

A diabeteses cardiovascularis autonóm neuropathia klinikuma, diagnosztikája és terápiája

Kempler Péter dr. ■ Körei Anna dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Az autonóm neuropathia a cukorbetegség igen gyakori szövődménye, mely a diabetes kórfejlődése során már korán kialakul, sőt már a csökkent glükóztolerancia stádiumában is jelen lehet. A betegek életminőségére, a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra gyakorolt prognosztikus jelentősége, a többi szövődménnyel mutatott összefüggései miatt a cardiovascularis autonóm funkció károsodása a cukorbetegség szövődményei között kiemelt jelentőségű. A cardiovascularis autonóm neuropathia klinikai manifesztációi mint a nyugalmi tachycardia, az orthostaticus hypotonia, a néma myocardialis ischaemia és infarktus vagy éppen a QT-távolság megnyúlása miatt kialakuló ritmuszavarok mind hozzájárulnak a cardiovascularis autonóm neuropathia rossz prognózisához. Ezek a betegek gyakrabban szenvednek el hirtelen szívhalált, és a perioperatív légzés-keringésleállás kockázata is nagyobb. A szövődmény irányában végzett szűrővizsgálatok így alapvető jelentőségűek. A diagnosztikában a mai napig a hagyományos cardiovascularis reflexesztek tekinthetők arany standardnak, melyek egyszerű, noninvazív, jól reprodukálható, megfelelő szenzitivitással és specificitással rendelkező eszközös vizsgálatok. Az egyéb vizsgálati lehetőségek közül a szívfrekvencia-variabilitás és baroreflex-szenzitivitás a prognózis pontosabb megítélésére, illetve elsősorban klinikai tanulmányokban végpontokként használatosak. Az összefoglaló kitér emellett a betegek előszűrését szolgáló kérdőíves módszerekre és a diagnosztika egyszerűsítését célzó újabb lehetőségekkel kapcsolatos legfrissebb eredményekre. A cardiovascularis autonóm neuropathia kezelésének sarokkövét a megfelelő glykaemiás kontroll és a cardiovascularis kockázati tényezők kontrollja jelenti. További oki terápiás lehetőség az alfa-liponsav alkalmazása, melynek az autonóm funkcióra gyakorolt kedvező hatásait klinikai vizsgálat igazolta. A hagyományos értelemben vett glykaemiás kontrollon túl újabban a glykaemiás variabilitás és egyes antidiabetikumok idegi funkciókra gyakorolt pleiotrop hatásai kerültek előtérbe. A testsúlycsökkentés nemcsak a diabetes, de az autonóm neuropathia tekintetében is jótékony hatású, ugyanakkor az életmód-terápia további összetevőivel kapcsolatban nem egyértelműek az adatok. Orv Hetil. 2024; 165(16): 602–612.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, cardiovascularis autonóm neuropathia, cardiovascularis reflexesztek, alfa-liponsav

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical significance, diagnosis and therapy

Autonomic neuropathy is a common and early complication of diabetes mellitus that can be present at the time of diabetes diagnosis or before, at the stage of impaired glucose tolerance. Cardiovascular autonomic neuropathy has a special significance among diabetic complications given its detrimental effect on the quality of life, its associations with other diabetic complications and its prognostic value regarding cardiovascular morbidity and mortality. Clinical manifestations of cardiovascular autonomic neuropathy, such as resting tachycardia, orthostatic hypotension, silent myocardial ischaemia and infarction as well as cardiac arrhythmias as a consequence of QT-interval prolongation all contribute to its poor prognosis. Patients with cardiovascular autonomic neuropathy are more prone to have sudden cardiac death and they have a higher risk for perioperative cardiac and respiratory arrest. Hence, screening and diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients is crucial. Nowadays, cardiovascular autonomic reflex tests are still the gold standard of cardiovascular autonomic assessment. These tests are easy-to-perform, non-invasive, reproducible instrumental tests with high sensitivity and specificity. Among other methods of cardiovascular autonomic testing, the assessment of heart rate variability and baroreflex sensitivity provide additional prognostic information and are used as endpoints in clinical trials. This review provides the latest information on some new facilities aiming at the simplification of the diagnostic procedure such as pre-screening questionnaires and new devices as well. Glycaemic control and treatment of cardiovascular risk factors are the cornerstone of cardiovascular autonomic neuropathy management. Administration of alpha-lipoic acid is a further, pathogenetically-based causal therapeutic option with its beneficial effects proven in clinical trial. Beyond traditional measures of glycaemic control, the role of glycaemic variability and pleiotropic effects of some antidiabetic medications on neural function are of grow-

ing interest. Weight reduction is beneficial not only for diabetes itself but for improving autonomic control as well. Meanwhile, data on the effect of other components of lifestyle modification on autonomic function in diabetes are rather conflicting.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, cardiovascular autonomic reflex tests, alpha-lipoic acid

Kempler P, Körei A. [Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical significance, diagnosis and therapy]. *Orv Hetil.* 2024; 165(16): 602–612.

(Beérkezett: 2024. február 1.; elfogadva: 2024. február 29.)

Rövidítések

ACCORD = (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes); ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ADDITION-Denmark = (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment of Diabetes in Primary Care) angol-dán-holland tanulmány a cukorbetegség intenzív kezeléséről az alapellátásban; AGE = (advanced glycated end-products) előrehaladottan glikált végtermékek; BMI = (body mass index) testtömegindex; BRS = baroreflex-szenzitivitás; CCM = (corneal confocal microscopy) cornealis konfokális mikroszkópia; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; DCCT = (Diabetes Control and Complications Trial); DIAD = (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) az ischaemia kimutatása tünetmentes cukorbetegéknél; EDIC = (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications); EKG = elektrokardiográfia; ESC = (electrochemical skin conductance) a bőrfelszín elektrokémiai vezetőképessége; EURODIAB = (Europe and Diabetes) Európa és Diabetes, kollaboratív kutatói hálózat; GFR = glomerularis filtrációs ráta; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; HbA_{1c} = hemoglobin-A_{1c} (glikált hemoglobin); HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; HF = (high frequency) nagy frekvenciájú komponens a szívfrekvencia-variabilitás frekvenciataromány-beli analízise során; HR = (hazard ratio) kockázati arány; HRV = (heart rate variability) szívfrekvencia-variabilitás; IDDM = inzulindependens diabetes mellitus; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; MIBG = (metaiodobenzylguanidine) meta-jodobenzil-guanidin; MSNA = (muscle sympathetic nerve activity) izom szimpatikus idegi aktivitás; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális glükóztolerancia-teszt; RMSDD = (root mean square of successive differences) az egymást követő RR-intervallumok különbségeiből számolt átlagérték; SDNN = (standard deviation of normal-to-normal beats) az RR-intervallumok standard deviációja; SGLT2 = (sodium glucose co-transporter 2) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfotonos emissziós komputertomográfia; TODAY = (Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) 2-es típusú cukorbetegség serdülő és fiatalok körében; TP = (total power) a teljes spektrum teljesítménysűrűsége a szívfrekvencia-variabilitás frekvenciataromány-beli analízise során

A cardiovascularis autonóm neuropathia a cukorbetegség igen gyakori szövődménye, mely a diabetes kórfejlődése során már korán kialakul, sőt már a csökkent glükóztolerancia stádiumában is jelen lehet. A betegek életminőségére, a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra, de a betegek teljes halálozására gyakorolt jelentősége, a többi diabetesspecifikus szövődménnyel mutatott összefüggései miatt a cardiovascularis autonóm funkció károsodása a cukorbetegség szövődményei között kiemelt jelentőségű.

Irodalmi adatok alapján a cardiovascularis autonóm neuropathia a cukorbeteg 20–65%-ában fordul elő, diabetestartamtól, a vizsgált populáció jellemzőitől és életkortól függően [1, 2]. Csökkent glükóztoleranciában (IGT) szenvedő, illetve emelkedett éhomi glükózsinttel rendelkező betegekben [3] a cardiovascularis autonóm neuropathia prevalenciája 11,4%-ra tehető, és pozitív korrelációt mutat az életkorral, a testtömegindexszel (BMI), a metabolikus szindróma komponenseivel, illetve a hipertónia fennállásával [4]. Az IGT-hez csatlakozó idegrendszeri károsodás legfontosabb rizikófaktora az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) során mért 2 órás postprandialis vércukorszint. Az IGT-ben észlelhető cardiovascularis autonóm neuropathia prevalencia nem sokban különbözik a frissen felfedezett 2-es típusú diabetesben észlelhetőétől. A fent idézett tanulmányban az utóbbi előfordulását 7%-nak találták, és a diabetestartam növekedésével évente 4,6–6%-kal nőtt a szövődmény gyakorisága [1, 5]. A Search for Diabetes in Youth (SEARCH) vizsgálat a fiatalkori kezdetű, 2-es típusú diabetesesek 17%-ában igazolta cardiovascularis autonóm neuropathia fennállását, ami meghaladja az 1-es típusú, fiatal felnőtt cukorbetegéknél talált 12%-os gyakoriságot. A TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) prospektív tanulmányban több mint 370 olyan 2-es típusú beteg követe-se során, akinek diabeteze serdülőkorban indult, a betegek 8%-ában igazolódott cardiovascularis autonóm neuropathia [6]. Mindezek alapján az autonóm funkció károsodása már a 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor kimutatható, másfél évtizedes betegségstartam után pedig a cukorbeteg 65–73%-a szenved cardiovascularis autonóm károsodásban, szoros összefüggésben az anyagcserekontrollal [7].

A cardiovascularis autonóm neuropathia előfordulása 1-es típusú diabetesben a diagnózis idején még igen ritka, 20 éves betegségstartam után azonban a DCCT/

EDIC adatai alapján 30% körüli prevalencia észlelhető [8]. *Vági és mtsai* összesen 1347 beteg adatait feldolgozó, 20 évre visszatekintő kohorszvizsgálata során a cardiovascularis autonóm neuropathia gyakorisága 1-es típusú diabetesben 42%, míg 2-es típusú cukorbetegben 29% volt [9].

A prevalenciát természetesen jelentősen befolyásolják a vizsgált betegcsoport jellemzői is. Az ADDITION-Denmark tanulmányban 2-es típusú cukorbeteg 13 éves követése során a HbA_{1c} a testsúly, a BMI és a szérumtriglicerid-szint a cardiovascularis autonóm neuropathia független előrejelzőjének bizonyult [10]. A cardiovascularis autonóm neuropathia legérzékenyebb jelének tartott szívfrekvencia-variabilitás (HRV) beszűkülése a TODAY tanulmány [6] és 25 prospektív tanulmány metaanalízise szerint egyértelmű független összefüggést mutat a rossz glykaemiás kontrollal, az életkorral, a diabetestartammal, a BMI-vel, a hypercolesterinaemiával, a magasabb systolés vérnyomással, a dohányzással és a férfinemmel [11]. A cardiovascularis autonóm neuropathia hagyományos kockázati tényezői mellett a közelmúltban 2-es típusú diabetesben az alacsony B₁₂-vitamin-szint [12], illetve a diabetes mindkét típusában mind az alacsony, mind pedig a magas D-vitamin-szint a cardiovascularis autonóm neuropathia kockázati tényezőjének bizonyult [13]. Ugyanakkor jelen ismereteink szerint a cardiovascularis autonóm neuropathia prevalenciáját az etnikum nem befolyásolja.

A cardiovascularis autonóm neuropathia klinikai manifesztációi, mint a nyugalmi tachycardia, az orthostaticus hypotonia, a néma myocardialis ischaemia és infarktus vagy éppen a QT-távolság megnyúlása miatt kialakuló ritmuszavarok mind hozzájárulnak a cardiovascularis autonóm neuropathia rossz prognózisához. Az autonóm neuropathia prognosztikai jelentőségével kapcsolatban igen erős evidencia áll rendelkezésre longitudinális, illetve epidemiológiai vizsgálatok alapján.

A DIAD vizsgálatban 4,8 éves követési idő során a neuropathia súlyossága a későbbi cardiovascularis események megbízható előrejelzője volt: a súlyos autonóm károsodás jelenléte 4,33-szorosra növelte az akut szív-ér rendszeri történések és a cardialis halálozás relatív kockázatát [14]. *Ziegler és mtsai* 9 prospektív klinikai tanulmányt felölelő metaanalízise szerint a cardiovascularis autonóm neuropathia jelenléte mintegy ötszörösére emeli a cukorbeteg mortalitását [15]; *Maser* 15 korai, 2001 előtti longitudinális vizsgálat alapján végzett metaanalízise definitív cardiovascularis autonóm neuropathia esetén a teljes mortalitás relatív kockázatát 3,65-nek találta [16]. Azóta több tanulmány megerősítette a cardiovascularis autonóm neuropathia prognosztikai szerepét a cukorbeteg teljes és cardiovascularis mortalitása tekintetében: a relatív kockázat értéke – vizsgálatától függően – 1,5 és 7 között mozgott [1], és független volt az egyéb, diabetszel összefüggő, illetve cardiovascularis rizikófaktoroktól. Egy nemrégiben megjelent hazai, több mint 1300 beteg adatait feldolgozó retrospektív

kohorszvizsgálat tanúsága szerint 2-es típusú diabeteses betegekben a cardiovascularis autonóm neuropathia a mortalitás független kockázati tényezője volt (HR: 1,44, 95% CI: 1,17–1,76) [8]. Hasonló eredményt hozott a közelmúltban megjelent Rio de Janeiro-i kohorszvizsgálat is: mintegy 540 fő 2-es típusú cukorbeteg 12 éves követése során a reflexesztekkel igazolt cardiovascularis autonóm neuropathiák a cardiovascularis események és teljes halálozás összetett végpontjának mintegy 40%-kal nagyobb kockázatával jártak, a beszűkült HRV – mint a cardialis autonóm funkció érzékeny markere – a végpontok bekövetkezésének kétszeres rizikójával társult [17].

1-es típusú diabeteses betegekben a DCCT vizsgálat végén kimutatott cardiovascularis autonóm neuropathia a későbbiekben a cardiovascularis események prediktora volt. A neuropathia prognosztikus jelentőségét a legnagyobb prospektív kohorszvizsgálatok elemzése is megerősítették: 1-es típusú cukorbeteg körében a EURO-DIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat [18], míg 2-es típusú diabetesben az ACCORD vizsgálat igazolta a cardiovascularis autonóm neuropathia független prediktív szerepét a teljes és cardiovascularis mortalitásban.

Míndezeken felül több vizsgálat igazolta a neuropathia és a diabeteses nephropathia közötti összefüggést is: 1-es és 2-es típusú cukorbetegben a cardiovascularis autonóm neuropathia fennállása, illetve az albuminuria és a GFR-csökkenés mértéke, valamint a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása között független összefüggés volt bizonyítható. A nephropathia tovább rontja e betegek prognózisát, és növeli a cardiovascularis események kockázatát.

A cardiovascularis autonóm neuropathia klinikai manifesztációi

Az autonóm idegrostok az egész szervezetet behálózák, így károsodásuk igen szerteágazó klinikai tüneteket okozhat. A gastrointestinalis rendszer beidegzésének károsodása gyomorürülési zavart, gastroparesis diabetorumot okozhat, de hasmenés, obstipatio, rosszabb esetben székletinkontinencia is felléphet. Az epekőképződésre hajlamosító „nagy, lusta epehólyag” is a gastrointestinalis autonóm neuropathia következménye cukorbetegben. Az urogenitalis traktust ellátó rostok károsodása neurogén hólyagot, más esetekben vizeletretenciót okozhat. A neuropathia az erectilis diszfunkció kifejlődéséhez is hozzájárul. Mindezen szövődmények nagymértékben rontják a betegek életminőségét, a gastroparesis és a bélmotilitási zavarok gátolhatják a szénhidrát-anyagcsere rendezését is.

Gyakorisága és a fentiekben részletezett prognosztikus jelentősége miatt a cardiovascularis autonóm neuropathiaira kiemelt figyelmet kell fordítanunk, manifesztációi sokrétűen járulnak hozzá a cukorbetegben észlelt fokozott morbiditáshoz és mortalitáshoz. A cardiovascularis autonóm neuropathia tipikusnak tartott következménye a nyugalmi szívfrekvencia emelkedése. A nyugalmi

tachycardia a paraszimpatikus autonóm károsodás és az annak következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly eredményeképpen alakul ki. Az autonóm neuropathia kórfejlődése során korábban jelentkező paraszimpatikus funkciózavarhoz később szimpatikus károsodás is társul. Ez utóbbi következtében a frekvencia csökken ugyan, de soha nem tér már vissza a kiindulási értékre. Az autonóm beidegzés sérülésének teljessé válásával a szív teljes funkcionális denervációja jön létre, amikor a szívfrekvencia fixálódik, és változatlan marad a cardiovascularis funkciót értékelő vizsgálatok során, de a szívfrekvencia terhelés, stressz stb. hatására sem változik. Gyakorlati szempontból fontos, hogy amennyiben egy tachycardiás cukorbeteg esetében a tachycardia egyéb kiváltó okai (hyperthyreosis, anaemia, cardialis dekompensáció, infekció) kizárhatók, akkor az igen nagy valószínűséggel az autonóm neuropathia következtében alakult ki. A fixált tachycardia mellett felálláskor elmarad a szívfrekvencia emelkedése, így nem növekedhet a perc-térfogat, ami tovább súlyosbítja a gyakran társuló orthostaticus vérnyomásesést [19]. Az autonóm neuropathia a terhelést követő szívfrekvenciát is kórosan befolyásolja; a terhelést követően késve jelentkező és kisebb mértékű szívfrekvencia-csökkenés döntően a paraszimpatikus károsodás következménye, és prognosztikus jelentőségű.

A szívfrekvencia emelkedése a pitvarfibrilláció kialakulásának független kockázati tényezője; hypertóniás betegekben a szívfrekvencia minden 10/perces növekedése 15%-kal növeli a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázatát [20]. Emellett az emelkedett nyugalmi szívfrekvenciának a kamrai arrhythmiai keletkezésében és ezen keresztül a hirtelen szívhalál létrejöttében is jelentős szerepe van.

A szívfrekvencia emelkedése önmagában is hajlamosít atheromatosis kialakulására, különösen ahol a véráramlás iránya és amplitúdója hirtelen megváltozik, mint például az arteria carotisok elágazásánál és a koszorúerek proximalis részén. Másrészt a tachycardia jelentősen csökkenti az érfal rugalmasságát és tágulékonyágát [21]. A szívfrekvencia emelkedése közismerten együtt jár a coronariasclerosis gyors progressziójával, és szerepe van az akut myocardialis történések kialakulásában.

A szívfrekvencia emelkedésének cardiovascularis és az összhalálozásban játszott szerepét újabban populációs és kohorszvizsgálatok eredményei is megerősítették. A Framingham Heart Study leszármazottainak 12 éves követése során az emelkedett nyugalmi szívfrekvenciát és a HRV beszűkülését a diabetes, a cardiovascularis morbiditás és a korai halálozás független előrejelzőinek találták [22].

Az autonóm neuropathia rossz prognózisáért jelentős részben a 'silent' (csendes, néma) myocardialis ischaemia és infarktus tehető felelőssé. A jelenség oka a szívvel beidegző szimpatikus afferens rostok károsodása. 'Silent' myocardialis infarktusból elhunyt cukorbetegek sectiója során *Faerman és mtsai* már 1977-ben szövettani mód-

szerekkel is bizonyították a szívizomzat paraszimpatikus és szimpatikus rostjainak károsodását, a rostok fragmentálódását és a rostszám csökkenését. Az autonóm idegrendszeri károsodás és a fájdalomtalan szívinfarktus közötti összefüggést a későbbiekben az autonóm idegrendszer reflexesztekkel történő vizsgálatával is alátámasztották a 'silent' infarktusos betegekben. A nem diabeteses populációban 2,5–11%, míg a diabetesesek körében 20–60% közötti a 'silent' ischaemia gyakorisága, ami a cukorbetegben 21-szeresre növeli a 2,8 éven belül bekövetkező akut coronariaesemény rizikóját [23]. Tünetmentes cukorbetegben terheléses myocardium-SPECT-tel egyértelmű összefüggést találtak a neuropathia fennállása, a diabetes időtartama, a pozitív családi anamnézis és a perfúziós defektusok jelenléte között. A major cardialis események bekövetkezése szempontjából az autonóm neuropathia és a 'silent' ischaemia együttes előfordulása jelenti a legnagyobb rizikót: *Valensi és mtsai* [24] 4,5 éves követéses vizsgálata során a cardiovascularis autonóm neuropathiában és egyidejűleg 'silent' ischaemiában szenvedő diabeteses betegek 50%-ában fordult elő valamilyen súlyos cardiovascularis esemény. Az autonóm neuropathia témakörében hazánkban végzett kutatómunka is számottevőnek ítéltető [25].

Az autonóm idegrendszer károsodása miatt meghosszabbodik a szubjektív anginás küszöb, késik és csökken az ischaemiás tüneteket megelőző, korai EKG-változásokat követő ischaemiás fájdalom érzékelése. Az ischaemiát jelző fájdalom hiánya a megfelelő kezelés késéséhez vagy elmaradásához vezethet. Emellett nem érvényesülhet a fájdalom terhelést korlátozó szerepe sem, ami fokozza az akut myocardialis infarktust, az életveszélyes ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kockázatát, különösképpen azon, autonóm neuropathiában szenvedő betegek esetében, akik megnyúlt QT-intervallummal rendelkeznek [26]. A tünetmentes ischaemiával társuló fokozott halálozás további oka az ismétlődő 'silent' ischaemiás epizódokkal összefüggő myocardialis fibrosis, amely a balkamra-funkció progresszív elégtelenségéhez és malignus kamrai ritmuszavarokhoz vezethet.

A 'silent' ischaemia és a tünetmentes infarktusok időben történő felismerése és ezáltal a halálozás csökkentése érdekében fontos felhívunk az autonóm neuropathiában szenvedő betegek figyelmét arra, hogy bizonytalan, atípusos panaszok esetén is forduljanak orvoshoz. A légszomj mellett ismeretlen eredetű ketoacidosis, hirtelen jelentkező köhögés, kollapszus, hányinger, hányás vagy tisztázatlan okú fáradékonyág háttérben cukorbetegben mindig gondolnunk kell a myocardialis infarktus lehetőségére is.

Az autonóm neuropathia fennállása a koszorúér-betegség szempontjából nagy kockázatot jelent, e betegek esetében további vizsgálatok szükségesek a coronariabetegség kizárásához. Az Európai Kardiológiai Társaság 2019. évi irányelve szerint a coronariabetegség szűrése céljából a tünetmentes, közepes kockázatú diabeteses betegeknek is megfontolandó a coronariakalcium-score

CT-vel történő meghatározása, CT-coronariaangiográfia vagy funkcionális képalkotó vizsgálat (például radionuklid myocardialis perfúziós vizsgálat, terheléses echokardiográfia) elvégzése [27].

A szív autonóm beidegzésének károsodása, a szimpatikus-paraszimpatikus beidegzés inhomogénné válása következtében különböző ritmuszavarok is kialakulhatnak. A béta-adrenerg és a kolinerg tónus fokozódása, valamint a szimpatikus és a vagustónus egyensúlyának meg bomlása egyaránt pitvarfibrillációhoz vezethet [28].

A sympathovagalis egyensúlyzavart tükröző emelkedett nyugalmi szívfrekvenciának jelentős szerepe van a kamrai arrhythmia keletkezésében és ezen keresztül a hirtelen szívhalál létrejöttében. A fokozott szimpatikus tónus a repolarizáció fokozott diszperzióján, valamint korai és késleltetett utódepolarizáción keresztül vezethet kamrai tachycardiához, illetve kamrafibrillációhoz. Cardiovascularis autonóm neuropathia fennállása esetén cukorbetegben meta-jodo-benzil-guanidin (MIBG)-szcintigráfia segítségével kimutatták, hogy a myocardium adrenerg beidegzése nem egyenletesen károsodott; a denerváció főleg a bal kamra alsó és hátsó részét érinti. A myocardium adrenerg innervációjának kiegyensúlyozatlansága a halálos kamrai ritmuszavarok jelentős oki tényezője.

A kamrai ritmuszavarok gyakoribb előfordulását összefüggésbe hozzák a QT-távolság vegetatív idegrendszeri károsodásban gyakran megfigyelhető megnyúlásával. Az autonóm diszfunkció és a QT-távolság következményes megnyúlása a hypoglykaemiával összefüggő kamrai ritmuszavarok és a „dead in bed” szindróma kialakulásában is meghatározó jelentőségű. A 12 elvezetéses EKG segítségével meghatározott, az egyes elvezetések közötti QT-variabilitás mértéke a QT-diszperzió, mely egyes adatok alapján a QT-távolságnál is érzékenyebb paraméter a ritmuszavarok előrejelzése szempontjából. MIBG-szcintigráfiával összefüggés volt kimutatható a QT-diszperzió növekedése és a kamrai ritmuszavarok adrenerg beidegzésének károsodása között.

A cardiovascularis autonóm neuropathia legérzékenyebb jelének a HRV beszűkülését tartják. A HRV-t az EKG R-hullámainak távolsága, illetve azok változékonysága alapján határozzák meg. A legegyszerűbb megközelítés az időtartomány-beli mutatók meghatározása, például mint az RR-intervallumok standard deviációjának (SDNN – standard deviation of normal-to-normal beats) vagy az egymást követő RR-intervallumoknak a különbségeiből számolt átlagérték (RMSDD). Újabb megközelítés a HRV frekvenciatartomány-beli analízise, melynek során Fourier-transzformációval a HRV-t komponenseire bontják. A nagy frekvenciájú (HF) komponens és a teljes spektrum teljesítménysűrűsége (TP – total power) a paraszimpatikus aktivitást, míg a kis frekvenciájú komponens a szimpatikus idegrendszer működését jellemzi. A HRV beszűkülése mind diabeteses, mind nem diabeteses betegekben a cardiovascularis morbiditás és mortalitás

érzékeny prognosztikus markere [1], a klinikai gyakorlatban diagnosztikai célból is alkalmazzuk.

A diabeteses cardiomyopathia kialakulásában is fontos szerep jut a cardialis autonóm károsodásnak. A diabeteses cardiomyopathia kórfejlődése során a legkorábban a diastolés funkció károsodik, ezt követi a systolés működészavar kialakulása. A paraszimpatikus károsodás és a következményes szimpatikus túlműködés stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszert. Az utóbbi aktivációja a szívizomsejtek apoptózisához, végső soron pedig fokozott interstitialis és perivascularis fibrosisozhoz vezet [26]. Az 1-es típusú cukorbeteg adatok értékelő DCCT/EDIC vizsgálatban az autonóm neuropathia fennállása egyértelmű kapcsolatban volt a bal kamrai remodelinget jellemző nagyobb bal kamrai tömeggel és tömeg/térfogat aránnyal. Az autonóm károsodással szoros összefüggést mutató nagyobb perctérfogat a bal kamra hiperkontraktilitására utal, ami a szívizom-diszfunkció korai jeleként értékelhető. A cardiovascularis autonóm neuropathiával összefüggő korai diastolés diszfunkció klinikai jelentőségét húzza alá, hogy a diastolés szívelégtelenség morbiditása és mortalitása igen nagy [26]. Éppen ezért cardiovascularis autonóm neuropathia fennállásakor javasolt tünetmentes cukorbetegben is a balkamra-funkció echokardiográfias vizsgálata.

A hirtelen jelentkező perioperatív keringés- és légzésleállást – mint az autonóm neuropathia súlyos szövődményét – fiatal (31–41 éves) cukorbetegben először az 1970-es években írták le. Az autonóm diszfunkció és a perioperatív hemodinamikai instabilitás, valamint a hirtelen keringés- és légzésleállás közötti összefüggést ezt követően számos megfigyelés megerősítette. Autonóm neuropathiában szenvedő betegekben kisebb mértékű a hypoxia által kiváltott ventilációfokozódás, és műtét alatt gyakrabban válik szükségessé vazopresszor-támogatás, mint az autonóm károsodásban nem szenvedő betegekben. A súlyos autonóm károsodással összefüggésben kialakuló intraoperatív hypothermia következtében csökken a gyógyszerek (például a centrális izomrelaxánsok) metabolizmusa, ami szintén hozzájárulhat a keringés és a légzés leállításához. A fentiek alapján a cardiovascularis autonóm funkció műtét előtti vizsgálata alapvető fontosságú a fokozott műtéti kockázat megítélésében és az anesztézia tervezésében.

A cardiovascularis autonóm neuropathia talán legsúlyosabb szövődménye a hirtelen szívhalál. *Zaccardi és mtsai* [29] 14 vizsgálat metaanalízise során a cukorbetegben 2,18-szor nagyobbán találták a hirtelen szívhalál kockázatát a cukorbetegségben nem szenvedő egyénekéhez képest. A diabeteszel összefüggő hirtelen szívhalál kockázatának növekedését a tanulmány jelentős részben a cardialis autonóm károsodás következményének tartotta. A cardiovascularis autonóm neuropathia több módon járulhat hozzá a cukorbetegben gyakoribb hirtelen halálesetekhez. Az egyik legfontosabb összetevő a QT-távolság megnyúlása. A tünetmentes ischaemia letális ritmuszavarokat indukálhat [26].

Az orthostaticus hypotonia a perifériás vénák és venulák szimpatikus beidegzésének károsodása következtében alakul ki: a beteg vérnyomása felállást követően esik. Mindez mintegy hússzorosára növeli az elesések kockázatát. Differenciáldiagnosztikai jelentőségű, hogy az orthostaticus hypotonia jelei – mint a szédülés, a verejtékezés, az elsápadás – összetéveszthetők lehetnek a hypoglykaemia tüneteivel. Egy 13 obszervációs vizsgálat (mintegy 120 ezer fő) adatait felölelő metaanalízisben (medián követési idő: 6 év) az orthostaticus hypotonia előfordulása összefüggést mutatott a teljes halálozás, a szívégtelenség, a koszorúér-betegség és a stroke fokozott kockázatával [30]. Az ACCORD klinikai vizsgálatban az orthostaticus hypotonia a betegek 20%-ában több mint egy alkalommal előfordult, és a szívégtelenség miatti halálozás és hospitalizáció, valamint a teljes halálozás független prediktoraként volt azonosítható [31]. A paraszimpatikus károsodás miatt kialakuló relatív szimpatikus túlsúly cukorbeteggekben gyakoribb hipertóniához vezet. A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológias cirkadián ritmusának megváltozása szintén hozzájárul a cardiovascularis autonóm neuropathia rossz prognózisához. 'Non-dipper' (nem süllyedő) jelenségről beszélünk, ha az éjszakai vérnyomáscsökkenés <10%-os a nappali értékekhez képest, reverz 'dipping' esetén pedig az éjszakai vérnyomásértékek meghaladják a nappal mért értékeket. A 'non-dipper' jelenség sokkal gyakoribb cukorbeteggekben, mint az átlagpopulációban (62% vs. 39%), és háttérben a károsodott vagustónus és következményes szimpatikus túlsúly áll. A 'non-dipper' jelenség jelentős prognosztikai értékkel bírt tanulmányokban a teljes halálozás, a cardiovascularis események és a mortalitás tekintetében.

A cardiovascularis autonóm károsodás összefüggést mutat cukorbeteggekben a hypoglykaemia-érzet csökkenésével, a súlyos hypoglykaemiák gyakoribb előfordulásával és a károsodott ellenregulációval is [1].

A cardiovascularis autonóm neuropathia diagnózisa

Az autonóm neuropathia kimutatására legjobban hozzáférhető, noninvazív vizsgálatokra alkalmas szervrendszer éppen a cardiovascularis rendszer. A cardiovascularis autonóm neuropathia tünetei – mint a nyugalmi tachycardia, a terheléssel szembeni intolerancia vagy az orthostaticus hypotonia – részben nem specifikusak, részben a cardiovascularis autonóm neuropathia későbbi stádiumában, előrehaladott károsodás esetén jelentkeznek. Ennek megfelelően a korai diagnózis felállításához mindenképpen eszközös vizsgálatokra van szükség. Prognosztikus és klinikai jelentőségére való tekintettel, a torontói konszenzusajánlás évente javasolja a cukorbeteg orthostaticus hypotonia irányában történő szűrését, különösen 50 év feletti hipertóniás cukorbeteg esetében [1].

A cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikájában a mai napig a hagyományos cardiovascularis reflex tesztek a legelterjedtebbek, és ezek tekinthetők arany standardnak [1]. A reflex tesztek gyorsak, egyszerűen kivitelezhetők, noninvazívak, és megfelelő szenzitivitással, specificitással rendelkeznek a cardiovascularis autonóm neuropathia kimutatásában, eredményük jól reprodukálható. Eredetileg *Ewing* öt reflexeszt elvégzését javasolta: a mélylélegzést kísérő HRV, a Valsalva-hányados és a felállást kísérő HRV-k (30/15 hányados) a paraszimpatikus rendszer működését tükrözik, míg a vérnyomás egyes manőverek során mérhető változásainak kimutatásán alapuló tesztek a szimpatikus funkció zavarának felismerésére szolgálnak. A cardiovascularis autonóm neuropathia személyi számítógép segítségével történő vizsgálatát, mely igen jelentős előrelépésnek volt tekinthető, hazánkban *Jermendy és Hargittai* vezették be [32]. Az utóbbiak közül a tartós kézizomfeszítést kísérő diastolés vérnyomás-növekedés mérését (izometrikus 'handgrip' teszt) már nem javasolják a legújabb ajánlások. Saját adataink alapján a 'handgrip' teszt igen gyenge szenzitivitással és mérsékelt specificitással rendelkezik a diabeteshez társuló szimpatikus károsodás kimutatásában, és a mért értékeket jelentősen befolyásolja a hipertonia fennállása [33]. Sőt újabban a kézizomfeszítést kísérő diastolés vérnyomás-emelkedés mértéke és a hipertonia 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozási paraméterei között is szignifikáns összefüggés adódott [34], és az előbbi mind diabetesez, mind diabetestől mentes betegekben összefüggést mutatott a balkamrahypertrophia paramétereivel. Mindez arra utal, hogy a teszt a hipertóniával járó túlzott szimpatikus aktivitás markere. Ezzel ellentétben az orthostaticus hypotonia teszt a szimpatikus autonóm károsodás vizsgálatában megalapozott módszer.

A négy cardiovascularis reflexesztet standardizált módon kell végrehajtani, a szívfrekvenciatesztek esetében az eredményeket korrigálni kell az életkorra [1]. A reflex tesztek egyszerűsítésére az utóbbi évtizedekben számos próbálkozás volt: az egyes tesztek időtartamának, illetve az ismétlések számának (például mélylélegzést) csökkentése éppúgy nem vezetett sikerre, mint annak bizonyítása sem, hogy bármelyik reflexeszt a többihez képest sokkal jobb diagnosztikus értékkel bírna, és így kiválthatná a többit. Következésképpen a jelenlegi ajánlások szerint is legalább két paraszimpatikus reflexeszt és az orthostaticus hypotonia teszt elvégzése szükséges a cardiovascularis autonóm funkció megítélésére [1]. A cardiovascularis reflexesztek segítségével a cardiovascularis autonóm neuropathia súlyosságának megítélésére is lehetőség van, mivel az egyes reflexesztek eredménye pontozással értékelhető, és így az összpontszám alapján enyhe, mérsékelt és súlyos fokú cardiovascularis autonóm károsodás különíthető el.

A diabetespandémia következtében az autonóm neuropathia szűrése is egyre nagyobb terhet fog jelenteni. Ez a motorja azoknak a törekvéseknek, amelyek az auto-

nóm neuropathia szempontjából legnagyobb rizikójú cukorbetegség kérdőívek segítségével történő kiszűrését célozzák. A kérdőíves módszerek közül a COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) hat tüneti domén strukturált értékelésével 75%-os szenzitivitással és 65%-os specificitással jelzi a cardiovascularis autonóm neuropathia fennállását, negatív prediktív értéke kiemelkedő (90%) [35]. A KORA S4 tanulmányban a BMI, a hypertonia, a dohányzás, a szívfrekvencia, a szérumkreatinin-szint és bizonyos gyógyszerek használata [2] tűnt prediktívnek az autonóm neuropathia kockázata szempontjából. Egy olasz centrumban végzett retrospektív vizsgálatban 1-es és 2-es típusú cukorbetegség esetében klinikai változók (cardiovascularis betegség jelenléte, HbA_{1c}, egyéb microvascularis szövődmények fennállása, systolés vérnyomás, nyugalmi frekvencia, HDL-koleszterin-érték stb.) segítségével egy klinikai neuropathia pontszámot (clinical neuropathy scoring system) határoztak meg a fokozott kockázatú egyének elszűrésére [36].

A diagnosztika egyszerűsítése a célja a reflexeszteknek a HRV paramétereivel történő helyettesítése is. A HRV a cardiovascularis autonóm károsodás érzékeny és jó prognosztikus erővel bíró markere [1]. Hagyományosan 24 órás EKG-regisztrátumok alapján történik a HRV idő- és frekvenciatartomány-beli mutatóinak meghatározása. Újabban rövid (3–5 perces) EKG-felvételek elemzésével ún. rövid távú HRV-indexeket adnak meg, ami gyors, a reflexesztekkel szemben nem igényli a beteg kooperációját, és akár telemetrián is értékelhető. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy nincs konszenzus a rövid távú HRV diagnosztikus értékének megítélésében. Bár a sanghaji populációs vizsgálat adatain végzett keresztmetzeti felmérésben a rövid távú HRV frekvenciatartomány-beli mutatóinak szenzitivitása és specificitása összességében nem maradt el a hagyományos reflexesztek diagnosztikus teljesítményétől, az adatok további elemzése során kiderült, hogy a reflexesztek és a HRV mutatói nem ugyanazokat az egyéneket azonosítják autonóm neuropathiában szenvedőnek. A szerzők is rámutatnak: a HRV-mutatók és a reflexesztek feltehetően az autonóm funkció más-más aspektusát vizsgálják [37]. A torontói konszenzus is úgy foglal állást, hogy a HRV paramétereit mint korai prognosztikai markereket a reflexesztek kiegészítésére, nem pedig azok alternatívájaként javasoltak [1].

A cardiovascularis autonóm funkció vizsgálatának egyszerűsítésére és a betegek szélesebb körének gyors vizsgálatára az utóbbi években különböző kézi és telemetriás eszközökkel végeznek vizsgálatokat. Az előbbire példa az Aarhusban kifejlesztett apró Vagus Device® (Medicus Engineering, Dánia), mellyel a paraszimpatikus funkciót vizsgáló szívfrekvenciateszteket úgy lehet elvégezni, hogy a beteg a két kezével fogja az eszközt (a megfogott rész egyben elektróda), miközben az eszköz képernyőjén követi a kijelzett utasításokat. A 15 perces vizsgálat végén az eszköz képernyőjéről leolvashatók az eredmé-

nyek [38]. EKG alapján származtatott paraméterek, mint például a cardialis vagustónus mérése telemetria segítségével is lehetséges. Ez utóbbi esetben 3 standard elvezetés elektromos jeleit (5 perces nyugalmi EKG) egy készülék Bluetooth segítségével egy okostelefon-applikáció felé közvetíti, majd azt a felhőn keresztül egy program feldolgozza, a vizsgálatot indikáló orvos pedig e-mailben megkapja az eredményt [39]. Ugyanakkor sem az új paraméter, sem a telemetriás eszköz esetében nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat a klinikai alkalmazás megítélésére.

A cardiovascularis autonóm funkció vizsgálatára alkalmas további módszerek a baroreflex-szenzitivitás (BRS – baroreflex sensitivity) és az izom szimpatikus idegi aktivitás (MSNA – muscle sympathetic nerve activity) mérése. A BRS azt fejezi ki, hogy a baroreceptor és az autonóm efferensek milyen gyorsan reagálnak az artériás vérnyomás rövid távú fluktuációira. A reflex károsodása prognosztikus értékű cardiovascularis kórképekben [40]. Az utóbbi években a BRS mérést standardizálták, és algoritmusokkal a cardialis autonóm funkció kvantitatív jellemzésére alkalmas paramétereket dolgoztak ki [41]. A HRV és a BRS jelenleg elsősorban klinikai vizsgálatokban és a kutatásokban használatos, de noninvazív módszerként van jövőjük a klinikai gyakorlatban is. Az MSNA mérése kizárólag klinikai kutatások során javasolt, a vizsgálat ugyanis invazív, rendkívül idő- és eszközigényes, elvégzéséhez és értékeléséhez pedig igen jelentős gyakorlat szükséges [42].

A vékonyrost-neuropathia morfológiai és funkcionális paramétereit, valamint a cardiovascularis autonóm funkció közötti összefüggés klinikai tanulmányokban egyértelműen igazolható volt [43]. Adódik a felvetés, hogy a vékonyrost-neuropathia kvantifikálása kiválthatja-e az autonóm diagnosztikus procedúrát. E tesztek közül a legígéretesebb a cornealis konfokális mikroszkópia (CCM – corneal confocal microscopy), mely a cornea beidegzésének noninvazív, kvantitatív (idegrostok sűrűsége, hossza, elágazások száma stb.) vizsgálatára alkalmas. A CCM számos paramétere esetében igen magas szenzitivitás (86–100%) volt igazolható a hagyományos cardiovascularis reflexesztekkel igazolt cardiovascularis autonóm neuropathia felismerésében [43]. A módszer terjedésének egyelőre gátat szab az eszköz igen magas ára.

A vékonyrostok funkcionális módszerei közül a hőérzet-küszöbértékek meghatározásán alapuló módszerek nem bizonyultak kellően szenzitivnek. A verejtékmirigyek kolinerg beidegzését vizsgálja a Neuropad® (hazánkban Neurotest) tapasz. Amennyiben a verejtékmirigyek beidegzése intakt, a 10 perces megfigyelési idő alatt a beteg talpára ragasztott tapasz színe a nedvesség hatására megváltozik. Neuropathia fennállásakor a verejtékmirigyek beidegzésének károsodása következtében a verejtékkelválászás nagymértékben csökken, illetve hiányzik, a színváltozás elmarad. A teszt szenzitivitása (59–89%) és specificitása (27–78%) az autonóm neuropathia

kimutatásában az egyes tanulmányokban viszonylag tág határok között mozgott. A megfigyelés idejének 15 percre történő növelése javította a teszt diagnosztikus teljesítményét, ez esetben 82%-os szenzitivitást és 90% feletti negatív prediktív értéket észleltek. A palmaris és plantaris verejtékmirigyek autonóm beidegzésének vizsgálata a bőrfelszín elektrokémiai vezetőképességének mérésével (ESC – electrochemical skin conductance) is lehetséges (Sudoscán készülék), azonban kétségek merültek fel a módszer diagnosztikus értékével kapcsolatban.

Az utóbbi években a cardiovascularis autonóm neuropathia összefüggését igazolták az oxidatív stresszel és proinflammatorikus citokinekkal, egyes lipidmetabolitokkal és az előrehaladottan glikált végtermékekkel (AGE – advanced glycated endproducts). Bár ezek a tanulmányok igen érdekes új adatokat szolgáltatottak a cardiovascularis autonóm károsodás komplex patogenezisééről, még várat magára a klinikai gyakorlat számára is használható, kellőképpen szenzitív és specifikus biomarker azonosítása.

A cardiovascularis autonóm neuropathia terápiaja

A cardiovascularis autonóm neuropathia kezelése a glykaemiás kontroll optimalizálását, az életmód-terápiát és a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok kontrollját, illetve egyes, patogenetikai úton ható gyógyszerek (például antioxidáns alfa-liponsav) alkalmazását foglalja magában.

A diabeteses autonóm neuropathia – mint minden más szövődmény – kezelésének alapját a megfelelő glykaemiás kontroll jelenti. 1-es típusú diabetesben a DCCT/EDIC vizsgálat révén igen hosszú távú követéses adatok állnak rendelkezésre a tartósan jó anyagcserehelyzet hatásosságáról [44]. Hasonló a helyzet 2-es típusú diabetesben: az UKPDS igazolta, hogy mind a micro-, mind a macrovascularis szövődmények kialakulása csökkenthető a korán megkezdett érlyes antidiabetikus terápiával [45]. Az antiglykaemiás hatékonyságon túl egyes szerek esetében további előnyök mutathatók ki az autonóm egyensúly tekintetében. A metforminkezelés a szabadzsírsav-koncentráció és az inzulinrezisztencia mérséklése révén csökkenti a szimpatikus tónus fokozódását. Az innovatív készítmények közül az SGLT2-gátlók a legtöbb vizsgálatban csökkentették a szívfrekvenciát, és egyes vizsgálatokban javították a HRV egyes mutatóit, mérsékeltek a szimpatikus aktivációt, illetve adásuk mellett kevesebb ritmuszavart figyeltek meg [46]. Ugyanakkor egy akut myocardialis infarktust elszenvedett, 2-es típusú cukorbeteg bevonásával végzett vizsgálatban nem volt kimutatható különbség sem a szívfrekvencia, sem a HRV idő- és frekvenciatartomány-beli mutatói tekintetében az empagliflozinnal és a placebóval kezelt csoport között.

A GLP1-receptor-agonisták napjainkban az innovatív, hypoglykaemiához nem vezető, a testsúlyt mérséklő antiatheroscleroticus hatású, összességében cardioprotectív antidiabetikumok sorába tartoznak [47, 48]. A hatékonyan tartott GLP1-receptor-agonisták sorába jelenleg a liraglutid és a szemaglutid tartozik, az utóbbi tablettás formában is elérhető. A közelmúltban átfogó összefoglaló munka jelent meg az antidiabetikumok és a microvascularis szövődmények kapcsolatáról. Több adat szerint az inkretintengelyen ható készítmények, így a GLP1-receptor-agonisták összességében kedvező hatásúnak tűnnek a neuralis funkcióra [49].

Egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy nemcsak a glykaemiás kontroll hagyományos paraméterei – mint a HbA_{1c}, az éhomi és a postprandialis vércukorszint –, de a glykaemiás variabilitás, vagyis a vércukorszintek változékonysága is fontos kockázati tényező a diabetesspecifikus szövődmények kialakulása és progressziója szempontjából. A nagyobb mértékű glykaemiás variabilitás összefüggést mutat a cardiovascularis autonóm neuropathia fennállásával [50].

A hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok szintén szerepet játszanak a cardiovascularis autonóm károsodás kialakulásában. Az 1-es típusú cukorbeteg körében végzett EURODIAB IDDM tanulmányban az életkor, a HbA_{1c}-érték és a diabetestartam mellett a hipertónia, a hyperlipidaemia, a dohányzás és az albuminuria voltak az autonóm károsodás főbb meghatározói [51]. 2-es típusú diabetesben, mivel e betegek a metabolikus szindróma jegyeit is magukon hordozzák, még inkább fontos a neuropathiás szövődmények megelőzése, progressziójának lassítása céljából a multifaktoriális megközelítés: vagyis a glykaemiás kontrollon túl a vérnyomás és a szérumlipidszintek célértékre történő kezelése, a testsúlycsökkentés is a terápia részét kell hogy képezze. A multifaktoriális intervenció hatékonyságát bizonyították a Steno-2 és az ACCORD vizsgálat adatai [52, 53].

A megfelelő glykaemiás kontroll és a cardiovascularis rizikófaktorok célértéken tartása a diabeteses (autonóm) neuropathia patogenetikai alapokon nyugvó, oki kezelését is jelenti. További oki kezelési lehetőség az antioxidáns hatású alfa-liponsav alkalmazása. Az alfa-liponsav javítja a szénhidrát-anyagcserét és a lipidprofilot, csökkenti az oxidatív stresszt és a gyulladásos citokinek expresszióját. A DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) tanulmányban a tablettában alkalmazott alfa-liponsav javította a HRV paramétereit, míg a NATHAN I (Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) klinikai vizsgálatban a mélylégzésteszteszt eredménye szignifikánsan javult 4 éves alfa-liponsav-kezelés hatására *vs.* placebo, és a javulás összefüggést mutatott a vizsgálat kezdetekor alkalmazott ACE-gátló kezeléssel és megfelelő antidiabetikus terápiával [54]. Az eredmény azt sugallja, hogy az alfa-liponsav és ACE-gátló együttes alkalmazása e betegekben additív lehet a neurovascularis protekció szempontjából. A Magyar Diabetes Társaság által végzett MDT DIAB EPI vizsgálat keretében az antidiabetiku-

mot, illetve a diabetes szövődményeire ható, társadalombiztosítási támogatásban részesülő olyan készítmények hatását elemeztük, melyeket a cukorbeteg a gyógyszerárakban váltottak ki. A neuropathia kezelésére alkalmas tüneti szerek, valamint az alfa-liponsav hatását összevetve ez az adatbázis-elemzés arra utalt, hogy az alfa-liponsav-kezelésben részesülő betegekben az összhalálozás 45%-kal csökkent a tüneti kezelésben részesülő betegekhez képest [55]. Hangsúlyozandó, hogy adatbázis-elemzésről van szó, az eredmények tehát nem utalnak ok-okozati kapcsolatra, ugyanakkor az első olyan, alfa-liponsavval végzett elemzésről van szó, melyben kémény végpontokat értékeltek.

Az életmód-terápia jótékony hatását a cardiovascularis autonóm paraméterekre elsőként a Diabetes Prevention program igazolta, melyben közel 3000, praediabetesben szenvedő egyénben megfelelő életmódváltás és metforminkezelés kombinációjával a HRV paramétereinek javulása volt észlelhető. Az összefüggés a vizsgálatban független volt a résztvevők által elért testsúlycsökkenéstől. Metabolikus szindrómában szenvedő betegekben ugyanakkor 24 hetes intervenció (mediterrán diéta és aerob tréning) során nem volt kimutatható a cardiovascularis autonóm neuropathia mutatóinak javulása. Bár néhány vizsgálat igazolta a testmozgás kedvező hatását a HRV és a BRS paramétereire, e kis esetszámú vizsgálatokat jobbra autonóm neuropathiától mentes, 2-es típusú cukorbetegben végezték [56].

A fizikai aktivitással szemben a testsúlycsökkentésnek a cardiovascularis autonóm funkcióra gyakorolt kedvező hatásával kapcsolatban sokkal egységesebb a szakirodalom. Számos tanulmány igazolta, hogy obesitasban/metabolikus szindrómában szenvedő betegekben már mérsékelt kalóriamegszorítás is javítja a HRV idő- és frekvenciatartomány-beli mutatóit, javítja a BRS-t, és csökkenti a szimpatikus tónust [57]. Túlsúlyos, illetve obesitasban szenvedő 2-es típusú cukorbetegben végzett tanulmányok 3–12 hónapos követés során azt találták, hogy a testsúly akár diétával, akár bariátriai sebészeti módszerekkel történő 10%-os csökkentése a paraszimpatikus funkció és a sympathovagalis egyensúly javulását eredményezi.

Ha a beteg számára tüneteket okoz a cardiovascularis autonóm neuropathia bármely manifesztációja, akkor annak célzott kezelése szükséges. A prognózis szempontjából kiemelendő a cardiovascularis autonóm egyensúly károsodásának két következménye, mely tünetekkel járhat: a 'non-dipper' jelenség, illetve az orthostaticus hypotonia. Az utóbbi kezelése a valóban szimptomás esetekben szükséges, a cél az önellátási képesség fenntartása/helyreállítása, illetve a tünetek lehetőség szerinti megszüntetése, nem pedig az orthostasis teljes korrekciója. A kezelési lehetőségek elsősorban nonfarmakológiasak: a volumenstatus helyreállítása, az orthostasis súlyosbító gyógyszerek elhagyása vagy dózisének csökkentése, illetve bizonyos manőverek alkalmazása (lábak keresztezése, 500 ml folyadék bevitele). Az orthostaticus

hypotonia gyógyszeres terápiájaként midodrin vagy fludrokortizon adása jön szóba [1]. A 'non-dipper' vagy reverz 'dipper' (éjszakai vérnyomás-emelkedés) jelenség esetében jótékony hatású lehet az antihipertenzív gyógyszerek vagy azok egy részének esti bevetele a reggeli alkalmazás helyett, mivel emellett nagyobb mértékű éjszakai vérnyomáscsökkenés és kedvezőbb 24 órás vérnyomásprofil érhető el. A MAPEC (Monitarización para Predicción de Eventos Cardiovasculares) vizsgálatban legalább egy vérnyomáscsökkentő esti alkalmazása esetén nemcsak nagyobb mértékű éjszakai vérnyomásesés volt megfigyelhető, de csökkent a cardiovascularis morbiditás és mortalitás is [58].

Anyagi támogatás: A cikk megírásáért a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: K. P. a közlemény értelmi szerzője, aki írta és szerkesztette a cikket. K. A. a közlemény társszerzőjeként vett részt a cikk megírásában és a szakirodalommal. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségei, amelyek a kézirat beérkezését megelőző három évben hatással lehettek a dolgozat megírására.

Irodalom

- [1] Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 639–653.
- [2] Sztanek F, Zöld E, Harangi M, et al. The classification and diagnosis of diabetic neuropathy according to recent international guidelines. [A diabeteses neuropathia osztályozása és diagnosztikája a legújabb nemzetközi ajánlások alapján.] *Magyar Belorv Arch*. 2018; 71: 193–200. [Hungarian]
- [3] Putz Zs, Kempler P, Jermendy Gy. Diabetes-specific complications in prediabetes. [Diabetesspecifikus szövődmények praediabetesben.] *Orv Hetil*. 2009; 150: 2139–2145. [Hungarian]
- [4] Németh N, Putz Z, Istenes I, et al. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 609–614.
- [5] Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care* 2015; 38: 1487–1493.
- [6] Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: Prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) study. *Diabetes Care* 2019; 42: 2143–2150.
- [7] Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012; 29: 578–585.
- [8] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, for the DCCT/EDIC research group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31–38.

- [9] Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al. Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality: a retrospective cohort study. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 6662159.
- [10] Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, et al. Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41: 2586–2594.
- [11] Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: e0195166.
- [12] Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, et al. Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 202–208.
- [13] Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, et al. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34: 364–371.
- [14] Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–1555.
- [15] Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994; 10: 339–383.
- [16] Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
- [17] Cardoso CR, de Oliveira VA, Leite NC, et al. Prognostic importance of cardiovascular autonomic neuropathy on cardiovascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 196: 110232.
- [18] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008; 31: 1360–1366.
- [19] Mancía G, Grassi G. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk: defining the epidemiological and prognostic relevance. *Eur Heart J.* 2010; 31: 12–14.
- [20] Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE, et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1: 337–343.
- [21] Mala S, Hoskocova L, Riedlbauchova L, et al. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *Curr Res Diabetes Obes J.* 2018; 9: 14–19.
- [22] Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, et al. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2443–2448.
- [23] Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc.* 2018; 30: 3–8.
- [24] Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339–343.
- [25] Kempler P, Jermendy Gy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical experiences in Hungary. *Diabetol Hung.* 2002; 10(Suppl 2): 37–43.
- [26] Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, et al. Diabetic heart disease: a clinical update. *World J Diabetes* 2021; 12: 383–406.
- [27] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41(2): 255–323. Erratum: *Eur Heart J.* 2020; 41(45): 4317.
- [28] Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1573–1581.
- [29] Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 177: 535–537.
- [30] Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1609–1617.
- [31] Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension* 2016; 68: 888–895.
- [32] Jermendy Gy, Hargittai S. Assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy with the use of personal computers. [A diabeteses kardialis autonom neuropathia vizsgálata számítógéppel.] *Diabetol Hung.* 1995; 3: 23–26. [Hungarian]
- [33] Körei AE, Kempler M, Istenes I, 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: 66–73.
- [34] Kempler M, Hajdú N, Putz Z, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, the handgrip test and ambulatory blood pressure monitoring parameters: are there any diagnostic implications? *J Clin Med.* 2020; 9: 3322.
- [35] Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 [COMPASS 31] for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34: 834–838.
- [36] Menduni M, D'Amato C, Leoni M, et al. Clinical scoring systems for the risk of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes: a simple tool. *J Peripher Nerv Syst.* 2022; 27: 259–270.
- [37] Tang ZH, Wang L, Zeng F, et al. Bayesian estimation of cardiovascular autonomic neuropathy diagnostic test based on short-term heart rate variability without a gold standard. *BMJ Open* 2014; 4: e005096.
- [38] Gulichsen E, Fleischer J, Ejksjaer N, et al. Screening for diabetic cardiac autonomic neuropathy using a new handheld device. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6: 965–972.
- [39] Brock C, Jessen N, Brock B, et al. Cardiac vagal tone, a non-invasive measure of parasympathetic tone, is a clinically relevant tool in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2017; 34: 1428–1434.
- [40] Mirizzi G, Giannoni A, Bramanti F, et al. A simple method for measuring baroreflex sensitivity holds prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 169: e9–e11.
- [41] Petry D, de Godoy Marques CM, Marques JL. Baroreflex sensitivity with different lags and random forests for staging cardiovascular autonomic neuropathy in subjects with diabetes. *Comput Biol Med.* 2020; 127: 104098.
- [42] White DW, Shoemaker JK, Raven PB. Methods and considerations for the analysis and standardization of assessing muscle sympathetic nerve activity in humans. *Auton Neurosci.* 2015; 193: 12–21.
- [43] Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 363–370.
- [44] Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
- [45] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- [46] Spallone V, Valensi P. SGLT2 inhibitors and the autonomic nervous system in diabetes: a promising challenge to better under-

- stand multiple target improvement. *Diabetes Metab.* 2021; 47: 101224.
- [47] Winkler G. GLP1 receptor agonists in the therapy of type 2 diabetes. [GLP1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1144–1151. [Hungarian]
- [48] Winkler G, Kis JT, Arapovicsné Kiss K, et al. From GLP1 receptor agonists to triple hormone receptor activation supplemented with glucagon receptor agonism. New perspectives in the treatment of type 2 diabetes and obesity. [A GLP1-receptor-agonistáktól a glukagonreceptor-agonizmussal kiegészített hármas hormonreceptor-aktiválásig. Új távlatok a 2-es típusú diabetes és az elhízás kezelésében.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1656–1664. [Hungarian]
- [49] Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia* 2023; 66: 1832–1845.
- [50] Gad H, Elgassim E, Mohammed I, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with increased glycemic variability driven by hyperglycemia rather than hypoglycemia in patients with diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2023; 200: 110670.
- [51] Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med.* 2002; 19: 900–909.
- [52] Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298–2307.
- [53] Tang Y, Shah H, Bueno CR, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 164–173.
- [54] Ziegler D, Low PA, Freeman R, et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diab Compl.* 2016; 30: 350–356.
- [55] Jermendy G, Rokszi G, Fábán I, et al. Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies – a nationwide database analysis from Hungary. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 201: 110734.
- [56] Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12: 69–78.
- [57] Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol.* 2017; 8: 665.
- [58] Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270–1276.

(Kempler Péter dr.,
Budapest, Korányi Sándor u. 2/A, 1083
e-mail: kempler.peter@semmelweis.hu)

„Knowledge is power.” (Sir Francis Bacon, 1561–1626)
(A tudás hatalom.)