

A dysglykaemia és az autonóm funkció kölcsönhatása – A diabeteses autonóm neuropathia (DAN) és kiemelten a cardialis autonóm neuropathia (CAN), a diabetes súlyos és gyakori szövődménye

Referátum és kommentár

Winkler Gábor dr.

A referátum alapjául szolgáló közlemény

Spallone V, Kempler P, Czuprynak L, Gurieva I, Mankovsky BN, Fritzen K, Patzer K-H, Schnell O, Stirban A, Tesfaye S, Veresiu IA, Ziegler D: The interplay between dysglycaemia and autonomic function. DAN and especially CAN are serious complications in patients with diabetes and have a high prevalence. *Diabetes Stoffw Herz* 2018; 27(3): 135-144.

Rövidítések

ABPM: ambuláns vérnyomás-monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring); **ACE:** angiotenzinkonvertáló enzim; **BRS:** baroreflex-érzékenység (baroreflex sensitivity); **CAN:** cardialis autonóm neuropathia; **CART:** cardialis autonóm neuropathia reflexteszt; **95 CI:** 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DAN:** diabeteses autonóm neuropathia; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **QTc:** korrigált QT idő

A közelmúltban jelent meg egy neves szerzőkből álló munkacsoportnak a diabeteses autonóm neuropathia, kiemelten a cardialis autonóm neuropathia jelentőségéről, valamint a hyper- és hypoglykaemiával való kapcsolatáról írt áttekintő tanulmánya. Az alábbiakban kivonatossan ismertetjük az összefoglalás főbb megállapításait, majd kitérünk az abban foglaltak gyakorlati alkalmazásának lehetőségeire.

A diabeteses autonóm neuropathia (DAN) és azon belül kiemelt jelentőséggel a cardialis autonóm neuropathia (CAN) a cukorbetegség súlyos, gyakori és sokszor időben felismeretlenül maradó szövődménye.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) hatályos – 2017-es keletű – állásfoglalása alapján a neuropathiák három nagy csoportra oszthatók, diffúz, illetve mononeuropathiás károsodásokra, valamint a (poly)radiculopathiákra. A DAN az első

csoportba sorolt. Ez utóbbi elváltozások egy része szubklinikus – amikor csak műszeres vizsgálatokkal felismerhető –, más része manifeszt forma, ami panaszokkal és/vagy klinikai tünetekkel kísért. CAN – az autonóm neuropathiák klinikailag legjelentősebb formája – akkor véleményezhető, ha a cardiovascularis rendszer autonóm kontrolljának zavara igazolható és annak egyéb oka kizárható.

A CAN szubklinikus formája jelen lehet már a 2-es típusú diabetes (T2DM) felismerésekor, illetve 1-2 évvel az 1-es típus (T1DM) kórismézését követően, panaszok és tünetek azonban legtöbbször csak évek elteltével jelentkeznek. Számos adat támasztja alá, hogy a tartós hyperglykaemia – és metabolikus következményei – károsítják a szív és a véredények autonóm idegeit, ami a szívfrekvencia, a verőtérfogat, a kontraktilitás, az elektrofiziológiai folyamatok, a vasoconstrictio és -relaxatio károsodásához vezet. Ezek következményeként

arrhythmia, néma ischaemia, hirtelen szívhalál, a DAN endokrin választ befolyásoló hatása révén súlyos vércukoresés fordulhat elő. A CAN korai stádiumát a paraszimpatikus tónus csökkenése és a szimpatikus aktivitás túlsúlya jellemzi, ami az ún. cardiovascularis reflexesztek (CARTs) segítségével könnyen és gyorsan felismerhető.

Az autonóm neuropathiás károsodások gyakoriságáról – a kórismezés módszertani, az epidemiológiai felmérések mérési körének, a vizsgált populáció korfájának, rizikóstatusának, ismert diabetestartamának különbségeiből eredően – eltérők az adatok. A DAN prevalenciája különböző forrásokban 1,6–90,0, a CAN előfordulása T1DM-ben 17,0–66,0, T2DM-ben 31,0–73,0%-os gyakorisággal szerepel. Hosszú követési idejű vizsgálatok a CAN prevalenciájának éves emelkedését T1DM-esek körében 2,0, T2DM-ben 6,0%-osnak találták. A CAN Subcommittee of the Toronto Consensus Panel of Diabetic Neuropathy testület a károsodások mértékét négy csoportba sorolta (1. táblázat). Az e beosztás figyelembevételével végzett felmérések kimutatták, hogy a CAN legenyhébb formája (lehetséges/korai károsodás) már az újonnan felismert T2DM-esetek 15,3, biztosan megerősíthető, súlyosabb változata pedig 1,8%-ában jelen van!

Újabb vizsgálatok azt találták, hogy CAN már prediabetesben is jelent lehet. Egy tanulmányban IGT azon formáiban, ahol az éhomi vércukorszint a 6,1–6,9 mmol/l tartományba esett (azaz IGT és IFG együttes fennállása volt megerősíthető), az autonóm reflexesztek alapján 11,4%-os prevalenciát találtak. Néhány munkacsoport külön is elemezte a CAN gyakoriságát IFG-ben, IGT-ben, illetve izolált IGT-ben (ez utóbbiban ismert módon az éhomi vércukorszint <6,0 mmol/l). Azt találták, hogy e tekintetben IFG és IGT együttes fennállása volt a legkedvezőtlenebb (azaz a legmagasabb előfordulási gyakoriságú), s a CAN kockázati tényezőjének bizonyult a hipertonia, dyslipidaemia és a túlsúly egyidejű fennállása. A kedvezőtlen glykaemiás kontroll mellett T1DM-ben is rizikófaktornak bizonyult a hipertonia társulása.

Az autonóm neuropathia klinikai tünetei

A DAN a szervezet egészét érintheti. Legismertebb klinikai panaszaként szorulás, gyomorürülési zavar (legsúlyosabb, de szerencsére ritka eseteiben gastroparesis), erectilis dysfunctio, a verejtéktermelés megváltozása (palmaris hyper-, plantaris hypo- [más-képpen dys-] hydrosis), a hypoglykaemia neurovascularis válaszreakciójának károsodása fordulhat elő.

A CAN sokszor figyelmen kívül maradó jele lehet a nyugalmi tachycardia – amennyiben annak más oka, pl. hyperthyreosis, anaemia, más szívbetegség, elégtelen fittségi állapot kizárható –, a csökkent fizikai terhelhetőség („exercise intolerance”), az orthostatikus megsédülés, presyncope/syncope, ritkán – előrehaladott esetekben – a keringési elégtelenség. Cukorbeteg CAN véleményezhető, ha a nyugalmi szívfrekvencia >100/perc és orthostatikus hypotonia – fekvő helyzetből történő felállást követően 3 percen belül >20 Hgmm-es systolés és/vagy >10 Hgmm-es diastolés vérnyomásesés – észlelhető. (Fekvő helyzetben mért hypertonia esetén megbízhatóbb jelnek tekintik a felállást követő >30 Hgmm-es systolés vérnyomáscsökkenést, mivel a változás függ az alaphelyzetben mért vérnyomástól. Zavarja az értékelést orthostasisra hajlamosító gyógyszerek egyidejű szedése is.) További klinikai jeleként értékelhető a korrigált QT idő (QTc) megnyúlása EKG-felvételen, a vérnyomás diurnális ingadozásának elmaradása vagy éjszakai reverz emelkedés ABPM-vizsgálat során.

Az autonóm működés klinikai vizsgálati lehetőségei

A már említett torontói konszenzuskonferencia állásfoglalása alapján CAN kórisméje felállítható

1. táblázat. CAN Subcommittee of the Toronto Consensus Panel of Diabetic Neuropathy testület beosztási javaslata CAN fennállásának megítélésére

CAN jelenléte	A kórisme valószínűsítését/fennállását alátámasztó vizsgálatok
valószínű/korai (possible/early)	kóros cardiovagalis teszt* igazolható
biztosan megerősíthető (definite/confirmed)	legalább két CART szívfrekvenciateszt kóros
súlyos/előrehaladott (severe/advanced)	legalább két CART szívfrekvenciateszt kóros és orthostatikus hypotonia is igazolható
szimptomás CAN	klinikailag észlelhető panaszok és/vagy tünetek

* a teszt formája nincs meghatározva

legalább két CART vizsgálat (2. táblázat) kóros értéke esetén. A Ewing-tesztként is ismert CART vizsgálatok közül alapvizsgálatként a mély belégzés szívfrekvenciát befolyásoló hatásának, az álló helyzet okozta hemodinamikai változásnak (az ún. 30:15 hányados értékelése) és az álló helyzetben végzett Valsalva-manővert kísérő systolés vérnyomásváltozásnak a vizsgálata tanácsolható. A kézizomfeszülés-teszt használata ugyanakkor túlhaladottá vált, mivel értékét az esetlegesen fennálló hypertonia (és annak kezelése), valamint az alaphelyzetben mért diastolés vérnyomás befolyásolja.

A mély belégzést követő, a Valsalva-manőver során mutatózó, valamint a fekvésből álló helyzetbe történő felállást kísérő szívfrekvencia-változás a paraszimpatikus, a felálláskor mutatózó vérnyomásesés a szimpatikus működés paramétere. (Ez utóbbira utal a kézizomfeszüléssel kiváltott, a vizsgálatok köréből napjainkra kimaradó vérnyomásváltozás is.) E vizsgálatok egyszerűek, non-invazívak, standardizált végzésükben jártas vizsgálok által alkalmazva megbízhatóan reprodukálhatók, ezért szűrővizsgálatként panaszmentes személyeken is tanácsolhatók 50 éves kor fölött.

A CART teszteknel érzékenyebb, ezért a károsodást már korábban jelezheti a szívfrekvencia spektrális analízise. Holter-EKG során, vagy arra alkalmas ABPM-készülékkel, matematikai szoftver segítségével külön elemezhető a szív működés ún. magas, illetve alacsony frekvenciájú spektruma. A szubklinikus CAN felismerésére alkalmas másik módszer a baroreflex-érzékenység (BRS) vizsgálata. Az emelkedő vérnyomás élettani körülmények

között – a cardiovascularis ág és a szimpatikus innerváció közvetítésével – csökkenti a szívfrekvenciát és ezáltal a perctérfogatot. Csökken a perifériás érellenállás is. A vérnyomás csökken(t)ésekor ellenkező irányú a változás. Humán vonatkozásban ez idő szerint csak a cardiovascularis működés detektálható (a szimpatikus aktivitás változásának mérése a rutin diagnosztika számára ma még nem hozzáférhető speciális felszerelést igényel). A BRS vizsgálata a szimpatikus aktivitást befolyásoló (fokozó, illetve gátló) farmakonok segítségével még pontosabbá tehető.

Kutatási célokra rendelkezésre állnak további vizsgálati lehetőségek is, pl. a szimpatikus idegek gamma-kamera segítségével történő izotópos feltérképezése, a bőr frekvenciafüggő microcirculációjának vizsgálata, az érfa rugalmasság (stiffness) és a fizikai manővereket kísérő változásának elemzése, az intraepidermalis idegsűrűség biopsziával történő vizsgálata. Mindezek azonban ma nem képezik a klinikai diagnosztika eszköztárát.

CAN – a keringési eredetű halálozás kockázati tényezője

Számos vizsgálat megerősítette, hogy a CAN a cardiovascularis halálozás rizikófaktora. Így egy öt éves követéses tanulmányban pl. T1DM-es személyekben a CAN-nal összefüggő QTc szignifikáns mértékben növelte a keringési eredetű halálozást (esélyhányados [OR] 24,6, 95%-os megbízhatósági határ [95 CI] 6,5–92,9). A hosszú követési idejű

2. táblázat. A cardiovascularis autonóm neuropathia kórismezésében használt reflexesztek

Cardialis autonóm reflexeszt	Értékelése
A szívfrekvencia mély légzést kísérő változása (E[Expiration] / I[Inspiration] hatása)	Az E/I hányados a belégzést kísérő 3 leghosszabb és a kilégzést követő 3 legrövidebb RR távolság átlagának aránya mély légvételek során
A szívfrekvencia változása felálláskor (30:15 hányados)	A felállást követő 25–35. ütés közötti leghosszabb és a 10–20. ütés közötti legrövidebb RR távolság aránya
Valsalva-hányados	A Valsalva-manővert kísérő vérnyomás-változás szívfrekvencia-variabilitásra gyakorolt hatása: a zárt glottis mellett történő forszírozott kilégzést kísérő leghosszabb és legrövidebb RR távolság aránya
Orthostatikus hypotonia	Fekvő/pihenő helyzetből történő felállás utáni 1. és 2. percben mért vérnyomás alakulása. Az orthostasis mértéke a fekvő helyzetben mért utolsó és az álló helyzetben mért első vérnyomásérték különbségéből számítható
Tartós kézizom-feszülést követő diastolés vérnyomásváltozás	Kézizomerő mérésére szolgáló dinamométer alkalmazásakor történő diastolés vérnyomás-emelkedés alakulása: az értékelést a nyugalomban mért diastolés vérnyomáshoz viszonyítva végzik

Hoorn vizsgálatban azon cukorbeteg 9 éves halálózása, akiknél az autonóm idegműködés károsodása kimutatható volt, közel megkétszereződött a DAN-mentes személyekéhez képest.

Egy 15, 1966–2000 között folytatott, egyenként 1–16 év követési idejű prospektív vizsgálat összesen 2900 részben T1DM-es, részben T2DM-es személy adatait elemző metaanalízise azt találta, hogy ha a diabetes igazolt CAN-nal társult, a halálozás relatív kockázatának esélyhányadosa 3,65 (95 CI: 2,66–4,47) volt.

Más szerzők arról számoltak be, hogy CAN fennállása növeli az intraoperatív keringési szövődmények és a halálozás kockázatát, megváltoztathatja az intubálást kísérő hemodinamikai választ, továbbá altatás során műtét alatti vérnyomásesést eredményezhet.

A dysglykaemia és az autonóm működés kapcsolata

A hyper- és a hypoglykaemia kóroki tényezője (rizikófaktora) és egyben következménye is CAN kialakulásának.

A hyperglykaemia és a következményes oxidatív stressz károsító hatása jól ismert. Az viszont kevésbé, hogy CAN fennállása jelentősen rontja a postprandialis glykaemiát újonnan felismert T2DM-ben. A hypoglykaemia (és az azt követő vércukor-emelkedés) CAN kialakulásában betöltött kóroki szerepét is számos megfigyelés támasztja alá. Ugyanakkor már egyetlen hypoglykaemiás epizód károsíthatja az ismételt vércukoresést kísérő ellenregulációs neurohormonális és autonóm választ. Ismétlődő éjszakai vércukoresések eredményeként a normoglykaemiás időszakokhoz képest gyakoribbá válhatnak az extrasystolék és megnyúlhat a QTc idő. Megváltozhat a baroreceptor-érzékenység is. A pozitív CART vizsgálatok számával arányosan emelkedik a súlyos hypoglykaemiák gyakorisága, továbbá igazolt autonóm dysfunctio esetén nő a vércukor-variabilitás (és a HbA_{1c}-érték variabilitása is). Az autonóm neuropathia következményeként károsodhat a hypoglykaemia-érzet (hypoglycaemia unawareness) is, ami súlyos vércukoresések kialakulását eredményezheti.

Ez idő szerint némileg ellentmondóak az adatok a glykaemiás variabilitás CAN kialakulásában játszott szerepét illetően. Úgy látszik azonban, hogy

a normálisnál tartósan magasabb vércukorszint mellett a vércukor-ingadozások mértéke is kóroki tényező, az ok vagy következmény egyértelmű megítélése azonban további megfigyeléseket igényel.

Megelőzés és kezelés

Életmódkezelés

Több – zömében rövidebb tartamú és kisebb eset-számú – prediabeteses, illetve T2DM-es személyek körében folytatott vizsgálatban kimutatták, hogy az életmódkezelés – intenzív életmód-változtatás eredményezte vagy bariátriai sebészeti beavatkozással elért fogyás – kedvezően befolyásolja a szív működés autonóm idegrendszeri jellemzőit: mérséklődik a szívfrekvencia, javul a baroreceptor-működés. A változások függetlennek bizonyultak a súlyleadás mértékétől. CAN enyhébb eseteiben kedvező tapasztalatokat szereztek a fizikai aktivitás döntően aerob terheléssel történő fokozásával is.

A Steno-2 tanulmányban az intenzív életmód-váltás („behavior therapy”) microalbuminuriás T2DM-es személyeken, beleértve az étrend, a fizikai aktivitás megváltoztatását és a dohányzás elhagyását is, kiegészítve a hipertonia, hyperglykaemia és dyslipidaemia célértékre törekvő kezelésével 50%-kal csökkentette a cardiovascularis és microvascularis események kockázatát az aktuális irányelvek szerinti konvencionális kezelésben részesülőkhöz képest. Nem hallgatható el, hogy az eddigi prevenciók célzattú vizsgálatok nem minden esetben voltak hasonlóan sikeresek. A három ország, Anglia, Dánia, Hollandia háziorvosi praxisaiban folytatott ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) tanulmány intenzív életmód-kezelési ágában nem mérséklődött a CAN gyakorisága a kontrollkaron lévőkhöz képest, igaz azonban, hogy mindkét ágon magas volt az egyidejű gyógyszeres kezelésben is részesülők aránya. Több vizsgálat alátámasztotta viszont a lassú légzésnek a BRS érzékenységét fokozó hatását T1DM-ben és T2DM-ben is.

Anyagcserekontroll

T1DM-ben az intenzív anyagcserekontroll microvascularis szövődeményeket csökkentő hatását

legmeggyőzőbben a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) igazolta: a konvencionális ágban észlelhető képest – a retino-, nephro- és neuropathia mellett – 53%-kal csökkent a CAN incidenciája is. Az e vizsgálat folytatására indult prospektív obszervációs EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) tanulmányban a követés 13.-14. évében is alacsonyabb maradt a CAN prevalenciája és incidenciája a korábban intenzíven kezelték között. (Ennek nem mond ellent, hogy a CAN prevalenciája mindkét ágon emelkedett.)

E hipotetikus „metabolikus memóriával” magyarázott hatás pontos mechanizmusa még nem tisztázott. Állhat háttérben a kedvezőbb anyagcserehelyzet mellett kisebb glykaemiás variabilitás, a mérséklődő oxidatív stressz és gyulladási válasz, a fehérjék nem-enzimatisz glikációjának kisebb mértéke és ezek együttes hatása, de magyarázhatják epigenetikai változások is.

T2DM-ben ez idő szerint nem ismertek a kedvező anyagcsereállapot CAN előfordulását hasonló mértékben csökkentő hatásáról. A CAN kockázati tényezőinek (hypertonia, dyslipidaemia, túlsúly) gyakoribb társulása folytán önmagában a glykaemiás kontroll javulásától kevésbé várható eredmény.

Gyógyszeres kezelés

Sem a már említett torontói konszenzuskonferencia, sem a Német Diabetes Társaság (Deutsche Diabetes Gesellschaft: DDG) irányelve nem tartalmaz egyértelmű javaslatot a DAN kezelésére, mivel e tekintetben ez idő szerint nem rendelkezünk hosszú távú randomizált-kontrollált vizsgálatokból származó evidenciával.

Rövidebb megfigyelésekből ismertek adatok. Ilyen a T2DM-es személyek körében folytatott 4 hónapos randomizált-kontrollált, multicentrikus DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) vizsgálat, amelyben az antioxidáns alfa-liponsav szívfrekvencia-variabilitást javító hatását mutatták ki. T1DM-es személyeken kedvezőnek találták E-vitamin (és C-peptid) adását, míg egy T2DM-ben folytatott tanulmány előzetes adatai szerint összefüggés látszik a D-vitamin-hiány és a kóros értékű CAN reflexesztek között. (D-vitamin preventív adásának CAN előfordulást csökkentő hatásáról azonban nem ismeretesek közlések.)

Egy T2DM-es személyeken indított felmérő (pilot) vizsgálatban azt találták, hogy benfotiamin adása kedvezően befolyásolta a gyulladási paramétereket és fokozta a paraszimpatikus aktivitást. Szívelégtelenség miatt kezelt – többségében nem-cukorbeteg felnőtteken – bisoprolol vagy spironolacton enalaprilrel, furosemiddel és digoxinnal történő kombinálása előnyösnek bizonyult a szívfrekvencia paraszimpatikus időindexének befolyásolásában. Hasonló előnyt észleltek metoprolol microalbuminuriás T2DM-es személyeknek történő adagolásakor is. Két, diabeteses személyeken folytatott vizsgálatban ACE-gátló szer adását kedvezőnek találták a paraszimpatikus/szimpatikus egyensúly helyreállításában.

Orthostatikus hypotonia észlelésekor az ezt elősegítő gyógyszeres csoportok (diureticumok, vasodilatátorok, triciklikus antidepresszánsok, phenotiazinok) lehetőség szerint kerülendők. A vérnyomásesés megelőzése érdekében gondoskodni kell megfelelő nem-farmakológiai eljárások alkalmazásáról (volumenpótlás, a szükséges sóbevitel biztosítása, a maghőmérsékletet növelő hatások kerülése, voluminózus, szénhidrátban gazdag étkezések kiiktatása, éjszakai alváskor az ágy láb közeli végének megemlése, vagy a fél-ülő helyzetű pihenés kerülése, szükség szerint kompressziós eszközök alkalmazása). Ha az életmód-változtatás és a fizikális manőverek önmagukban nem elegendőek, lehetőség nyílik gyógyszeres kiegészítő alkalmazására is (3. táblázat). Ez utóbbiak választásakor azonban a haszon (álló helyzetű hypotonia megelőzése) és a kockázat (magas vérnyomásértékek megjelenése) gondos mérlegelése szükséges. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy az egyre szélesedő terápiás lehetőségek ellenére az orthostatikus hypotonia kezelése ma is gyakran nehézségbe ütközik, és az elfogadható életminőség csak kompromisszumok árán érhető el.

Kommentár

A kérdéskör szakértői által jegyzett áttekintő közlemény a patogenezistől a kezelés részleteiig történő spektruma folytán a nemzetközi irodalomban is hiánypótlónak számít.

A címben szereplő dysglykaemia nem „hivatalos” megjelölés. Időről időre felbukkan azonban a szakirodalomban, többnyire eltérő jelentéstartalommal. Általában a normálistól eltérő, közlebről nem identifikált vércukorszintet takarja,

3. táblázat. A cardialis autonóm neuropathia kezelésében számításba vehető gyógyszerek

A vizsgált gyógyszer	Igazolt/feltételezett hatásmechanizmus
Alfa-liponsav	Antioxidáns, az oxidatív stresszt mérséklő hatás
Benfotiamin	A tiamin S-acil származéka, mérsékli az oxidatív stresszt, fokozza a transzketoláz aktivitást (ezáltal csökkenti az alternatív glukometabolikus utak intenzitását)
E-vitamin	Gyökfógó, antioxidáns, mérsékli az apoptotikus jelátvitelt
D-vitamin	Mérsékelheti a szisztémás gyulladásos folyamatokat, csökkentheti az inzulinrezisztenciát, javíthatja a béta-sejt-működést
C-peptid	Fokozza az idegsejtek Na ⁺ /K ⁺ -ATP-áz aktivitását, javítja az endoneurális keringést, stimulálja a neurotrop faktorokat
Angiotenzin-1-receptor-blokkoló	A RAAS aktivitás gátlása az angiotenzin-1-receptorok blokkolásával
ACE-gátlók	RAAS aktivitás mérséklése útján a vasorelaxatio elősegítése, vérnyomáscsökkentés, a szív oxigénigényének csökkentése
Spirolacton	Az aldosteron aktivitás gátlása a mineralocorticoid-receptorokon
Cardioselectiv béta-receptor-blokkoló	A szimpatikus aktivitás mérséklése, a paraszimpatikus/szimpatikus egyensúly helyreállítása
Midodrin (perifériás szelektív alfa-1 adrenerg agonista)	Az arteriolák és a vénák vasoconstrictiója*
9-alfa-fluorohydrocortison (szintetikus mineralocorticoid)	Na-retenció és következményes volumenexpansio*
Szomatosztatin és analógjai	Gátolja vazoaktív peptidek béltraktusból történő felszívódását, ami az átlagos vérnyomás emelkedését eredményezi*

* az orthostatikus hypotonia kezelésében jöhet szóba

a referált dolgozatban a hyper- és hypoglykaemia, az élettani mértéket meghaladó vércukor-ingadozások jelölésére szolgál.

A közlemény főbb megállapításai:

1. A DAN (és a CAN) jóval gyakoribb, mint ahányszor felmerül fennállásának lehetősége, illetve – ezzel szoros összefüggésben –, mint ahányszor kórismézésre kerül.
2. Jelen lehet már prediabetesben is, különösen az IGT azon formáiban, ahol az éhomi vércukorszint a 6,1–6,9 mmol/l közötti tartományba esik (azaz lényegében IFG és IGT együttes fennállásáról van szó).
3. Szubklinikus, azaz panaszokat és tüneteket nem okozó formában CAN fennállhat már a T2DM kórismézésekor, sőt 1-2 évvel a T1DM kialakulását követően is.
4. A CAN okozta panaszok és tünetek megtevesztők lehetnek. Gyakran nem e lehetőségre, hanem más okra gondolunk, pl. cukorbeteg ismert alapbetegség nélkül fennálló nyugalmi tachycardia, csökkent fizikai terhelhetőség, presyncope/syncope, ismétlődő szédülés, ritkábban, keringési elégtelenség észlelésekor. Fontos támpont, hogy CAN véleményezhető, ha a nyugalmi szívfrekvencia >100/perc és orthostatikus hypotonia – fekvő helyzetből

történő felállást követően 3 percen belül >20 Hgmm-es systolés és/vagy >10 Hgmm-es diastolés vérnyomásesés – igazolható.

5. A CAN a keringési eredetű halálozás önálló kockázati tényezője, ezért célzott szűrése elengedhetetlen. A szűrésre alkalmas a cardiovascularis reflex, illetve a 2-2 paraszimpatikus és szimpatikus reflexteszt (CART) vizsgálata. További segítséget nyújt a QTc meghatározása, ABPM-vizsgálat során a diurnális ritmus megtartott vagy kóros voltának elemzése – hypertonia fennállása az értékelést zavarja –, a szívfrekvencia-variabilitás spektrális analízise.
6. A hyper- és hypoglykaemia a CAN kialakulásának oki tényezője, egyben következménye is, miként a glykaemiás variabilitás is lehet mind ok, mind következmény.
7. A CAN kezelést igénylő károsodás. Ebben – mint a cukorbetegség kezelésében általában – nem nélkülözhető az intenzív életmód-változtatás (étrendi és fizikai aktivitással kapcsolatos gyakorlat megváltoztatása), a kiváltásában szerepet játszó lehetséges oki tényezők (hypertonia, hyper- és dyslipidaemia) célértékre történő kezelése, a dohányzás elhagyása, a túlsúly lehetőség szerinti mérséklése, az elérhető legkedvezőbb glykaemiás

kontroll és ezek mellett, szükség szerint, a kiegészítő gyógyszeres kezelés. Ebben oki kezelésként néhány kisebb esetszámú vizsgálat kedvező tapasztalata alapján az alfa-liponsav, illetve a benfotiamin jöhet szóba, de kezelést igényel az előtérben álló panasz vagy tünet is (arrhythmia, orthostatikus hypotonia).

Az, hogy a normálisnál magasabb vércukorszint fokozza az oxidatív stresszt, a következményes gyulladáshoz vezet, csökkenti a nitrogén-monoxid-termelődést, elősegíti alternatív anyagcsereutak előtérbe kerülését, s e mechanizmusok révén részben közvetlenül, részben a vasa nervorumon, a kisereken keresztül, közvetve károsítja az idegelemeket, régóta ismert.^{1,2} Bár a neuropathiák, így a CAN etiopatogenezise multicausalis, s abban az ismert rizikótényezők mellett a nem, az etnikum és más microvascularis szövődmények kialakulása is közrejátszik, mind több figyelem fordul a hypoglykaemiás tartományú vércukorértékek, illetve a napszakos vércukor-ingadozások lehetséges kóros szerepe felé.³ Ezért is fontos a vércukorcsökkentő kezelés gondos megtervezése, az egyénre adaptált kezelési célok meghatározása,⁴ hogy a kifejezett hyper- és hypoglykaemiás értékek elkerülhetőek legyenek. Mindazonáltal, jelenleg nem ismert, hogy melyik az a vércukorszint, amelynek előzőekben részletezett károsító hatása már jelentkezik. Igen valószínű, hogy az élettanitól eltérő minden tartomány kedvezőtlen hatású, éppen ezért kap kiemelt figyelmet napjaink kezelési irányelveiben a vércukor-ingadozások elérhető legerőteljesebb mérséklése.

A CAN hosszú időn keresztül szubklinikus maradhat, de fennállásának gyanúja egyszerű vizsgálatokkal, a pulzus nyugalmi számolásával, valamint a fekvő és felállást követő vérnyomás megméréssel felvethető. Megerősítheti a gyanút – ép szívizomzatú személyen – a cardiovascularis reflex vizsgálata, míg egyértelmű kórismézést a cardiovascularis reflextesztek elvégzése tesz lehetővé. E Ewing-tesztként is ismert vizsgálatok közül a korábbi ajánlások öt (3 paraszimpatikus, 2 szimpatikus idegműködésre választ adó) teszt elvégzését ajánlották, a kézízület feszítéssel teszt kevésbé megbízható voltának igazolódása alapján⁵ azonban ez utóbbi (egyébként a szimpatikus idegműködés próbájául szolgáló) kikerült az elvégzendők közül.

CAN kórismézésének feltételeként a Torontói Neuropathia Konszenzuskonferencia legalább két CART vizsgálat kóros értékét határozza meg.⁶ Saját gyakorlatunkban score értéket állapítunk meg (negatív: 0 pont, átmeneti zóna: 1 pont, kóros: 2 pont) és annak ≥ 4 értékénél véleményezzük a károsodás jelenlétét. Ez az értékelés lényegében megegyezik az említett állásfoglalásával, hiszen 2 vizsgálat kóros értéke kimeríti a 4-es score érték meglétét (4. táblázat). A kórismét támasztja alá a QTc idő egyéb okkal nem magyarázható megnyúlása, ABPM-vizsgálat során – nem-hypertoniás betegen – a dipper jelenség elmaradása, arra alkalmas készüléken a szívfrekvencia-variabilitás, triangularis index meghatározása.⁷

A rutin klinikai diagnosztikában, hazai gyakorlatunkban, hozzáférhetőségük révén ma még a Ewing-tesztek a meghatározó szerep. Elvégzésük

4. táblázat. A Ewing-féle CART vizsgálatok normális, határ- és kóros értéke gyakorlatunkban

A normális értéket 0, a határértéket 1, kóros voltát 2 ponttal jelezzük, s a pontokat összesítjük (score). Ha a score <2, a vizsgálatot negatívnak, ha >4, pozitívnak véleményezzük. A 2-3 pont közötti tartomány CAN gyanújául szolgál, s panaszmentesség esetén is a vizsgálat 3 hónapon belüli ismétlését indokolja.

	Normális	Határérték	Kóros	Score
Parasympathicus károsodás jelei				
Mély be- és kilégzés	≥ 15	11–14	≤ 10
Valsalva-hányados	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$...
30:15 hányados	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,03$
Sympathicus károsodás jelei				
Orthostatikus vérnyomásváltozás*	<10	11–29	≥ 30
(Kézizom-feszülés**)	>16	11–15	≤ 10	(...)

* Hgmm-ben megadva

** A kézízület-feszülés-teszt kikerült a rutin gyakorlatból

5. táblázat. DAN felismerését segítő kérdések

Észlelt vagy észleli-e	Igen	Nem
Nyugalomban is fennálló szapora szívverést	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kis terhelésre fellépő szapora szívverést	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Megszédülést felálláskor, helyzetváltoztatáskor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenyere fokozott veritékezését	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A talp bőrének szárazabbá válását	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A lábháti vénák tágabb rajzolatát (tágabbá válását)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Korábbi bélműködése szorulósossá válását	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Korábbi formált széklete hígga, hasmenéssé válását	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A nemi működés megváltozását/zavarát	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hirtelen, meg nem érzett vércukoresések kialakulását	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

azonban időigényes feladat. Gyakorlott vizsgálot és jól együttműködő beteget igényel. Éppen ezért nem könnyű annak megválaszolása, hogy milyen esetekben kerüljön sor a vizsgálatra. Saját gyakorlatunkban akkor végezzük, ha a beteg panaszai alapján felmerül CAN fennállása, ha vizsgálatkor a fent írtak szerinti nyugalmi tachycardiát és orthostatikus hypotoniát észlelünk, vagy ha a (perifériás) neuropathia-vizsgálat alkalmával kitöltendő kérdőív autonóm neuropathia fennállására utaló kérdései közül kettőnél többre pozitív a válasz (5. táblázat). Kétségtelen, hogy a DAN egyes összetevőinek klinikai megjelenése nem feltétlenül függ össze, nem ritka azonban több komponens egyidejű fennállása. Így a kérdésekre adott válaszok segíthetik a gyanú felvetődését, amit aztán megfelelő vizsgálatokkal lehet alátámasztani vagy kizárni.

A CAN kezelésében – eltérően a perifériás sensoros neuropathia terápiájától² – ma még kevés evidenciával rendelkezünk. Az életmódkezelés, a biztonságosan elérhető és fenntartható legkedvezőbb glykaemiás kontroll, valamint a társ kóros tényezők (hypertonia, hyper- és dyslipidaemia) célértékre történő kezelése, a dohányzás elhagyása és a túlsúly elérhető mérséklése mellett oki kezelésként ez esetben is alfa-liponsav, illetve benfotiamin adása merül fel.^{1,2} Az alfa-liponsav szokásos adagja CAN esetében is napi 1×600 mg, bár érdemi mellékhatás nélkül alkalmaztak vizsgálatokban 3 hónapon keresztül napi 2×600 mg-ot is.⁸ (A korrektség kedvéért meg kell jegyeznünk,

hogy e rövid tartamú vizsgálatok eredményei egyelőre nem meggyőzőek.) A tüneti kezelésben az orthostatikus hypotonia megfelelő, a közlemben részletesen összefoglalt terápiás opció mellett kiemelt figyelmet kell fordítani a nyugalmi tachycardia csökkentésére is. E tekintetben az ivabradinnal kapcsolatos eddigi megfigyelések elmentmondásosak: a szívfrekvenciát mérséklő tulajdonsága előnyös lehet, a szívfrekvencia-variabilitás csökkentése azonban nem az.³

A CAN gyakori, de előfordulásánál ritkábban kórismétett diabeteses szövődmény. Ugyanakkor jelentős mértékben hozzájárul(hat) a cukorbeteg, különösen a T2DM-es személyek fokozott cardiovascularis morbiditásához és mortalitásához. Már a „betegségkarrier” korai szakaszában jelen lehet, szubklinikus formában. Célzott vizsgálattal biztonságosan felismerhető. Kezelésével és a kiszűrtek e tekintetben is rendszeres követésével potenciális kockázata jelentős mértékben csökkenthető.

Irodalom

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al.: Diabetic neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
2. Winkler G, Kempler P: A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere. *Orv Hetil* 2010; 151: 971-981.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA: Cardiac autonomic neuropathy. risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2018; 9(1): 1-24. doi:10.4239/wjcd.v9.i1.1
4. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 5-76.
5. Körei AE, Kempler M, Istenes I, Vági OE, Putz Zs, Horváth VJ, et al.: Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15(1): 66-73. doi:10.2174/157016114666160822154351
6. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al., Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2258-2293. doi:10.2337/dc10-1303
7. Da Silva ACF, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM: Sensitivity, specificity and predictive value of heart rate variability indices in type 1 diabetics. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108(3): 255-262. doi:10.5935/abc.20170024
8. Lee SJ, Lee XC, Lee YH, Lee JE, Kim CH, Min KW, et al.: Effects of high-dose α -lipoic acid on heart rate variability of type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy in Korea. *Clinical Diab Ther* 2017; 41(4): 275-283. doi:10.4093/dmj.2017.41.4.275