 60%-a volt kóros az egészséges kontrollokhoz képest, ami a paraszimpatikus és szimpatikus funkciók együttes változását tükrözi.
5. A szív repolarizációjának instabilitása, amely a hirtelen szív megállás fokozott kockázatával jár, nem volt igazolható a vesetranszplantált betegeknek a kontrollcsoporthoz képest.
6. A KTx-betegekben szignifikáns, hypaesthesia felé mutató kvantitatív, perifériás szenzoros eltérések igazolódtak a n. peroneus és n. medianus mindhárom vizsgált idegrosttípusában a kontrollokhoz képest.