

**AZ AUTONÓM IDEGRENSZERI DISZFUNKCIÓ SZEREPE A
SZÉNHIDRÁTANYAGCSERE RENDELLENESSÉGEIHEZ TÁRSULÓ
SZÖVŐDMÉNYEK KIALAKULÁSÁBAN**

Dr. Nyiraty Szabolcs

PhD értekezés összefoglaló

Témavezető: Dr. Várkonyi Tamás PhD

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged

2018

Az értekezés alapját képező közlemények

I. **Nyiraty Sz**, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Vági OE, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T.

Cardiovascular autonomic neuropathy and glucose variability in patients with longstanding type 1 diabetes. Is there an association?

Frontiers in Endocrinology 2018; 9:174. doi: 10.3389/fendo.2018.00174 **IF: 3,675**

II. **Nyiraty Sz**, Fehértemplomi K, Orosz A, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Kempler P, Várkonyi T.

Ismétlődő súlyos hypoglykaemiákhoz vezető neuropathia pancreatogen diabeteses betegben (esetismertetés) [Recurrent hypoglycemias caused by neuropathy in a patient with pancreatogenic diabetes. A case report]

Diabetologia Hungarica 2017; 25 (2): 117-124.

III. Orosz A, Baczkó I, **Nyiraty Sz**, Körei AE, Putz Zs, Takács R, Nemes A, Várkonyi T, Balogh L, Ábrahám G, Kempler P, Papp JG, Varró A, Lengyel Cs.

Increased short-term beat-to-beat QT interval variability in patients with impaired glucose tolerance.

Frontiers in Endocrinology 2017; 13;8:129. doi: 10.3389/fendo.2017.00129. **IF: 3,675**

IV. Várkonyi T, Körei A, Putz Zs, Martos T, Keresztes K, Lengyel Cs, **Nyiraty Sz**, Stirban A, Jermendy G, Kempler P.

Advances in the management of diabetic neuropathy.

Minerva Medica 2017; 108 (5): 419-437. **IF: 1,878**

Az értekezés alapját képező közlemények impakt faktora: 9,228

Egyéb közlemények

Németh BCs, Várkonyi T, Somogyvári F, Lengyel Cs, Fehértemplomi K, **Nyiraty Sz**, Kempler P, Mándi Y.

Relevance of α -defensins (HNP1-3) and defensin β -1 in diabetes

World Journal of Gastroenterology 2014; 20 (27):9128-9137. **IF: 3,36**

Citálható előadáskivonatok

Lengyel Cs, Takács R, **Nyiraty Sz**, Orosz A, Nemes A, Várkonyi T, Baczkó I, Wittmann T, Papp Gy, Varró A.

QT-variabilitás és vércukorszint: kimutatható-e összefüggés egészséges szénhidrát-anyagcseréjű egyénekben? [QT variability and blood glucose level: Is there a relationship in patients with normal carbohydrate metabolism?]

Orvosi Hetilap 2012; 153 (16):623-624.

Lengyel Cs, **Nyiraty Sz**, Németh N, Putz Zs, Orosz A, Takács R, Várkonyi T, Baczkó I, Wittmann T, Kempler P, Papp Gy, Varró A.

A rövid távú QT-variabilitás vizsgálata csökkent glukóztoleranciában [Short-term beat-to-beat QT interval variability in patients with impaired glucose tolerance]

Diabetologia Hungarica 2014; 22 (Suppl.2):96.

Várkonyi T, Fehértemplomi K, **Nyiraty Sz.**, Orosz A, Szabó M, Vági OE, Lengyel Cs, Kempler P, Wittmann T.

Inzulinpumpával kezelt 1-es típusú diabeteses betegek autonóm funkciójának vizsgálata [Assessment of autonomic function in insulin pump-treated type 1 diabetic patients]

Diabetologia Hungarica 2014; 22 (Suppl.2):145-146.

Fehértemplomi K, **Nyiraty Sz**, Orosz A, Takács R, Lengyel Cs, Lázár M, Papós M, Pávics L, Várkonyi T, Wittmann T, Kempler P.

A kóros gyomorürülés kialakulásáért felelős tényezők vizsgálata 1-es típusú diabetesben [Assessment of factors responsible for impaired gastric emptying in type 1 diabetes]

Diabetologia Hungarica 2014; 22 (Suppl.2):27-28.

Orosz A, Nyiraty Sz, Németh N, Putz Zs, Várkonyi T, Baczkó I, Kempler P, Papp JGy, Varró A, Lengyel Cs.

A QT-variabilitás vizsgálata csökkent glükóztoleranciában. [QT variability in patients with impaired glucose tolerance]

Cardiologia Hungarica 2014; 44 (Suppl.E):64.

Lengyel Cs, Orosz A, **Nyiraty Sz**, Nemeth N, Putz Zs, Takacs R, Nemes A, Várkonyi T, Baczko I, Abraham Gy, Kempler P, Papp JG, Varro A.

Short-term beat-to-beat QT-interval variability in patients with impaired glucose tolerance

Diabetologia 2015; 58 (1):506.

Nyiraty Sz, Fehértemplomi K, Pesei F, Orosz A, Lengyel Cs, Kempler P, Ábrahám Gy, Várkonyi T.

Inzulinpumpával kezelt 1-es típusú diabeteses betegek autonom idegrendszeri funkciójának hosszú távú követése [Long-term follow-up of autonomic function in insulin pump-treated type 1 diabetic patients]

Diabetologia Hungarica 2016; 24 (Suppl.1):63-64.

Pesei F, **Nyiraty Sz**, Fehértemplomi K, Orosz A, Lengyel Cs, Lázár M, Pávics L, Kempler P, Ábrahám Gy, Várkonyi T.

A lassult gyomormotilitás és a hypoglykaemia összefüggésének elemzése három eset kapcsán [Analysis of the relationships between slower gastric emptying and hypoglycemia from the observations of three cases]

Diabetologia Hungarica 2016; 24 (Suppl.1):70-71.

Várkonyi T, **Nyiraty Sz**, Coluzzi S, Fehértemplomi K, Pesei F, Orosz A, Lengyel Cs, Frontoni S, Kempler P, Ábrahám Gy.

Long-term follow-up of autonomic function in type 1 diabetic patients on insulin pump treatment.

Diabetologia 2016; 59 (1):465.

Orosz A, Baczkó I, **Nyiraty Sz**, Körei EA, Putz Zs, Domsik P, Nemes A, Várkonyi T, Balogh L, Ábrahám Gy, Kempler P, Papp GJ, Varró A, Lengyel Cs.

Analysis of repolarization parameters of ECG in prediabetic condition

Sporttudományi Kaleidoszkóp ISBN 978-963-306-499-3 2016; 12-14.

Lengyel Cs, Putz Zs, Orosz A, **Nyiraty Sz**, Körei A, Takács R, Baczkó I, Nemes A, Várkonyi T, Ábrahám Gy, Kempler P, Papp Gy, Varró A, Sepp R.

A QT szakasz variabilitását jellemző paraméterek vizsgálata csökkent glukóztoleranciában

[Analysis of parameters characterizing QT variability in patients with impaired glucose tolerance]

Diabetologia Hungarica 2017; 25 (Suppl.2):62-64.

Nyiraty Sz, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T.

Az autonóm neuropathia és a glukózvariabilitás kapcsolatának vizsgálata 1-es típusú

diabetesben [Assessment of the relationship between autonomic neuropathy and glyceimic variability in type 1 diabetes]

Diabetologia Hungarica 2017; 25 (Suppl.2):72-73.

Nyiraty Sz, Orosz A, Pesei F, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Kempler P, Várkonyi T.

A glukózvariabilitás okainak vizsgálata 1-es típusú diabetesben. [Assessment of the factors responsible for glyceimic variability]

Magyar Belorvosi Archivum 2017; 70 (Suppl.1):40.

Várkonyi T, **Nyiraty Sz**, Pesei F, Orosz A, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Kempler P.

A hypoglykaemia gyakoriságáért felelős tényezők vizsgálata hosszú ideje fennálló 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú diabetesben [Assessment of the factors responsible for hypoglycemia in long standing type 1 and insulin-treated type 2 diabetes]

[Assessment of the factors responsible for hypoglycemia in long standing type 1 and insulin-treated type 2 diabetes]

Diabetologia Hungarica 2017; 25 (Suppl.2):102-103.

Nyiraty Sz, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Lengyel Cs, Ábrahám Gy, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T.

Analysis of the relationship between glycaemic variability and autonomic neuropathy in type 1 diabetes

Diabetologia 2017; 60 (Suppl.1):548.

Pesei F, **Nyiraty Sz**, Tóth B, Fehértemplomi K, Orosz A, Lengyel Cs, Pávics L, Ábrahám Gy, Kempler P, Várkonyi T.

Az autonóm és szenzoros neuropathia, valamint a gyomorürülés szerepe a visszatérő súlyos hypoglykaemia kialakulásában 1-es típusú diabetesben

Diabetologia Hungarica 2018; 26 (suppl. 1) 82-83.

Nyiraty Sz, Pesei F, Tóth B, Orosz A, Coluzzi S, Lengyel Cs, Pávics L, Ábrahám Gy, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T.

A glukózvariabilitás, a hypoglykaemia-gyakoriság és az autonóm neuropathia összefüggése 1-es típusú diabetesben

Diabetologia Hungarica 2018; 26 (suppl. 1) 76-77.

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 (suppl. 1) 67-69.

1 Bevezetés és célkitűzés

A cukorbetegség minden manifesztációja kifejezett egyéni, társadalmi és anyagi terhet jelent az egész világon és a 21. század legnagyobb globális egészségügyi kockázatát okozza. Ez az anyagcserezavar a világ 10 vezető haláloka közé tartozik és a három nem fertőző betegséggel együtt (kardiovaszkuláris eltérések, malignómák és a légúti betegségek) a korai halálokozások 80 %-áért felelős. Annak ellenére, hogy a szövődmények kóroktanának számos részletét felismerték az elmúlt évtizedben, a diabétesz hátrányos következményeinek gyakorisága nem csökkent. A kóréletteni összefüggések mind részletesebb megismerése és az anyagcserét jellemző új paraméterek keresése meghatározó fontosságú a magas vércukor okozta szövődmények pathomechanizmusának felderítése céljából. További kihívást jelent a hiperglikémia- okozta kóros anyagcsereutak és a szövődmények kockázatát fokozó rizikófaktorok meghatározása is. A prediabéteszt az utóbbi évek irodalmi adatai alapján a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás jelentős rizikófaktorának tartják. A fokozott kockázat részben összefügg a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (AN) okozta ventrikuláris repolarizációs zavarral, beleértve a frekvencia korrigált QT intervallum (QTc) megnyúlását, valamint a repolarizáció térbeli heterogenitását jellemző fokozott QTc diszperziót, ami hirtelen szívhalálhoz vezethet. A rövid távú időbeli repolarizációs variabilitás (STVQT) korai és szenzitív indikátora a repolarizációs instabilitásnak és experimentális valamint klinikai megfigyelések szerint hatékonyabban jelzi előre a kamrai ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kockázatát a megnyúlt repolarizáció meghatározásánál.

Az irodalmi adatok egyértelműen arra utalnak, hogy prediabéteszben és diabéteszben egyaránt fontos feladat a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásáért felelős hiperglikémia- okozta káros expozíció minél pontosabb jellemzése. A fentiekkel összefüggésben vezették be a glikémiás variabilitás (GV) fogalmát, hogy definiálható legyen a szénhidrátanyagcsere napokon belüli és napok közötti változása. Az eddigi variabilitást tanulmányozó vizsgálatok túlnyomó többsége azonban 2-es típusú diabéteszes betegek bevonásával készült, így nem ismertek részleteiben az 1-es és 2-es típusú diabéteszes betegek közötti különbségek a GV kialakulását és következményeit illetően. Az AN és a GV közötti potenciális összefüggés 1-es típusú diabéteszben a tudományos érdeklődés fókuszába kerül, mivel az idegrendszeri funkciózavar és az instabil anyagcsere egymással több okból is kapcsolatban lehet. Egyrészt az ingadozó vércukor a magas átlagos vércukornál dokumentáltan károsabb hatással van az endothel funkcióra és jobban elősegíti az oxidatív stressz kialakulását, melyek döntő szerepet

játszanak az idegkárosodás létrejöttében. Másrészt az AN számos manifesztációja a metabolikus stabilitást rontja, mivel mind posztprandiális hiperglikémiát, mind visszatérő hipoglikémiát egyaránt igazoltak autonóm idegrendszeri működészavar esetén.

A korábbi irodalmi adatok ismeretében és az eddig tett saját megfigyeléseink alapján a következő célokat tűztük ki jelen vizsgálataink során:

- a repolarizációs instabilitásért felelős és proaritmiás kockázatot képező ütésről-ütésre mért STVQT tanulmányozása csökkent glukóz toleranciában (IGT)
- ugyanezen IGT-s betegekben a kardiovaszkuláris autonóm funkció mérése
- a GV paramétereinek meghatározása hosszú ideje 1-es típusú diabéteszes betegekben
- ugyanezen betegekben a kardiovaszkuláris AN mértékének vizsgálata
- az 1-es típusú diabéteszes betegek állapotát jellemző és a GV-t potenciálisan befolyásoló paraméterek meghatározása, melyek közé a HbA_{1c}, a testtömeg index (BMI), az életkor, a napi inzulin dózis, a betegségtartam és a hipoglikémia gyakoriság tartoznak
- összefüggést keresése a mért paraméterek és az autonóm funkció között mindkét betegcsoportban
- egy életveszélyes vércukoringadozásban szenvedő, hosszú ideje pancreatogén diabéteszes beteg diagnosztikájának és terápiájának bemutatása

2 Betegek

2.1 A rövid távú QT intervallum variabilitásának vizsgálata

18 IGT-s beteget vizsgáltunk, akiknek átlagéletkora 63 ± 11 év volt. További paramétereik a vizsgálatok során: BMI: 31 ± 6 kg/m², éhomi glukóz: $6,0 \pm 0,4$ mmol/l, 120 perces terhelés utáni glukóz: $9,0 \pm 1,0$ mmol/l, HbA_{1c}: $5,9 \pm 0,4\%$; átlag \pm SD. 18 egészséges kontroll személy szerepelt a vizsgálatban (kor: 56 ± 9 év, BMI: 27 ± 5 kg/m², éhomi glukóz: $5,2 \pm 0,4$ mmol/l, 120 perces terhelés utáni glukóz: $5,5 \pm 1,3$ mmol/l, HbA_{1c}: $5,4 \pm 0,3\%$).

2.2 A glikémiás variabilitás vizsgálata

20 középkorú 1-es típusú, hosszú betegség tartamú beteg került bevonásra (kor: $39,5 \pm 3,4$ év, diabétesz tartam: $17,5 \pm 3,4$ év; átlag \pm SE). Átlagos testalkatúak voltak (BMI: $22,3 \pm 0,8$ kg/m²), az átlagos HbA_{1c} $8,1 \pm 0,7\%$ volt.

2.3 Az esetismertetésben szereplő beteg

A férfitbeteg diabétesze krónikus pancreatitis miatt alakult ki. Cukorbetegsége 13 évvel ezelőtt vált ismertté. Életkora 45 év volt, BMI értéke 20 kg/m². Anyagcserét jellemző paraméterei felvételekor: HbA_{1c}: 10,2%, éhomi glukóz: 33,4-11,5 mmol/l.

3 Módszerek

3.1 Az AN meghatározása

Az AN kardiovaszkuláris manifesztációinak mérésével jellemeztük az idegkárosodás jelenlétét illetve súlyosságát. Az öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet (CRT) végeztük el minden betegben (Cardiosys-A01 software, MDE Heidelberg GmbH, Heidelberg, Németország). Ezek a mérések non-invazív, klinikailag releváns, reprodukálható és standardizált teszteken alapulnak, melyek az autonóm funkció meghatározásának arany standardjának számítanak. Az öt tesztből három a szívfrekvencia változásokat ítéli meg, míg a másik két teszt a vérnyomás-változásokat regisztrálja. Az eredeti felosztást követve a szívfrekvencia-változáson alapuló tesztek döntően (de nem kizárólagosan) a paraszimpatikus, a vérnyomás-változást vizsgáló tesztek elsősorban (de szintén nem kizárólagosan) a szimpatikus innerváció zavaráról adnak felvilágosítást. A szívfrekvencia változásokat mély légzés alatt, fekvő majd felállva (30/15 hányados meghatározásakor) valamint Valsalva manőver alatt és után vizsgáltuk. A szisztolés vérnyomás változását fekvő helyzetből történő felállásra, a diasztolést a tartós kézizomfeszülés során rögzítettük. Az öt teszt eredményeit összesítve 0-10 pont közötti tartományban autonóm score-t is számoltunk.

3.2 A perifériás szenzoros funkció vizsgálata Neurometer használatával

A perifériás szenzoros funkciót a Neurometer diagnosztikus készülék használatával határoztuk meg (Neurotron Incorporated, Baltimore, Md, USA). Az eszköz alkalmasnak bizonyul mindhárom szenzoros rosttípus egyidejű, nem invazív úton történő, szenzitív, specifikus, reprodukálható, számszerű eredményt adó, időtakarékos, egyszerű vizsgálatára. Alacsony feszültségű, elektromos, szinusz hullám formájú bőrön keresztüli ingerlésre került sor a vizsgálat alatt és az áramérzet küszöbértékek (Current Perception Threshold: CPT) meghatározása történt a felső és az alsó végtagon. Vizsgálatunkban a n. medianus és a n. peroneus érzőrostjait teszteltük. Első lépésként az 1 cm átmérőjű elektródapárt a n. peroneus vizsgálatokor a hallux distalis percének bőrfelszínére, míg a n. medianus vizsgálatokor a mutatóujj distalis percére helyeztük. Az elektródákat csak intakt bőrfelszínre helyeztük fel, mert a sebek vagy hegek a perifériás érzetet befolyásolhatták volna. A készülék által kibocsátott áram erőssége 0,01 és 0,99 mA között volt változtatható. A vizsgálat elvégzése során az áramerősséget fokozatosan addig növeltük, amíg a vizsgált személy az impulzust megérezte, majd egymást követő rövid (2-5 s) impulzusok formájában a leadott amplitúdót fokozatosan arra a szintre csökkentettük, amelyen már nem váltott ki áramérzetet. A vizsgálatot mind a felső, mint az alsó végtagon három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz, 5 Hz) végeztük.

3.3 A QT intervallum variabilitásának vizsgálata

Az EKG regisztrátumok készítése előtt minden IGT-s beteg és a kontroll személyek nyugodt, fekvő testhelyzetben voltak 10 percig. Ezután 12 elvezetéses, folyamatos, 5 perces digitalizált elektrokardiográfiás felvételeket készítettünk hanyatt fekvve, a testmozgásból eredő artefaktumok legnagyobb mértékű kiküszöbölésére törekedve. Az EKG jeleket minden elvezetésben 2000 Hz mintavételi frekvenciával digitalizáltuk egy többcsatornás, személyi számítógéppel összekapcsolt adatrögzítő rendszerrel (Cardiosys-A01 software, MDE Heidelberg GmbH, Heidelberg, Németország), mely lehetővé tette a későbbi off-line adatelemzést. A repolarizációs paraméterek közül vizsgáltuk a QTc intervallumot, a QTd-t, a STVQT-t továbbá az ütésről-ütésre mért szívfrekvenciát, (RR), a PQ és QRS szakaszokat valamint a T hullám csúcsától a T hullám végéig terjedő (T_{peak}-T_{end}) intervallumokat 30 egymás követő ütés átlagából.

3.4 Izotópos gyomorürülés vizsgálat

A gyomor működésének megállapítására izotópos gyomorürülésvizsgálatot alkalmazunk. A beteg éhgyomorral, reggeli étkezésként fogyasztotta el az azonos szénhidrát- és zsírtartalmú szilárd tesztételt (1 db vajjas zsemle, 200 ml víz, 2 db 40 MBq ^{99m}Tc humán szérumalbumin makroaggregáttal jelölt főtt tojás). Az ülve végzett étkezés után a beteg hanyatt fekvő testhelyzetben volt a vizsgálat végéig. A gyomorürülés tanulmányozása 120 percig tartott, ezalatt számítógéppel 1 „frame”/perc szekvenciával adatrögzítés történik. A vizsgálat értékelése során a gyomornak megfelelő területen idő-aktivitás görbéket képeztünk, s meghatároztuk a kezdeti aktivitás feleződéséhez szükséges időt ($T_{1/2}$). Amennyiben a gyomorürülés félideje meghaladta a vizsgálat időtartamát (120 perc), akkor azt az idő-aktivitás görbe lefutásából extrapoláltuk.

3.5 A GV meghatározása

A GV-t folyamatos glukózmérés (continuous glucose measurement: CGM) módszerével határoztuk meg, melynek során apró flexibilis elektróda lett a bőr alá helyezve (iPro 2 Enlite szenzorral, Medtronic Minimed Inc). Az elektróda 6 napon át folyamatosan mért, a monitor 10 másodpercenként kapott eredményt és 5 percenként tárolt egy átlagos szöveti glukózértéket. Az adatok letöltése után bármely napszak szöveti glukózeredménye visszakereshető, illetve az idő függvényében ábrázolható volt.

Az általunk meghatározott, GV-t jellemző paraméterek:

MAGE (Mean amplitude of glycemc excursions): a glikémiás kilengések átlagos amplitudóját jelenti, melyet a görbék emelkedéséből és lejtéséből számíthatunk ki.

MAG (Mean absolute glucose): az abszolút glukózingadozás összegét adja meg egy adott időintervallumon belül.

SD (Standard deviation): a legegyszerűbb, széles körben használt módszer, amely alkalmas az egy napon belüli variabilitás és napok közötti variabilitás megítélésére is. Az SD a centrális tendenciától történő eltérést jelenti, ami az átlagtól való eltérés négyzetének átlagából vont négyzetgyök.

CONGA (Continuous overlapping net glycemc action): a napon belüli glukóz-ingadozást írja le úgy, mint az összegzett különbségek SD-jét az aktuális érték és az n órával korábbi érték között.

3.6 A GV kialakulásában potenciálisan szerepet játszó további tényezők vizsgálata

A GV kialakulását befolyásolni képes tényezők felderítése céljából a betegek paramétereit rögzítettük, melyek közé a HbA_{1c}, a BMI, az életkor, diabétesz tartam és a napi inzulinadag tartoztak. A hipoglikémia különböző kategóriáinak gyakoriságát is felmértük. Mért hipoglikémiának tekintettük, ha a CGM rendszer által mért érték 3,9 mmol/l alattinak bizonyult. Súlyos hipoglikémiának tekintettük a kórosan alacsony vércukorértéket, ha a beteg kognitív tünetei miatt külső segítségre szorult és a vércukorérték 3,9 mmol/l alattinak bizonyult. A hipoglikémia érzet kiesését akkor állapítottuk meg, ha a CGM rendszer 3,9 mmol/l alatti értéket mért, de ezt a beteg nem észlelte.

3.7 Az IGT megállapítása

Éhomi vénás vér vételére került sor a vércukor és a HbA_{1c} megállapítására. Cukorterhelés során 75 g glukóz elfogyasztása után a WHO kritériumainak megfelelően IGT-t állapítottunk meg, ha a cukoroldat elfogyasztása után 120 perccel a vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l között volt.

3.8 Statisztikai módszerek

Az IGT-s betegek és a kontroll személyek, valamint az 1-es típusú diabéteszes betegek adatainak összehasonlítása páronként Student “t” próbával történt, a normális eloszlás megítélésére D’Agostino-Pearson tesztet alkalmaztunk. Lineáris regressziós, Spearman korrelációs és többváltozós regressziós analízist is végeztünk a statisztikai összefüggések megállapítása céljából. A variabilitás paramétereit, CRT-keket és CGM során mért értékeket átlagértékek megadásával jellemeztük. A statisztikai szignifikancia elfogadott határértéke $p < 0,05$ volt. A statisztikai vizsgálatokat a SigmaStat 4.0 Systat Software és Statistica 12 csomag használatával végeztük el.

4 Eredmények

4.1 A QT szakasz rövid távú variabilitásának vizsgálati eredményei

Az IGT-s és a kontroll csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a QTc szakasz hosszában egyik formula alkalmazása esetén sem. Mivel a T hullám amplitudójának a STVQT-re gyakorolt hatása ismert, ezért összehasonlítottuk a T hullám amplitudóját mindkét csoportban. A T hullám amplitudó nem különbözött szignifikánsan az IGT-s betegek és a kontroll egyének esetében (225 ± 120 vs 220 ± 119 μ V, $p=0.882$). A kamrai repolarizáció instabilitásának jellemzésére az STVQT-t határoztuk meg az IGT-s és a korhoz illesztett kontroll csoportban. Mivel okkal feltételezhető, hogy a STVQT-t befolyásolhatja az RR szakasz rövid távú variabilitása, a STVRR-t is kiszámítottuk mindkét csoportban. Az IGT-ben szenvedő betegek esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a STVRR a kontrollhoz képest ($10,5 \pm 6,7$ vs $18,5 \pm 14,3$ ms, $p=0,0373$), míg a STVQT 36%-al emelkedett ebben az IGT-s csoportban ($5,0 \pm 0,7$ ms vs $3,7 \pm 0,7$ ms, $p < 0.0001$). Nem találtuk szignifikáns összefüggést a STVQT és a STVRR értékek között az IGT-s személyekben ($r = -0,3152$; $p = 0,03$). A CRT-k közül a Valsalva hányados ($p < 0,0001$) és a légzésre bekövetkező szívfrekvencia változás szignifikáns romlása igazolódott a betegek csoportjában az egészséges kontrollokhoz képest ($p = 0,033$). Nem detektáltunk szignifikáns különbséget a 30/15 hányados, a felállásra bekövetkező systolés vérnyomásesés valamint a tartós kézizomfeszülés során létrejövő diastolés vérnyomásemelkedés kapcsán és az AN score értékelésekor a két csoport között. A 30/15 hányados negatívan korrelált a STVQT-vel ($r = -0,4729$; $p = 0,048$).

4.2 A glukózvariabilitás vizsgálat eredménye

A CRT-k átlagos eredménye enyhe fokú AN-t igazolt a betegek csoportbanjában, miközben az átlagos GV paraméterek magasabbnak bizonyultak a korábban publikált, egészségesekben mért referencia értékekhez képest. Az elemzés következő lépéseként a betegeket két csoportra osztottuk: betegek 0-1 közötti AN score értékkel ($n = 10$) és betegek 2-10 közötti AN score értékkel ($n = 10$). A GV paramétereket összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (CONGA: $7,6 \pm 0,55$ vs $8,5 \pm 0,56$ mmol/l, $p = 0,235$; SD: $3,3 \pm 0,15$ vs $3,67 \pm 0,8$ mmol/l, $p = 0,129$, MAGE: $5,9 \pm 0,4$ vs $6,2 \pm 0,16$ mmol/l, $p = 0,678$; MAG: $2,16 \pm 0,3$ vs $2,33 \pm 0,09$ mmol/l, $p = 0,06$; betegek AN nélkül vs betegek AN-val). Az AN összesített súlyosságát kifejező score értékkel pozitívan korrelált a folyamatosan mért vércukorértékek SD-jével ($\rho = 0,47$, $p < 0,05$). A statisztikai analízis további pozitív korrelációt

igazolt a folyamatosan mért glukózértékek SD-ja és a felállás során bekövetkező szisztolés vérnyomásesés között ($\rho=0,51$, $p<0,05$). A GV és az AN közötti kapcsolatot tovább erősítette az a tény, hogy a MAG, a GV egyik további markere pozitívan korreált a betegek AN score értékével ($\rho=0,62$, $p<0,01$). Magasabb MAG érték szignifikánsan alacsonyabb 30/15 hányados eredménnyel társult. A negatív korrelációs együttható ($\rho=-0,5$, $p<0,05$) a kóros kardiovaszkuláris autonóm funkciót tükrözi a súlyosabb GV-al rendelkező betegek esetében. Az SD-hoz hasonlóan, a MAG szintén pozitív korrelációt mutatott a felállás során bekövetkező szisztolés vérnyomáseséssel, mely megerősíti az összefüggést a GV és a szimpatikus diszfunkció között ($\rho=0,59$, $p<0,01$). Amikor az AN score értéket a handgrip teszt nélkül határoztuk meg, ugyanúgy szignifikáns korrelációt találtunk az SD, MAG és az AN értékek között. (SD-AN score: $\rho=0,62$, $p<0,01$, MAG-AN score: $\rho=0,51$, $p<0,05$). Ha a korrelációkat a HbA1c-re, életkorra és a cukorbetegség tartamra illesztettük többváltozós elemzés segítségével, a SD és a felállás során bekövetkező szisztolés vérnyomásváltozás közötti összefüggés maradt szignifikáns ($\rho=0,49$, $p<0,05$). Magasabb HbA1c érték esetén a CONGA és a MAG által kifejezett GV érték magasabbnak bizonyult. Ez a megállapítás a HbA1c és a CONGA ($\rho=0,56$, $p<0,05$) és MAG ($\rho=0,45$, $p<0,05$) közötti pozitív statisztikai korreláció által nyert megerősítést.

4.3 Az életet veszélyeztető anyagcsere instabilitás okainak vizsgálata krónikus hasnyálmirigy gyulladás miatt kialakult diabéteszben

A 45 éves beteg rendszeresen fogyasztott alkoholt anamnézise szerint. 2000-ben akut pancreatitis lépett fel, melyből később krónikus pancreatitis alakult ki. Klinikánkra történt felvétele előtt sürgősséggel került beszállításra a Traumatológiai Klinikára fejsérülés miatt, amit visszatérő súlyos konvulziók illetve múltó eszméletvesztés miatt szenvedett el. A sebelltátás után a Neurológiai Klinikán végeztek diagnosztikus tevékenységet epilepszia gyanuja miatt. Koponya CT, EEG és carotis-vertebralis artériás Doppler ultrahang történt, melyek során nem találtak morfológiai eltérést. A konvulziók miatt gabapentin kezelés indult majd átvételét kérték Belgyógyászati Klinikánkra, szélsőséges vércukoringadozás miatt. A napi glukózprofilok nagymértékű instabilitást mutattak, az értékek reggeli után kórosan alacsonyak voltak, ebben a napszakban kétszer is súlyos hipoglikémia zajlott. A CRT-k nagyon súlyos AN-t igazoltak a felvételnél. A súlyos autonóm eltérés ellenére a perifériás szenzoros funkció a Neurometerrel történt vizsgálat szerint normális tartományon belülnek felelt meg a felső és az alsó végtagon egyaránt. Az izotópos gyomorürülés vizsgálatot a kifejezett autonóm neuropathia miatt végeztük el. A radioaktív jóddal jelölt tesztétel $T_{1/2}$ értéke kifejezetten meglassult

gyomorürülést igazolt ($T_{1/2}$: 487,6 perc, normális érték: $\leq 67,6$ perc). A napi glukózprofil részletes tanulmányozása céljából CGM módszert alkalmaztunk 6 egymást követő napon át. A CGM vizsgálat rendszeres, visszatérő posztprandiális hipoglikémia tendenciát igazolt minden reggeli illetve a vacsorák többsége után, amelyek magyarázatot adtak a visszatérő eszméletvesztések kialakulására. Minden hipoglikémiás epizódot hiperglikémiás intervallum követett a Somogyi jelenség részeként.

5 Megbeszélés

Vizsgálatunk eredményei alapján először állapítottuk meg, hogy a repolarizációs instabilitás korai és szenzitív markereként ismert ütésről ütésre mért STVQT megnő IGT-s betegekben, még mielőtt a QTc megnyúlása vagy a QTd fokozódása bekövetkezne. Eredményeink alapján tehát először igazoltuk, hogy a prediabéteszes állapotnak megfelelő IGT-ben repolarizációs instabilitás alakul ki, ami az emelkedett ütésről ütésre mért STVQT igazol. A CRT-k eredményei relatív szimpatikus dominanciát igazoltak IGT-ben, mivel a szimpatikus idegrendszert vizsgáló tesztek (szisztolés RR csökkenés felállás után és diasztolés RR növekedés tartós kézizomfeszítés esetén) a kontrollcsoporttól nem különböztek, azonban két paraszimpatikus teszt eredményei a háromból (szívfrekvencia variabilitás és Valsalva hányados) szignifikánsan elmaradtak a kontrollhoz képest. További fontos megfigyelésünk, hogy a harmadik paraszimpatikus teszt (a 30/15 hányados) eredménye szignifikáns negatív korrelációt mutatott az STVQT mértékével. A szignifikánsan alacsony ütésről-ütésre mért rövid tartamú RR értékek variabilitása (STVRR) ugyancsak paraszimpatikus innervációs zavarra és következményes relatív szimpatikus túlsúlyra utal IGT-ben. Putz és munkatársai IGT-ben főleg szubklinikus mértékű vékonyrost károsodást és a kardiovaszkuláris autonóm funkció enyhe károsodását írták le IGT-s betegekben. Megfigyeléseinkkel egyezően, a szívfrekvencia variabilitás és a Valsalva hányados értékei csökkentek voltak, míg a 30:15 hányados nem bizonyult kórosnak a paraszimpatikus aktívást jellemző paraméterek közül; azonban a szimpatikus funkció szintén enyhén károsodott volt IGT-s betegekben.

Az autonóm diszfunkció az IGT-s betegekben észlelt kardiális repolarizációs zavar mellett diabéteszes betegekben az emelkedett GV kialakulása esetén is jelen volt. 1-es típusú diabéteszes betegekben elsőként igazoltunk összefüggéseket a kardiovaszkuláris AN súlyossága és a GV mértéke között. Eredményeink szerint a MAG és az SD magasabb értékei esetén két CRT és az összesített súlyosságú AN-t kifejező AN score súlyosabb autonóm működészavart igazolnak. Igazoltuk azt is, hogy ebben a beteganyagban fokozott GV mellett a

HbA_{1c} érték is magasabb lehet, míg a hipoglikémia különböző manifesztációinak jelentkezése nem mutatott összefüggést az AN vagy a GV mértékével. A GV-t jellemző paraméterek átlagértékei mind súlyos anyagcsere labilitásra utaltak az 1-es típusú diabéteszes betegcsoportban. A folyamatosan mért intersticiális glukóz SD értéke magasabbnak bizonyult, ha a felállásra jelentkező szisztolés vérnyomásesés nagyobb mértékű volt betegeinkben. Az ortosztatikus vérnyomásesés az előrehaladott AN egyik markáns tünete és a szimpatikus idegrendszer károsodására utal. A szimpatikus működészavar gyakran társul csökkent noradrenalin szinttel, ami a hipoglikémiára bekövetkező elégtelen ellenregulációs válasz egyik oka lehet. A másik GV-t jellemző paraméter, a MAG szintén akkor igazolt kifejezettebb GV-t betegeinkben, ha az AN összesített súlyossága kifejezettebb volt, vagy ha két CRT eredménye minél kórosabb volt. A MAG az abszolút glukózingadozás összege, amit a mérések alatt eltelt idővel osztanak el. Az egyik CRT, mellyel a MAG szignifikáns összefüggést mutatott a felállásra bekövetkező szívfrekvencia változás volt, ami a paraszimpatikus működést jellemzi. A másik, a MAG-gal összefüggően változó teszt az ortosztatikus szisztolés vérnyomásesés volt, ami a szimpatikus funkcióról ad információt. Az eredmények szerint tehát mind a paraszimpatikus, mind a szimpatikus idegrendszer károsodása megfigyelhető, ha a GV kifejezettebb 1-es típusú diabéteszes betegekben. Az AN és a GV közötti összefüggést több korreláció igazolta, amellet, hogy az AN score értékek átlaga közepesen súlyos idegkárosodást mutatott, míg a GV paraméterek átlagai kifejezett anyagcsere instabilitást muattak. Számos további tényező befolyásolhatja a GV-t, ezek közé tartozik a hosszú diabetes tartam, a magasabb BMI és az életkor. Amikor ezeknek a paramétereknek a GV markerekkel együtt változását páronkénti korrelációs statisztikai analízis alkalmazásával vizsgáltuk, akkor nem találtunk szignifikáns összefüggést. Amikor azonban többváltozós statisztikai modellt alkalmazva a korábban talált AN-GV összefüggéseket páronként, de az életkor, a HbA_{1c}, a diabétesz tartam és a BMI hatásának figyelembe vételével vizsgáltuk, akkor az SD és az ortosztatikus szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés maradt szignifikáns ($r=0,49$, $p<0,05$). Az AN-GV között talált összefüggések egy részét a fentiek alapján tehát a betegek életkora, diabétesz tartama, hosszú távú anyagcsereállapota és BMI értéke is befolyásolja, azonban az SD-ortosztatikus vérnyomásesés egyúttváltozása a további tényezőktől függetlenül is fennáll. A megfigyelt összefüggés alátámasztja azt a korábban tett megfigyelést, hogy az előrehaladott AN esetén, amikor már a szimpatikus idegrendszeri érintettség is fennáll, akkor a GV kifejezettebb mértékű 1-es típusú diabetesben. A szimpatikus érintettség szerepét tovább hangsúlyozza az a már korábban említett tény, hogy vizsgálatunkban az SD mellett a MAG is egyútt emelkedett a szimpatikus károsodást jelző vérnyomásesés súlyosságával.

További érdekes megfigyelésként két pozitív összefüggést is igazoltunk a GV két paramétere és a HbA_{1c} érték között. Az irodalomban korábban az általános vélemény az volt, hogy a HbA_{1c} és a GV a szénhidrátanyagcsere két különböző jellemzőjét adják meg: a GV-t folyamatos glukózmérés technikájával állapítjuk meg és hipo- valamint hiperglikémiát egyaránt magában foglal egy néhány napos periódusban, míg a HbA_{1c} inkább az átlagos glukózt fejezi ki és a hiperglikémia ideje és mértéke erősen befolyásolja értékét. A HbA_{1c} és a GV valamint a GV és AN közötti igazolt összefüggések alapján feltételezhető, hogy a magasabb HbA_{1c} felelős lehet az AN kialakulásáért illetve az AN segíti elő a GV létrejöttét, de az is lehet, hogy a GV magas HbA_{1c}-ben nyilvánul meg, ami azután az AN-t okozza.

Az esetismertetésben szereplő betegünk sürgősséggel a neurológiára került, mivel a visszatérő konvulzív roszullétek és a klasszikus hipoglikémiás tünetek hiánya miatt az extrém vércukoringadozás nem derült ki az ellátás elején. A hipoglikémia bevezető tünetei is hiányoztak, sőt, az eszméletvesztés volt az első jele az alacsony vércukorszintnek, amit a súlyos AN miatti hipoglikémia érzet kiesés és az elégtelen humorális ellenregulációs mechanizmus okoztak.

6 Összefoglalás és új megállapítások

1. Elsőként mutattuk ki a rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitás szignifikáns növekedését csökkent glukóz toleranciában.
2. A repolarizációs zavar hátterében relatív szimpatikus idegrendszeri dominancia állhat IGT-ben adataink szerint.
3. A rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitás növekedése és a társuló kardiális autonóm diszfunkció igazolása a repolarizáció instabilitásának érzékeny és korai indikátorai lehetnek és szerepet játszhatnak a hirtelen szívhalál kockázatának megítélésében prediabéteszes állapotban.
4. Eredményeink alapján elsőként igazoltunk összefüggést az autonóm neuropathia és a glikémiás variabilitás mértéke között 1-es típusú diabéteszben.
5. A szimpatikus idegrendszer diszfunkciója és a fokozott glikémiás variabilitás között kapcsolat igazolódott.
6. Adataink felhívják a figyelmet arra, hogy a szénhidrátanyagcsere instabilitása esetén a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata ajánlott 1-es típusú diabéteszes betegekben.
7. Betegünk esete megerősíti a súlyos autonóm neuropathia szerepét a bevezető hipoglikémiás tünetek jelentkezése nélkül fellépő, eszméletvesztést okozó konvulzív roszullétek kialakulásában diabéteszes betegekben.

7 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Várkonyi Tamásnak, aki folyamatosan irányította kutatási munkámat, akinek tanácsaira és személyes segítségére mindenkor számíthattam PhD tanulmányaim során, és aki nélkül ez a doktori értekezés nem jöhetett volna létre.

Szeretném megköszönni Dr. Lengyel Csaba Professor Úrnak, hogy az évek alatt számos értékes tanáccsal és segítséggel látott el az értekezés megírása során

Külön köszönettel tartozom Dr. Ábrahám György Professor Úrnak, hogy lehetőséget teremtett a kutatómunkám lebonyolításához az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán.

Köszönöm Dr. Kempler Péter Professor Úrnak az éveken át tartó támogatását.

Szeretném köszönetemet kifejezni minden kollégámnak, munkatársamnak és szerzőtársamnak, akik nélkül ez a doktori értekezés és a benne szereplő vizsgálatok nem valósulhattak volna meg: Dr. Orosz Andrea, Dr. Pesei Fruzsina, Dr. Fehértemplomi Katalin, Dr. Simona Frontoni, Dr. Sara Coluzzi, Dr. Takács Róbert.

Hálával tartozom a családomnak és feleségemnek a kitartó támogatásukért.