

**Az autonóm neuorpathia, a vérnyomásmérésen alapuló
kardiovaszkuláris reflexesztek és a hypertonia összefüggése
2-es típusú diabetes mellitusban**

Doktori értekezés

Dr. Istenes Ildikó

SEMMELWEIS EGYETEM
ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA



Témavezető: Dr. Kempler Péter, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Pánczél Pál, egyetemi docens

Dr. Várkonyi Tamás, egyetemi adjunktus

A szigorlati bizottság elnöke:

Dr. De Chatel Rudolf, egyetemi tanár, az MTA doktora

A szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Gerő László, egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Pogátsa Gábor, egyetemi tanár, az MTA doktora

Budapest

2009

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK.....	5
I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	6
I.1. A diabeteses neuropathia.....	6
I.2. A diabeteses neuropathia pathomechanizmusa.....	6
I.3. A diabeteses neuropathia prevalenciája	8
I.4. A diabeteses neuropathia felosztása.....	8
I.4.1 A cardiovascularis autonom neuropathia klinikai megjelenési formái.....	9
I.4.1.1 Nyugalmi tachycardia.....	9
I.4.1.2. Orthostaticus hypotonia	9
I.4.1.3. Tünetmentes szívizom ischaemia és infarktus.....	9
I.4.1.4. QT távolság megnyúlása, kamrai ritmuszavarok.....	10
I.4.1.5. Keringés és légzésleállás.....	10
I.4.1.6. A balkamra funkció károsodása.....	10
I.4.1.7. A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás cirkadián ritmusának megváltozása.....	11
I.4.1.8. Neuropathiás oedema	
I.5. A kardiovaszkuláris autonom neuropathia prognosztikus jelentősége.....	12
I.6. A kardiovaszkuláris autonom neuropathia rossz prognózisát meghatározó tényezők.....	13
I.7. Az autonom neuropathia és a hypertonia kapcsolata.....	17
I.8. A kardiovaszkuláris autonom neuropathia vizsgálata: a Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek	18
I.9. A kardiovaszkuláris autonom neuropathia terápiája	19
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	21
III. A VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK.....	22
III.1. A betegbeválasztás feltételei	22
III.1.1. A kiindulási vérnyomásértékek szerepe a kardiovaszkuláris autonom neuropathia diagnosztikájában	22
III.1.2. A szívfrekvenciavariabilitás beszűkülése és a hypertonia összefüggése hypertóniás 2-es típusú diabetes cukorbetegekben.....	23

III.1.3. Az autonom neuropathia és a hypertonia összefüggése normotóniás 2-es típusú diabeteses betegek körében.....	23
IV.AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLÓMÓDSZEREK.....	25
IV.1. Az autonom neuropathia vizsgálata a standard kardiovaszkuláris reflextesztek segítségével.....	25
IV.1.1. Mélylégzést kísérő szívfrekvencia változások.....	25
IV.1.2. Felállást követő szívfrekvencia változások (ún. 30/15 hányados).....	26
IV.1.3. Valsalva-hányados.....	26
IV.1.4. Tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt).....	27
IV.1.5. Felállást követő vérnyomásváltozások.....	28
IV.1.6. Az autonom neuropathia súlyossága	28
IV.2. A szívfrekvencia variabilitás (heart rate variability- HRV) vizsgálata.....	29
IV.2.1. A HRV időtartománybeli mutatói.....	30
IV.2.2. A HRV frekvencia tartománybeli mutatói.....	30
IV.2.3. Az idő – és frekvencia tartománybeli mutatók közötti összefüggések...30	
IV.3. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (24 hour ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) vizsgálata.....	32
IV.4. Statisztikai módszerek.....	33
V. EREDMÉNYEK.....	35
V.1. A kardiovaszkuláris reflextesztek eredményeit befolyásoló tényezők vizsgálata.....	35
V. 1.1. Az egyes reflextesztek és az életkor közötti összefüggés.....	35
V.1.2. A kiindulási szisztolés vérnyomásérték és a felállást követő szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés.....	37
V.1.3. A kiindulási diasztolés vérnyomásérték és a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásemelkedés közötti összefüggés.....	39
V.2. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia közötti összefüggés vizsgálata hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben.....	40
V.3. Az autonom funkció és az ABPM paraméterek közötti összefüggések vizsgálata normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben.....	42
V.3.1. A korábban fel nem ismert hypertonia előfordulása kardiovaszkuláris autonom neuropathiában szenvedő és attól mentes 2-es típusú diabeteses betegekben.....	42

V.3.2. Az autonom tesztek és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normotoniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben.....	45
VI. MEGBESZÉLÉS.....	48
VI.1. A kardiovaszkuláris reflexesztek eredményeit befolyásoló tényezők vizsgálata.....	48
VI. 1.1. Az egyes reflexesztek és az életkor közötti összefüggés.....	48
VI. 1.2. A kiindulási szisztolés vérnyomásérték és a felállást követő szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés.....	49
VI.1.3. A kiindulási diasztolés vérnyomásérték és a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásemelkedés közötti összefüggés.....	50
VI.2. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia közötti összefüggés vizsgálata hypertoniás, 2-es típusú diabeteses betegekben.....	50
VI.3. Az autonom funkció és az ABPM paraméterek közötti összefüggések vizsgálata normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben.....	52
VI.3.1. A korábban fel nem ismert hypertonia előfordulása kardiovaszkuláris autonom neuropathiában szenvedő és attól mentes 2-es típusú diabeteses betegekben.....	52
V.3.2. Az autonom tesztek és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normotoniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben.....	53
VII.AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	56
VIII. ÖSSZEFOGLALÁS.....	58
IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	60
X. IRODALOMJEGYZÉK.....	61
XI. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	79
XI. 1. Az értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó saját közlemények.....	79
XI. 2. Az értekezés témájához közvetve kapcsolódó saját közlemények.....	80
XI. 3. Idézhető előadáskivonatok.....	81

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	ambuláns vérnyomásmonitorozás
CAN	cardiovascular autonomic neuropathy	kardiovaszkuláris autonóm neuropathia
DIS/D	systolic/diastolic diurnal index	szisztolés és diasztolés diurnális index
EDRF	endothelin derived relaxing factor	endotheliumból származó relaxáló faktor (=nitrogén monoxid)
EKG	electrocardiogram	elektrokardiogram
HF	high frequency	magas frekvencia
HBIS/D	systolic/diastolic hyperbaric impact	szisztolés és diasztolés hyperbariás impact
HRV	heart rate variability	szívfrekvencia variabilitás
HRVTi	heart rate variability triangular index	a szívfrekvencia variabilitás háromszög indexe
HTIS/D	systolic/diastolic hypertensive time index	szisztolés és diasztolés hypertóniás időindex
HbA1c	glycosylated haemoglobin	glikált hemoglobin
LF	low frequency	alacsony frekvencia
MAU	urine albumine excretion	mikroalbuminuria
OH	orthostatic hypotension	orthostaticus hypotonia
pNN50	proportion of Normal-to-Normal 50 intervals and the total number of normal-to-normal intervals	az 50ms-nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos RR távolságok százalékos aránya
rMSSD	Square Root of the Mean of the Sum of the Square of Differences between Normal-to-Normal intervals	az RR távolságok négyzetre emelt és átlagolt különbségeinek négyzetgyöke
SD	standard deviation	standard deviáció
SDNN	Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals	a normál sinus ütések standard deviációja
TP	total power	teljes spektrum
T1/2DM	type 1 or 2 diabetes mellitus	1-es ill. 2-es típusú diabetes mellitus

I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I.1. A diabeteses neuropathia

A diabeteses neuropathia a cukorbetegség egyetlen olyan mikrovaszkuláris szövődménye, mely az egész szervezetet érinti. Ennek megfelelően a klinikai kép igen változatos lehet, melynek következtében a beteg különböző szakterületek orvosait keresheti fel: a háziorvoson, a belgyógyászon, a diabetológuson és a neurológuson kívül sebészhez, érsebészhez, reumatológushoz, urológushoz és ortopéd szakorvoshoz is fordulhat. Éppen ezért ennek a kórképnek a felismerése és ellátása széleskörű interdiszciplinális együttműködést igényel. Napjainkban a neuropathiák közel egyharmadát diabeteses, egyharmadát alkoholos eredetűnek tartják, a harmadik harmadot kitevő ritkább kórokok közé pedig több száz betegség tartozik (1).

Dolgozatomban elsősorban a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával és ennek a hypertoniával való összefüggésével foglalkozom, különös tekintettel arra, hogy a két kórkép önmagában is rossz prognózisú, de együttes fennállásuk tovább növeli a diabeteses betegek mortalitását. Emellett kitérek a neuropathia diagnosztikájában széles körben elterjedt standard kardiovaszkuláris reflextesztek értékelését befolyásoló tényezők vizsgálatára, mely a korrekt diagnózis felállítása szempontjából fontos.

I.2. A diabeteses neuropathia pathomechanizmusa

A diabeteses neuropathia létrejöttének pontos mechanizmusa a folyamatosan bővülő ismereteink ellenére teljesen még ma sem tisztázott. A károsodások elsődleges helye az idegrost és hüvelyei, valamint az ezeket körülvevő kötőszövetes elemek és endoneurialis érhálózat. Kialakulásában részben *metabolikus*, részben *mikrovaszkuláris* tényezők vesznek részt, mely folyamatok élesen nem különíthetők el egymástól.

A vasa nervorumokat érintő *mikrovaszkuláris* eltérések létrejöttében érfali tényezők és hemoreológiai faktorok játszanak szerepet. A hyperglykaemia következtében előtérbe kerülő szorbitol anyagcsereút, az intracelluláris ozmotikus viszonyok megváltozása, a fehérjék nem enzimátikus glikációja, a lipid peroxidáció fokozódása az endothelium működési zavarához vezet, melynek következtében csökken

a prosztaciklin termelődés, valamint károsodik az érfal és a vérlemezkék kölcsönhatásán alapuló hemosztatikus rendszer, a primer hemosztázis (2, 3). A primer hemosztázis károsodásában résztvevő folyamatok (mint például a fokozott in vivo thrombocytá aktiváció, a trombingeneráció és fibrinogén szintézis fokozódása, a protein C és S szintjének csökkenése, az antitrombin III aktivitásának csökkenése, az elégtelen, vagy elhúzódó fibrinolízis) összességében véve a rendszer egyensúlyát a prokoaguláció irányába tolják el. Az ennek következtében kialakuló hiperviszkozitást tovább rontja a hyperglykaemiát kísérő hemokoncentráció, a vörösvértestek flexibilitásának csökkenése, valamint aggregációjának fokozódása (4). Mindezen folyamatok eredményeként nő az endothelsejtek térfogata és proliferációs aktivitása, melynek következtében a kapillárisok bazálmembránja megvastagszik és a kapilláris lumen beszűkül. Az így megnövekedett érellenállás az érintett terület keringésének lelassulásához és ezáltal az idegszövet ischaemiájához vezet, mely végül demielinizációt és axon-atropiát eredményez (5). Ezekhez az összefoglaló névvel mikroangiopátiaként említett folyamatokhoz csatlakoznak a hyperglykaemia által okozott *metabolikus* változások.

A fokozott anyagcseréjű idegszövet neuronjainak metabolizmusa a hyperglykaemia következtében károsodást szenved. Az alternatív anyagcsereutak előtérbe kerülése, az ozmolitok intracelluláris arányának megbomlása, a fehérjék fokozott glikációja, a fokozott oxidatív stressz következtében károsodik a membrán Na/K ATP-áz aktivitása, zavart szenvednek az axoplazmatikus transzportfolyamatok, melyek együttesen az idegsejt energiaszolgáltató folyamatainak működési zavarához vezetnek (2,5).

A fent vázolt vaszkuláris és metabolikus károsodások feltehetően a nitrogén-monoxid (EDRF: endothelin derived relaxing factor) termelődésének együttes csökkentése révén vezetnek a neuronok funkcionális, majd strukturális károsodásához (2, 5).

I.3. A diabeteses neuropathia prevalenciája

A diabeteses neuropathia prevalenciáját a különböző szerzők igen széles tartományban (5-100%) adják meg. A tarka klinikai kép, a különböző tanulmányokban alkalmazott vizsgálómódszerek, a vizsgált betegcsoportok heterogenitása, a neuropathia diagnózis felállítását segítő standard kritériumok hiánya, valamint a vizsgálómódszereket befolyásoló tényezők feltérképezetlensége magyarázhatják a prevalenciában mutatkozó jelentős eltéréseket (6, 7). Mérvadó, nagy esetszámot felölelő, főképpen epidemiológiai tanulmányok alapján a gyakoriság 2-es típusú diabetesben 17-45% közöttinek (medián: 32%), 1-es típusú diabetesben 13-54% közöttinek (medián 32%) bizonyult (8).

I.4. A diabeteses neuropathia felosztása

A bevezetésben említetteknek megfelelően a neuropathia az egész szervezetet érinti, ezért a klinikai tünetek osztályozása sem egyszerű. Mindazonáltal klinikailag két fő csoportot lehet elkülöníteni: a *szomatikus* és az *autonom* idegrendszer károsodásának következtében létrejövő tünetegyütteseket. Az úgynevezett szomatikus neuropathiák körébe tartozik a disztális típusú szimmetrikus sensomotoros polyneuropathia, az akut fájdalmas neuropathia, a proximális aszimmetrikus polyneuropathia, a diabeteses amyotrophia, a különböző idegeket érintő mononeuropathiák, a radiculopathiák, valamint az agyidegbénulások. Az autonom idegrendszeri károsodás érintheti a gasztrointesztinális rendszert (motilitási zavarok, gastroparesis, diarrhoea, obstipáció, epehólyag motilitási zavarok), az urogenitális rendszert (vizeletürítési zavarok, erectilis diszfunkció), a sudomotor funkciókat, valamint a kardiovaszkuláris rendszert (1).

Tekintve, hogy dolgozatom fő témája a hypertonia és a kardiovaszkuláris autonom neuropathia (CAN) közötti összefüggés értékelése, valamint a CAN diagnosztikus módszereit befolyásoló tényezők vizsgálata, ezért a továbbiakban csak a kardiovaszkuláris autonom neuropathiával kapcsolatos adatokat részletezem.

I.4.1.A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai megjelenési formái

I.4.1.1. Nyugalmi tachycardia

A nyugalmi tachycardia gyakran a CAN egyik legkorábbi tünete, mely a paraszimpatikus tónus károsodásának következménye. A tachycardia súlyossága függ a paraszimpatikus és a szimpatikus rendszerek károsodásának mértékétől. Ewing és munkatársai egy követéses vizsgálatban kimutatták, hogy az általában időben hamarabb és súlyosabb formában jelentkező paraszimpatikus autonóm diszfunkció növeli a szívfrekvenciát, melyet azonban mérsékel az időközben kialakuló szimpatikus károsodás (9), ennek ellenére a nyugalmi szívfrekvencia szignifikánsan emelkedett marad.

I.4.1.2. Orthostaticus hypotonia (OH)

Az autonóm neuropathia legismertebb tünetei közé tartozik, de a nyugalmi tachycardiánál ritkább az orthostaticus hypotonia, mely a CAN előrehaladottabb stádiumában jelentkezik, amikor a szimpatikus autonóm neuropathia részjelenségeként a perifériás és splanchnikus vasoconstrictor mechanizmusok károsodása következtében felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzációja. Fontos tudni, hogy a tünetek gyakran a felállást követő 30Hgmm-t meghaladó vérnyomáscsökkenéskor sem jelentkeznek, és a jelenség kifejezett intraindividuális ingadozásának következtében maguk a tünetek is gyakran intermittálóak (1). Az orthostaticus hypotonia felismerése differenciáldiagnosztikai szempontból is jelentős, hiszen tünetei könnyen összetéveszthetők a cerebrosclerosis, illetve a cukorbetegségben jelentkező hypoglykaemia következményeivel (6), ugyanakkor az egyes vérnyomáscsökkentő szerek alkalmazása is orthostasishoz vezethet.

I.4.1.3. Tünetmentes szívizom ischaemia és infarktus

A CAN rossz prognózisáért jelentős részben a tünetmentes myocardialis ischaemia és infarktus a felelős, melynek előfordulása cukorbetegben lényegesen gyakoribb CAN fennállása esetén, mint anélkül és a két jelenség közötti szoros összefüggést számos vizsgálat, illetve ezek meta-analízise bizonyította (10, 11).

Gyakorlati jelentőségét az adja, hogy cukorbetegekben ismeretlen eredetű ketoacidosis, jelentős mértékű, váratlan vércukorszint emelkedés, hirtelen jelentkező cardialis decompensatio, tüdőoedema, collapsus, hányás, gyengeség háttérében gondolni kell myocardialis infarktus lehetőségére is. A teljes képhez azonban hozzátartozik az, hogy néhány szerző szerint nincs az autonóm károsodás és a tünetmentes infarktus között ok-okozati összefüggés, hanem a koronária betegség tehető felelőssé mind az autonóm károsodás, mind a tünetmentes myocardialis ischaemia kialakulásáért (12, 13).

I.4.1.4. QT távolság megnyúlása, kamrai ritmuszavarok kialakulása

A vegetatív tónus kiegyensúlyozatlansága fokozza mind a supraventricularis, mind a kamrai ritmuszavarok kialakulásának kockázatát. Ennek létrejöttében fontos szerepet tulajdonítanak a QT távolság megnyúlásának, melyről nem tisztázott még, hogy csak az autonóm neuropathia jeleként értékelendő, vagy önmagában is növeli a hirtelen halálozás kockázatát. A jelenség feltehetően nem diabetes specifikus szövődmény, ugyanis az autonóm neuropathia súlyossága és a QT távolság megnyúlásának mértéke közötti szignifikáns összefüggés nemcsak 1-es és 2-es típusú diabetesben, hanem krónikus májbetegségben is igazolható volt (14, 15, 16). Újabb adatok szerint a QT távolságnál érzékenyebb paraméternek tűnik a QT diszperzió (17).

I.4.1.5. Keringés és légzésleállás

A CAN egyik súlyos következménye a légzés és a keringés leállása, melyet elsősorban a perioperatív időszakban figyeltek meg. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy a szöveti hypoxia iránti csökkent érzékenység következtében károsodott kardiorespiratorikus reflexek, valamint egyéb, a légzést károsító tényezők (mint pl. pneumonia, alkalmazott érzéstelenítők) állnak a háttérben (18).

I.4.1.6. A balkamra funkció károsodása

A hosszú ideje 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek egyharmadában kimutatták, hogy az autonóm neuropathia önmagában, coronariasclerosis hiányában is a balkamra funkció károsodásához vezet (19). A diasztolés telődési zavar megelőzi a szisztolés funkció károsodását, melyre jellemző, hogy az ejekciós frakció alacsony

terhelési fokozatnál emelkedik, majd a terhelés folytatásakor a kiindulási értékre esik vissza (20).

I.4.1.7. A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológias cirkadián ritmusának megváltozása

Az autonom neuropathiával összefüggést mutatva megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológias napszaki ingadozása, azaz a szimpatovagális egyensúly felborulása és a relatív szimpatikus túlsúly következtében elmarad a normál esetben éjszaka bekövetkező szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés (21). A vérnyomás és szívfrekvencia csökkenés elmaradásának legfontosabb következménye a balkamra hypertrophia, mely önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor és autonom neuropathia esetén már normotoniás betegekben is kimutatható.

I.4.1.8. Neuropathiás oedema

A szimpatikus autonom neuropathia artériás vazodilatációhoz és az arterio-venosus shunt-keringés fokozódásához vezethet, melynek egyik manifesztációja lehet az alsó végtagi neuropathiás oedema. Tisztázatlan eredetű, adott esetben jelentős mértékű alsó végtagi oedema esetén érdemes gondolni erre a lehetőségre is, de a kórismézés mindenképpen kizárásos diagnózist jelent (6).

I.5. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prognosztikus jelentősége

Az autonóm neuropathia a sensoros neuropathiához hasonlóan az alapvetően progrediáló jellegű neuropathia formák közé tartozik (22), klinikai és prognosztikus jelentőségére elsősorban az elmúlt húsz évben derült fény (11, 23-27). A cardiovascularis autonóm neuropathia jelenléte számos tanulmány szerint szoros kapcsolatban áll az emelkedett halálozással.

Ziegler és munkatársainak 1994-ben publikált, a 9 legfontosabb követéses vizsgálat eredményeit összegző metaanalízise arra mutatott rá, hogy a szövődmény jelenléte 5,8 év leforgása alatt mintegy ötszörösére emeli a betegek mortalitását az autonóm neuropathia mentes cukorbetegekhez képest (28). Egy későbbi, a legnagyobb epidemiológiai vizsgálatok eredményét áttekintő tanulmány is alátámasztotta, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte ötszörösére növeli a cukorbetegek 5 éves halálozását (29). Egy 2003-ban megjelent metaanalízis szerint két kóros reflexeszt jelenléte már három és félszeres mortalitásnövekedéssel jár (30). O'Brien és munkatársai vizsgálati eredményei pedig arra hívták fel a figyelmet, hogy az autonóm károsodás a mortalitás függetlenebb prediktív tényezője, mint a szisztolés vérnyomás, a BMI, a sensoros neuropathia, a proteinuria és a makrovaszkuláris szövődmények (31). Egy másik követéses vizsgálatban szintén azt találták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte kortól, nemtől és diabetes tartamtól függetlenül is emelkedett halálozáshoz vezet (32). Egy további, százötvenkilenc 2-es típusú diabeteses beteg (köztük 85 frissen felfedezett) 8 éves utánkövetéses adatait feldolgozó vizsgálat arra is rámutatott, hogy az egyéb rizikótényezőkkel (mint például, hypertonia, kardiovaszkuláris megbetegedés az anamnézisben) rendelkező autonóm neuropathiában szenvedő betegek még fokozottabb veszélynek vannak kitéve mind a kardiovaszkuláris eredetű, mind az összhálózás tekintetében (24).

Mindezen adatok felhívják a figyelmet a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szűrésének és mielőbbi diagnózisának fontosságára, hiszen ezekben a betegekben az egyéb, befolyásolható kardiovaszkuláris rizikófaktorok agresszívabb kezelésére lehet szükség.

I.6. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia rossz prognózisát meghatározó tényezők

A több vizsgálat által is alátámasztott összefüggés ellenére máig sem tisztázott, hogy mi a pontos oka a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia rossz prognózisának.

Az utóbbi évek nagy epidemiológiai tanulmányai rávilágítottak a *nyugalmi tachycardia* és az össz- és a kardiovaszkuláris eredetű halálozás közötti összefüggésre, illetve arra, hogy ez a tünet együttjár egyéb prognosztikailag kedvezőtlen változásokkal, mint például a hyperglykaemia, a hyperinsulinaemia, a szérum koleszterin és triglicerid szint emelkedése, a HDL koleszterin szint csökkenése, az emelkedett hematokrit, a túlsúly és a hypertonia (33-35). A szívfrekvencia tartós emelkedése gyorsítja az arteriosclerosis progresszióját, elsősorban a carotis villában és a koronáriák elágazódásánál (36), valamint csökkenti az érfal rugalmasságát és tágulékonyságát, főleg az elasztikus artériákban (így például a carotis rendszerben) (37). A tachycardia, a progresszív atherosclerosis, valamint a károsodott autonóm funkció következtében csökkent koszorúér áramlás együttesen segítik elő a myocardialis infarktus létrejöttét és fájdalomtalan lezajlását (38), mely ugyancsak növeli a halálozást (39).

Az *orthostaticus hypotonia* rossz prognózisát magyarázhatja részben az, hogy idősök körében a felállást követő szisztolés vérnyomásesés az elesés független előrejelzője (40). Másrészt, az orthostaticus hypotonia hajlamosíthat a bal kamra hypertrophiájára is (41). Ezt az összefüggést támasztják alá azok a korábbi megfigyelések is, amelyek az orthostaticus hypotonia, valamint a diurnális vérnyomásváltozás beszűkülése közötti összefüggést igazolták (42, 43).

A korábban már megemlített *tünetmentes ischaemia* (27, 44-49) és fájdalomtalan *szívinfarktus* (50), a *keringés és légzés* – elsősorban a perioperatív és periintubációs időszakban megfigyelt- *hirtelen leállása* (18), a szisztolés és diasztolés balkamra funkciózavar, valamint az autonóm neuropathiával összefüggésbe hozható kamrai ritmuszavarok és hirtelen halálesetek (51-54) egyaránt magyarázhatják a neuropathia rossz prognózisát. A súlyos kardiovaszkuláris események előfordulását illetően a legnagyobb rizikót a tünetmentes ischaemia és az autonóm neuropathia együttes előfordulása jelenti. Egy 4.5 éves utánkövetéses vizsgálat eredményei szerint (45) az egyidejűleg autonóm idegrendszeri károsodásban és silent ischaemiában szenvedő cukorbetegek 50 %-ában fordult elő valamely súlyos kardiovaszkuláris esemény. Mindemellett a fájdalommentes infarktus hozzájárulhat a cukorbetegek magasabb

posztinfarktusos halálához is (55, 56), hiszen a típusos tünetek elmaradása késleltetheti a helyes diagnózis felállítását és a megfelelő kezelés idejében történő elkezdését (11).

Az autonóm idegrendszer károsodása növeli a *kamrai ritmuszavarok* és az infarktust követő kardiovaszkuláris események kockázatát is (57, 58). Ebből a szempontból is fontos klinikai megfigyelés, hogy cukorbetegben autonóm neuropathia fennállása esetén a koronáriák csökkent vazodilatációs készségét mutatták ki (59, 60). A kamrai ritmuszavarok kialakulásában és ebből kifolyólag a mortalitás növekedésében fontos szerepet játszik a *QT távolság megnyúlása* (61). Az elmúlt években nemcsak 1-es (62-65) és 2-es típusú diabetesben (66, 67), hanem krónikus májbetegben (68, 69) is megerősítették a QT távolság megnyúlása és a halálozás közötti közvetlen összefüggést. Egyes irodalmi adatok szerint a QT távolság megnyúlása már a diabetes felfedezésekor jelen van és a szív eredetű halálozást előrejelző értéke meghaladja a mélylégzést kísérő és a felállást követő szívfrekvencia változások prediktív értékét is (70).

Szóba jön továbbá a neuropathia mellett létrejövő csökkent hypoglykaemia érzet, illetve az *ellenregulációs endokrin mechanizmusok* következményes *hiányának* jelentősége, melyek ugyancsak szerepelhetnek halálokként (31).

Más szerzők felvetették annak a lehetőségét, hogy a neuropathia nemcsak direkt, hanem indirekt módon is, nevezetesen a *mikrovaszkuláris szövődmények* (mint például a nephropathia) *progressziójának gyorsítása* révén is vezethetnek a halálozás emelkedéséhez. (31, 71). Emellett szól az a megfigyelés, hogy az autonóm neuropathiával összefüggésbe hozott legsúlyosabb tünetek valójában nagyrészt egybeesnek a legfontosabb keringés eredetű halálokkal. Több vizsgálat kimutatta, hogy az autonóm neuropathia és az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok (mint például emelkedett vérnyomás, BMI, albuminuria, dohányzás, alacsony HDL koleszterin szint, magas össz/HDL koleszterin hányados, magas TG szint, emelkedett HbA1c) között is összefüggés áll fenn (72-74).

Számos nagy epidemiológiai vizsgálat alátámasztotta, hogy 1-es típusú diabetesben a *kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek* jelentős szerepe van a neuropathia létrejöttében (72, 73, 75, 76). A Pittsburgh vizsgálatban (75) a hipertonia, az emelkedett LDL- és csökkent HDL-koleszterin érték a neuropathia független előrejelzőjének bizonyult. Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit és rizikófaktorait felmérő legátfogóbb epidemiológiai tanulmányban, az EURODIAB

IDDM Szövődmény Vizsgálatban, több mint 3000 beteg megfigyelése során egyértelművé vált, hogy az autonóm neuropathia előfordulása szoros kapcsolatban van a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal. Az autonóm idegrendszeri károsodás egyértelmű pozitív összefüggést mutatott az életkorral, a diabetes időtartamával, a diasztolés vérnyomásértékkel, a szérum össz-koleszterin, LDL-koleszterin, és triglicerid szintjével, valamint a mikroalbuminuriával és a dohányzással. A szérum HDL-koleszterin szintje és az autonóm neuropathia között szignifikáns negatív összefüggést találtak (72). Első alkalommal sikerült igazolni az autonóm diszfunkció és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása közötti egyértelmű kapcsolatot is. Az EURODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat 7.3 éves követésének 2005 januárjában közzétett eredményei alapján a HbA1c értéken kívül a hipertonia és a perifériás sensoros neuropathia, illetve a retinopathia fennállása bizonyult az autonóm neuropathia legmegbízhatóbb előrejelzőjének (77). Nagy epidemiológiai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy az autonóm funkció beszűkülésének prediktív értéke van a kardiovaszkuláris betegségek (78) és a 2-es típusú diabetes (79, 80) későbbi előfordulása szempontjából is. Ezek az összefüggések amellet szólnak, hogy az autonóm neuropathia a fokozott kardiovaszkuláris kockázat markerének tekinthető (81).

Az autonóm neuropathia részjelenségeként *felboruló szimpatovagális egyensúly*, a következményes relatív szimpatikotónia a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás, éjszakai csökkenésének elmaradásához vezet, ami fontos szerepet játszik a bal kamra hypertrophia, illetve a diasztolés diszfunkció kialakulásában. A bal kamra hypertrophia önmagában is a kardiovaszkuláris halálozás egyik fontos prediktív tényezője, ugyanis az QT távolság megnyúlását eredményezi, ami a malignus kamrai ritmuszavarok kockázatának fokozása és ezáltal a hirtelen szívhalál előfordulásának növelése révén még tovább növeli a kardiovaszkuláris rizikót (82). Autonóm neuropathia fennállásakor a bal kamra hypertrophia kialakulása már normotoniás diabetesesekben is megfigyelhető (83). Ma már bizonyítást nyert az is, hogy az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradásának (84) és a kifejezett vérnyomás variabilitásnak (85) is szerepe van a kardiovaszkuláris halálozás növekedésében.

A cardiovascularis autonóm neuropathiának korai előrejelzésében is fontos szerepet játszó *szívfrekvencia variabilitás beszűkülését* egyre inkább összefüggésbe hozzák a neuropathia rossz prognózisával (86), ami a vegetatív idegrendszeri károsodás legkorábbi és legérzékenyebb jele (87-89). A HRV beszűkülését eddig több kardiológiai és egyéb eredetű betegségekben is megfigyelték, mint például akut myocardialis

infarctust, illetve szívtranszplantációt (90, 91) követően, pangásos szívelégtelenségben (92), mitrális regurgitációban és prolapsusban (93, 94), aorta billentyű betegségekben (95, 96), cardiomyopathiákban (97), hypertoniában (98), uraemiában (99), major depresszióban (100), valamint jelentős mértékű agykárosodásban (101).

A HRV vizsgálatával a szívfrekvencia szimpatovagális szabályozása jól jellemezhető (102-104). Az ATRAMI vizsgálat (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) eredményei felhívták a figyelmet, hogy posztinfarktusos betegekben a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a hirtelen szívhalál egyéb rizikótényezőktől független előrejelzőjének tekinthető (105).

A HRV akut myocardialis infarktust követő beszűkülése fontos rizikótényezőnek bizonyult elsősorban a súlyos arrhythmiákból (pl. tartós kamrai tachycardia) eredő hirtelen halálozás szempontjából. E tekintetben jelentősége felülmúlja a bal kamra ejekciós frakcióét is, míg az összhálaozás előrejelzésében azzal egyenértékű (106). A Framingham Heart Study keretében nagy populációban igazolták, hogy a HRV beszűkülése az emelkedett összhálaozás prediktív tényezője és prognosztikus értéke van az újonnan jelentkező szívbetegségek (akut myocardialis infarktus, angina pectoris, congestiv szívelégtelenség) tekintetében is (107, 108).

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése emellett krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben is egyértelmű összefüggésben van a betegség súlyosságával (109), és a hirtelen halálozás szempontjából is független rizikótényezőnek tekinthető (110). A bal kamra hypertrophiával összefüggésbe hozható emelkedett mortalitás hátterében is felvetődik a beszűkült szívfrekvencia variabilitás szerepe, mivel hypertoniásokban fordított összefüggést találtak a szívfrekvencia variabilitás csökkenése és a bal kamrai tömeg index növekedése között (111). A hyperinsulinaemiával összefüggő fokozott kardiovaszkuláris kockázat kialakulásában is jelentős szerepe lehet a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének, mivel már mérsékelt fokú hyperinsulinaemia a szívben csökkenti a vagus hatást, és szimpatikus dominanciát eredményez, ami az egyik legjelentősebb arrhythmogén tényező (112). Figyelemre méltó, hogy az alacsony szívfrekvencia variabilitás a közép-, és időskorú átlagnépességben is az összhálaozás megbízható előrejelzőjének bizonyult (107, 113). A fentiek alapján a HRV beszűkülése feltehetőleg a diabeteses betegek rossz prognózisát illetően is hasonló jelentőségű.

A *hypertonia* (melynek autonóm neuropathiával való kapcsolatát az I.7. fejezet alatt részletezem) önmagában szerepet játszhat a diabetesben szenvedők magasabb halálozásában. Tekintve, hogy a HRV és a hypertonia külön-külön hozzájárulnak a

diabetesek emelkedett halálozásához, munkánk során arra kerestünk választ, hogy a kettő között fennáll-e összefüggés hipertóniás, 2-es típusú cukorbetegségben.

Bár a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és az emelkedett mortalitás közötti összefüggés pontos mechanizmusa nem ismert, valószínűsíthető, hogy ebben jelentős szerepük van a CAN mellett nagyobb prevalenciával megjelenő egyéb szövődményeknek is. Ezért a diabetesek kezelő orvos fő feladata az, hogy felismerje ezeket a nagyobb rizikónak kitett betegeket és a terápiás beavatkozás segítségével lassítsa mind az autonóm neuropathia, mind az egyéb szövődmények progresszióját. Az autonóm funkció vizsgálata lenne az egyik lehetséges mód ezen betegek kiszűrésére.

I.7. Az autonóm neuropathia és a hipertónia kapcsolata

A relatív szimpatikus aktivitás növekedés fontos szerepet játszik az essentialis hipertónia kialakulásában is, elsősorban annak korai, hyperkinetikus szakában. (114-116). Ennek egyik mechanizmusa lehet az, hogy a szimpatikus túlsúly az ér simaizom kontrakciójának fokozása és a szívfrekvencia emelése révén az artériafal disztenziabilitásának csökkenéséhez vezet (117-118). A korai paraszimpatikus károsodás következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly már a hipertónia megjelenését megelőzően a szívfrekvencia növekedését eredményezi (119). Nagy betegszámú, populációs vizsgálatok is kimutatták, hogy az emelkedett szívfrekvencia életkortól függetlenül is szoros összefüggésben áll az emelkedett vérnyomásértékekkel (33).

Az autonóm funkciózavar szerepét a hipertónia létrejöttében a hagyományos reflexteszteknél érzékenyebbnek tartott HRV analízis segítségével is megerősítették (120-123). Az ARIC vizsgálat (Atherosclerosis Risk in Communities) 9 éves utánkövetése során a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a későbbi hipertónia megbízható előrejelzőjének bizonyult (124). Az autonóm idegrendszeri károsodás hipertónia létrejöttében betöltött szerepét támasztja alá az a vizsgálat, mely a szívfrekvencia variabilitás beszűkülését igazolta hipertóniára genetikailag hajlamos, de még normotenzív egyéneknél is (125). Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy a csökkent szívfrekvencia variabilitás és a hipertónia között van-e összefüggés hipertóniás, 2-es típusú cukorbetegség körében.

Az elmúlt években diabetesek betegek körében is egyértelmű kapcsolatot találtak az autonóm diszfunkció és a hipertónia között (73, 126-128), mely háttérében felmerül az autonóm diszfunkció következtében elmaradó éjszakai vérnyomáscsökkenés miatt megváltozó renális hemodinamika és a következményes nephropathia szerepe is (129-131). Korábbi munkánk során az autonóm neuropathia és a hipertónia közötti összefüggést kimutattuk csökkent glukóztoleranciában (132), valamint 1-es típusú diabetesben (133), ezért vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy az összefüggés kimutatható-e normalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses betegekben.

I.8. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata: a Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek

Az autonóm neuropathia diagnosztikájában mérföldkövet jelentett a kardiovaszkuláris reflextesztek alkalmazása, melyeket 1973-tól kezdődően vezettek be a klinikai gyakorlatba (134). A tesztek az azóta kidolgozott újabb módszerek (mint például a szívfrekvencia variabilitás elemzése) elterjedése ellenére sem veszítettek jelentőségükből. A ma standard teszteként, illetve Ewing teszteként ismert kardiovaszkuláris reflextesztek megfelelőek a CAN napi klinikai gyakorlatban történő vizsgálatára (szűrésre és a progresszió megítélésére) és egyúttal kielégítik a tudományos igényeket is. A tesztek megbízhatóak, reprodukálhatóak, prognosztikus értékűek és az egyes tesztek egymással korrelációt mutatnak (135). Az öt teszt két csoportra osztható: a szívfrekvencia-tesztek során - melyek elsősorban a paraszimpatikus rendszert értékelik- a mélylégzést, felállást és a Valsalva manővert kísérő szívfrekvencia változásokat elemezzük, a vérnyomás-tesztek esetében- melyek döntően a szimpatikus károsodás megítélésére alkalmasak- a felállást és tartós kézizomfeszítést kísérő szisztolés és diasztolés vérnyomásváltozásokat értékeljük (135-136). A tesztek részletesebb ismertetésére a IV.1. fejezetben kerül sor.

A tesztek értékelésénél általában figyelembe kell venni a betegek életkorát, azonban az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak. Felmerül továbbá az a kérdés is, hogy a vérnyomástesztek értékelését befolyásolják-e a kiindulási vérnyomásértékek. Ezzel kapcsolatban eddig még nem történtek vizsgálatok.

I.9. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia terápiája

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kezelésénél meg kell különböztetnünk az *oki*, illetve az egyes szövődmények kezelésére irányuló *tüneti terápia*s lehetőségeket. Az oki terápián belül fontos szerepe van a megfelelő szénhidrát anyagcsere biztosításának, valamint a neuropathia pathogenezisében alapvetően szerepet játszó mechanizmusok befolyásolásának.

Az autonóm neuropathia és az anyagcserehelyzet összefüggését számos adat bizonyítja. Ziegler és munkatársai frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegek 5 éves nyomonkövetése során azt találták, hogy a tartósan kedvező anyagcserehelyzetű (átlagos HbA1c 7,3%) betegekben az ötödik év végén jóval kisebb arányban (5%) volt igazolható az autonóm neuropathia jelenléte a tartósan rossz anyagcsere helyzetű (HbA1c 10%) betegtársaikhoz képest, akiknél az autonóm neuropathia prevalenciája az ötödik év végére 23,3%-nak adódott (137). A Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) eredményei szerint az intenzív inzulinkezeléssel elért tartósan jó, normoglykaemia közeli állapot a neuropathiás szövődmények kialakulását 60%-kal csökkentette. A DCCT lezárását követően a DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) vizsgálat keretében nyomon követték az eredeti tanulmányban részt vevő intenzív, illetve konzervatív kezelésben részesült 1-es típusú diabeteses betegeket. Az eredmények azt mutatták, hogy bár az évek folyamán a két csoport HbA1c értéke egymáshoz közeledett, az eredeti tanulmányban intenzív kezelési ágon levő betegek bármely kardiovaszkuláris eseményének relatív kockázata 42%-kal, a nem végzetes myocardialis infarktus, stroke és kardiovaszkuláris eredetű halál összevont relatív kockázata pedig 57%-kal csökkent. Mindez arra utal, hogy a betegek szervezete évek múltán is „emlékszik” a korábbi években biztosított jobb anyagcserehelyzet előnyeire (138). Az autonóm neuropathia prevenciójának, illetve kezelésének alappillére tehát a *jó szénhidrát anyagcserehelyzet biztosítása*. Mindemellett nagy hangsúlyt kell fektetni az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok kedvező irányú befolyásolására, hiszen a korábbiakban már említettem, hogy az autonóm idegrendszeri károsodás egyértelmű pozitív összefüggésben van a szérum össz-koleszterin, LDL koleszterin és triglicerid szintjével, valamint a mikroalbuminuriával és a dohányzással (72).

Oki terápiás lehetőség lehetne az *aldóz-reduktáz gátlók* alkalmazása, azonban az ezirányban végzett vizsgálatok döntő többsége szerint a kezelés nem járt sikerrel. Az oxidatív stressz csökkentése útján ható *alfa-liponsav* alapvető oki kezelési lehetőség. Az alfa-liponsavval folytatott multicentrikus, placebo-kontrollált vizsgálatok metaanalízise szerint a szer kedvezően befolyásolta a sensoros neuropathia tüneteit, valamint csökkentette az objektíven mérhető neuropathiás deficit mértékét (139). A DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie Studie) vizsgálatban a csökkent szívfrekvencia variabilitással járó autonom neuropathiában szenvedő cukorbetegekben alfa-liponsav kezelés mellett szignifikáns javulást figyeltek meg a placeboval kezeltékhez képest (140).

Tüneti kezelésként a nyugalmi tachycardia esetében ritkán szükségessé válhat kardioszelektív bétablokkolók alkalmazása, de újabban a szívfrekvenciát csökkentő kalcium-antagonisták adását is javasolják. A neuropathiás oedema kezelésében a diuretikumok mellett, illetve helyett szóba jön az ephedrin alkalmazása. Az orthosaticus hypotonia esetében legfontosabb a hypotoniát okozó szerek elhagyása, a bő folyadék és sóbevitel, az ágy feji végének megemlése, az alsó végtagok teljes hosszában rugalmas pólya viselése, súlyosabb esetekben szteroid adása. Kedvező tapasztalatokról számoltak be nem szteroid gyulladásgátlók, dihidroergotamin, szomatosztatin analógok, intrinsic szimpatomimetikus aktivitással rendelkező bétablokkolók, legújabbán pedig eritropoetin adásával kapcsolatban (141).

II. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalmi áttekintésben említettek alapján a következő kérdésekre kerestem választ munkám során.

1. A Ewing féle kardiovaszkuláris reflexesztek eredményeinek értékelését mennyiben befolyásolja a vizsgált személy életkora?
2. A felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés és a kiindulási vérnyomásértékek között fennáll-e valamilyen kapcsolat egészséges, illetve diabeteses egyéneknél?
3. A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozás és a kiindulási vérnyomásértékek között van-e összefüggés egészséges, illetve diabeteses egyéneknél?
4. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertonia között fennáll-e összefüggés hipertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben?
5. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő, illetve attól mentes normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegek körében milyen a fel nem ismert hipertonia előfordulási gyakorisága?
6. Van-e összefüggés a hipertonia és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia között normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben?

III. A VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK

A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem I. Belklinika Neuropathia Laboratóriumában 1999 és 2006 között megjelent, az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezést adó betegek körében történtek. A kontroll személyek részben klinikai dolgozóink, részben egészséges hozzátartozóik köréből kerültek ki.

Jelen értekezésben az 1-es és 2-es típusú diabeteses betegek körében végzett vizsgálataim eredményeit foglalom össze.

III. 1. A betegbeválasztás feltételei

A vizsgált beteg és kontroll személyek sinusritmusban voltak, a nyugalmi EKG minden esetben normális volt és az autonom tesztek eredményét befolyásoló ritmuszavar is kizárható volt minden esetben. A Cardiotens, illetve a neuropathia vizsgálatot megelőző 48 órában a betegek – az inzulint kivéve - minden olyan gyógyszer szedését kihagyták, ami az autonom funkciót befolyásolhatta volna. A résztvevőket megkértük, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában az erőteljes fizikai terheléstől, a dohányzástól, koffein, és alkoholfogyasztástól tartózkodjanak. A vizsgálatra a délelőtti órákban, a diabeteses betegek esetében a reggeli inzulin beadását és a reggelit követően leghamarabb 1 óra elteltével került sor.

III.1.1. A kiindulási vérnyomásértékek és a vérnyomásmérésen alapuló kardiovaszkuláris reflexesztek összefüggésének vizsgálata

Százhuszonöt (58 T1DM, 67 T2DM) diabeteses beteg (átlagéletkor: $44,2 \pm 1,3$ év, férfi: 57, nő: 68, HbA1c: $8,3 \pm 2,19$) és 112 egészséges kontroll személy (átlagéletkor: $39,4 \pm 1,2$ év, 38 férfi, 74 nő,) adatait dolgoztuk fel, akik 1999 és 2004 között neuropathia vizsgálaton vettek részt. Az ebben az időszakban megfordult több száz beteg közül azokat választottuk be vizsgálatunkba, akik esetében nem szerepelt hypertonia vagy egyéb, az autonom funkciót potenciálisan befolyásoló betegség az anamnézisben, nem részesültek antihipertenzív gyógyszeres kezelésben, valamint akik laborleletei (éhomi vércukor, szérum összkoleszterin, szérum triglicerid, HbA1c) rendelkezésünkre álltak és normalbuminuriások voltak. (A 24 órás vizeletgyűjtés során ürített albumin mennyisége nem haladta meg a 30 mg-ot.)

III.1.2. A szívfrekvenciavariabilitás beszűkülése és a hipertonia összefüggése hipertóniás 2-es típusú diabetes cukorbetegekben

Ebben a vizsgálatban negyven 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteget (14 férfi, 26 nő, átlagéletkor (átlag \pm SD): 58,9 \pm 8,6 év, diabetes fennállása: 8,2 \pm 8év, HbA1c: 7,7 \pm 1,7%) vizsgáltunk. A betegek mindegyike hipertóniában szenvedett. A hipertonia kritériumának a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás alapján kiszámított 20% feletti szisztolés vagy diasztolés hipertóniás időindex értéket tekintettük. Figyelembe véve, hogy az antihypertenzív szerek többsége befolyásolja az autonóm funkciót, a mérések antihypertenzív gyógyszer-mentes állapotban történtek.

III.1.3. Az autonóm neuropathia és a hipertonia összefüggése normotóniás 2-es típusú diabeteses betegek körében

Összesen hetven 2-es típusú diabeteses, normotóniás, normalbuminuriás beteget és huszonkilenc korban illesztett, egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. A normotónia alatt azt értettük, hogy a betegek anamnézisében nem szerepelt hipertonia, valamint eseti vérnyomásértékeik is a normális tartományban voltak. A diabeteses betegeket további két alcsoportra bontottuk a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte, illetve hiánya alapján. Ennek megfelelően az autonóm neuropathia mentes csoportba harmincegy fő, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő betegek csoportjába harminckilenc fő került. Az egyes csoportok adatait az *1. táblázatban* foglaltam össze. A diabeteses betegcsoportok átlagos betegségtartama, a szénhidrátanyagcsere helyzete és a normalbuminuria mértéke között nem volt szignifikáns különbség.

1. táblázat A normalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses betegcsoport jellemzői

	2-es típusú diabeteses betegek		Kontrollok
	CAN +	CAN -	
Betegszám	39	31	29
Férfi/nő	22/17	13/18	9/20
Átlag ±SD			
Életkor (év)	53,5±7,6	51,0±7,5	51,8±9,5
Diabetes tartam (év)	8,2±6,4	6,3±6,0	/
HbA1c (%)	8,7±1,9	8,2±2,5	/
MAU (mg/24h)	10,6±9,02	7,04±8,02	/

IV. AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

Az autonóm funkciót a standard kardiovaszkuláris reflextesztek segítségével értékeltük, a 24 órás ambuláns vérnyomás (ABPM) és szívfrekvencia monitorozást Meditech Cardiotens 1.34 készülék segítségével végeztük, az adatok feldolgozásakor pedig Statistica Software-t használtunk.

IV.1. Az autonóm neuropathia vizsgálata a standard kardiovaszkuláris reflextesztek segítségével

A kiindulási vérnyomásértékek és a tesztek során kapott vérnyomásváltozások közötti összefüggések, valamint a normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegek vizsgálatakor az autonóm funkciót a Ewing féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek segítségével értékeltük. A vizsgálatokat az Innomed Kft. személyi számítógépen alapuló EKG felvevő-kiértékelő rendszere segítségével végeztük és értékeltük. Az egyes tesztek normál-, határ és kóros értékeit a 2. táblázatban tüntettem fel.

IV.1.1. Mélylégzést kísérő szívfrekvencia változások

Az elsősorban a paraszimpatikus rendszert vizsgáló tesztek közül az úgynevezett mélylégzésteszt az egyik leggyorsabb és legérzékenyebb módszer, mely szükség esetén betegágy mellett is elvégezhető. A módszer alkalmazásának alapja az, hogy a fiziológiás sinus arrhythmia legfontosabb stimulusa a légzés. A reflexív afferens szára a mellkas feszülési receptoraiból indul, az efferens szát a vagus rostjai képezik. A teszt során a vizsgált személy 6/perces frekvenciával végez mély be- és kilégzést, mely alatt EKG készül. Amennyiben a belégzés alatti maximális és a kilégzés alatti minimális szívfrekvencia különbsége kisebb, mint 10/min, akkor az autonóm neuropathia jelenlétére utal. A különböző frekvenciájú légzés során végzett megfigyelések szerint ez a frekvencia volt a legalkalmasabb az ép és kóros elkülönítésére. A teszt egyszerűsített formája jól alkalmazható a betegágy mellett, rutin EKG elkészítése közben: a beteg mélyet sóhajt, és amennyiben az arrhythmia szabad szemmel is jól látható, akkor

számottevő autonóm károsodás kizárható (135, 136, 142). Az irodalmi adatok szerint a teszt értékelésekor figyelembe kell venni a vizsgált személy életkorát, ugyanis az életkor előrehaladtával a légzési arrhythmia mértéke fiziológiásan is csökken (136, 143, 144).

IV.1.2. Felállást követő szívfrekvencia változások (ún. 30/15 hányados)

Fiziológiás körülmények között felállást követően (a vénás visszaáramlás átmeneti csökkenése következtében) a szívfrekvencia átmenetileg nő, majd ismét csökken. Az átmeneti tachycardia maximumát a felállást követő 15. ütés körül találták, a relatív bradycardia maximumát pedig a 30. ütés körül figyelték meg. Ennek megfelelően a harmincadik, vagy akörüli leghosszabb R-R távolság és a tizenötödik, vagy akörüli legrövidebb R-R távolság hányadosa alkalmas a kardiovaszkuláris autonóm beidegzés értékelésére. A módszer előnye az, hogy a mélylégzéshöz hasonlóan csak minimális kooperációt igényel a beteg részéről. Gyakorlati fontosságú, hogy a szívfrekvencia változását a felállás időtartamától függetlenül a felállás megkezdésétől kell figyelembe venni. A felállással járó technikai EKG eltérések általában néhány ütés után megszűnnek, így nem befolyásolják az EKG értékelését (136). A teszt korfüggőségével kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak, vannak szerzők, akik szerint ennél a tesztnél is figyelembe kell venni a beteg életkorát (144), mások szerint nem (145).

IV.1.3. Valsalva-hányados

Az ellenállással szemben végzett erőltetett kilégzés során (az emelkedett mellúri nyomás miatt létrejövő csökkent vénás telődés következtében) a vérnyomás csökken, melynek következtében ép autonóm beidegzés mellett perifériás vazokonstriktió jön létre és a szívfrekvencia emelkedik. A feszülés megszűntét követően a vérnyomás a kiindulási érték fölé emelkedik, melynek eredményeként szívfrekvencia csökkenés és perifériás értágulat jön létre. A gyakorlatban a Valsalva kísérlet során a betegnek a szájába vett gumicsővel összekötött vérnyomásmérőbe kell 15 másodpercen keresztül 40 Hgmm nyomást tartva fújni, zárt epiglottis mellett. Az erőltetett fújás alatt és azt követően még fél percig EKG felvétel történik. A Valsalva-hányadost a feszülést követő leghosszabb és a feszülés alatti legrövidebb R-R távolság hányadosa adja. Az előző két

teszthez képest ennek a módszernek a hátránya az, hogy a betegből fokozottabb kooperációt igényel, illetve proliferatív retinopathia esetén alkalmazása ellenjavallt, mert a kísérlet alatt a szemnyomás emelkedik. Ez a teszt általában csak kifejezettebb paraszimpatikus károsodás esetén válik kórossá. A teszt korfüggőségét illető irodalmi adatok ez esetben is ellentmondásosak (136, 146).

IV.1.4. Tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt)

Változatlan perifériás ellenállás mellett a tartós kézizomfeszítés a szívfrekvencia fokozódása révén vérnyomásemelkedéshez vezet. Ez a reakció azonban nem jön létre, ha a szívizom, vagy a periféria sympathicus beidegzése károsodott. A teszt során a beteg a maximális akarlagos erejének körülbelül egyharmadával fejt ki erőt három-öt percen keresztül egy erre alkalmas kézi dinamométeren. A vizsgálat előtt és alatt percnként mérjük a beteg vérnyomását, a kiértékelés során a diastolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe, melynek emelkedése ép körülmények között meghaladja a 15 Hgmm-t. A módszer alkalmas mérsékelt fokú szimpatikus károsodás kimutatására is (136).

IV.1.5. Felállást követő vérnyomásváltozások

Autonom neuropathia fennállása esetén a felállást követően a kompenzatorikus vazokonstriktor mechanizmusok elmaradása révén jelentős mértékben csökken a vérnyomás. A gyakorlatban 10 perc fekvést követően mérjük meg a beteg vérnyomását nyugalmi helyzetben (0. perc), valamint a felállást követő 1., 2. és 5. percben. A teszt értékelésekor a szisztolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe. Kórosnak tekinthető a 30Hgmm-t meghaladó szisztolés vérnyomáscsökkenés, mely általában csak kifejezett szimpatikus károsodás esetén figyelhető meg (136).

A szimpatikus tesztek korfüggőségével kapcsolatban nem áll rendelkezésre irodalmi adat. Nem tisztázott továbbá az sem, hogy a szimpatikus tesztek esetében a vérnyomásváltozások értékelésekor figyelembe kell-e venni a kiindulási vérnyomásértékeket.

2. táblázat: A kardiovaszkuláris reflex tesztek normálértékei

	Normál érték (0 pont)	Határérték (1 pont)	Kóros érték (2 pont)
Parasympathicus tesztek: Szívfrekvenciaváltozásokon alapulnak			
Mélylégzés teszt (ütés/min)	≥ 15	11-14	≤ 10
Valsalva hányados	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Felállásteszt (30/15 hányados)	$\geq 1,03$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Sympathicus tesztek: Vérnyomásváltozásokon alapulnak			
Orthostaticus vérnyomásesés (Hgmm)	≤ 10	11-29	≥ 30
Kézizomfeszítés teszt (Hgmm)	≥ 16	11-15	≤ 10

IV.1.6. Az autonóm neuropathia súlyossága

Az autonóm idegrendszeri károsodás súlyosságát egy nemzetközileg is elfogadott pontrendszer (147) alapján ítélni lehet meg: egy-egy teszt esetében a normális eredményt 0 ponttal, a határértéket 1 ponttal és a kóros értéket 2 ponttal értékelve és a pontokat összesítve az autonóm neuropathia súlyossága a következő fokozatokba sorolható:

- 0 - 1 pont: autonóm neuropathia nem áll fenn
- 2 - 3 pont: autonóm neuropathia enyhe jelei
- 4 - 6 pont: autonóm neuropathia kifejezett jelei
- 7-10 pont: autonóm neuropathia súlyos jelei.

IV.2. A szívfrekvencia variabilitás (heart rate variability- HRV) vizsgálata

A kardiovaszkuláris rendszer új, nem invazív megítélését tette lehetővé a szívfrekvencia variabilitás vizsgálatának kifejlesztése és standardizálása (104, 148). A HRV beszkülése a kardiovaszkuláris autonom neuropathia korai előrejelzésében kiemelkedő jelentőségű. A módszer előnye, hogy a hagyományos tesztekénél jóval érzékenyebb, és kevésbé igényli a beteg kooperációját (104, 11, 149). A HRV beszkülése már a hagyományos tesztek kórossá válása előtt jelzi a neuropathia fennállását (42), és jobban lehetővé teszi a paraszimpatikus és szimpatikus hatások elkülönítését (42, 150).

A hypertoniás, 2-es típusú diabeteses betegek szívfrekvencia variabilitás vizsgálatát Meditech Cardiotens készülék, illetve az értékelésre hitelesített Medibase software segítségével végeztük, kombinált monitorozási mód alkalmazásával. A kombinált mód azt jelenti, hogy a készülék nappal 20, éjszaka 30 percenként mér vérnyomást és emellett ugyancsak szabályosan, de rövidebb időközönként rögzít EKG mintát két független Holter elvezetésben. Ennek során ütésről ütésre elemzi az EKG-t, és ha bármely eseményhatár átlépését észleli, soron kívüli EKG szakaszt rögzít, továbbá megméri az aktuális vérnyomást. A gép a páciens által jelzett események esetében is hasonlóképpen jár el. A monitorozás alatt összesen mintegy 4-5 órányi EKG adattömeg gyűlik össze. A háttér-, illetve izom-zaj kiszűrése automata filter segítségével történik, de a felvételt az esetlegesen benne maradó műtermékek, ektópiás ütések és arrhythmias események manuális eltávolítása érdekében vizuálisan is áttekintettük. Az értékelésbe csak a normális ütések (NN: normal-to-normal) kerültek be. Kizártuk a vizsgálatból azokat, akiknél az össz-ütések számához képest a nem normális ütések aránya a 10 %-ot meghaladta. A kombinált mód a teljes 24 óráról készült HRV adatokat rögzíti, illetve a regisztrált vérnyomásértékek alapján kiszámítja az ABPM paramétereket, melyeket a IV.4 fejezetben részletezek.

A HRV paraméterek kiszámítását a szívfrekvencia idő- és frekvenciatartománybeli analízisének segítségével kapjuk.

IV.2.1. A HRV időtartománybeli mutatói

A HRV időtartománybeli paramétereit az egyes normális sinusütések közötti távolságok statisztikai, illetve geometriai feldolgozása során nyerjük. Az előbbi csoportba tartozik az SDNN, az SDANN, az SDNN index, az rMSSD, valamint a pNN50. Az utóbbi csoport kiemelendő paramétere pedig a HRV trianguláris index. Az időtartomány analízis paramétereinek definícióit a 3. táblázatban tüntettem fel.

IV.2.2. A HRV frekvencia tartománybeli mutatói

A frekvencia tartománybeli paramétereket a normális sinus ütések közötti R-R távolságok változékonyságának spektrum analízise során kapjuk. A számítás gyors Fourier transzformációval történik. A szívfrekvencia változékonyságának teljes spektruma (TP: total power) további tartományokra osztható: a magas (HF: high frequency), az alacsony (LF: low frequency), a nagyon alacsony (VLF: very low frequency) és az ultra alacsony (ULF: ultra low frequency) frekvenciájú tartományokra (mérésük abszolút értékben történik, mértékegységük ms^2). A magas frekvenciájú komponens (HF: 0.15-0.40Hz) a légzéssel szinkron jelentkezik és a paraszimpatikus tónust jellemzi. Az alacsony frekvenciájú komponens (LF: 0.04-0.15 Hz) a lassú, periodikus változások hatására érzékeny és a szimpatikus és a paraszimpatikus tónustól egyaránt függ, míg a másik két komponenst meghatározó tényezők nem ismertek.. A teljes spektrum (TP:0.01-1.0 Hz) az össz-variabilitást jellemzi, amiben az LF és HF mellett az ULF (<0,003Hz) és a VLF (0,003-0,04Hz) is megjelenik, ez utóbbi kettőnek a pontos élettani és patofiziológiai szerepe azonban még nem tisztázott (104, 151).

IV.2.3. Az idő – és frekvencia tartománybeli mutatók közötti összefüggések

Az idő- és frekvencia tartománybeli mutatók között összefüggések állnak fenn: a HRV_{ti} és az SDNN a TP-t (azaz a teljes HRV-t), az rMSSD és a pNN50 a HF-et (azaz a HRV gyors, a paraszimpatikus beidegzés által befolyásolt változásait), az SDNNindex az LF-et jellemzi (104).

3. táblázat. A szívfrekvencia variabilitás időtartomány analízisének paraméterei

Paraméter	Definíció	A HRV mely részét jellemzi:
1. Statisztikai feldolgozás alapján		
SDNN (ms) (Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals)	a normális sinusütések közötti R-R intervallumok standard deviációja a 24 órás mérés alatt	teljes HRV
SDANN (ms)	az 5 perces szakaszok átlag RR távolságainak standard deviációja 24 óra alatt	A HRV hosszú távú (lassabb) változásai
SDNNindex (ms)	az 5 perces időtartam alatti RR intervallumok standard deviációjának 24-órás átlaga	A HRV hosszú távú, de 5 percnél rövidebb ciklusos változásai
rMSSD (ms) (Square Root of the Mean of the Sum of the Square of Differences between adjacent Normal-to-Normal intervals)	az egymást követő RR távolságok négyzetre emelt és átlagolt különbségeinek négyzetgyöke	A HRV rövidtávú (gyors) változásai
pNN50 (%) proportion of Normal-to-Normal 50 intervals and the total number of normal-to-normal intervals)	az 50ms-nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos R-R távolságok százalékos aránya	A HRV rövidtávú (gyors) változásai
2. Geometriai feldolgozás alapján		
Trianguláris index (HRVti)	az összes RR távolság és a leggyakoribb kategóriába eső RR intervallumok számának hányadosa	teljes HRV

IV.3. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (24 hour ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) vizsgálata

A normotoniás, illetve a hypertóniás 2-es típusú diabeteses betegek vizsgálatakor a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozást a Brit hypertonia Társaság előírásainak megfelelően validált Meditech Cardiotens készülék segítségével végeztük. A vérnyomásmérések a nappali (6.00–22.00) időszakban 20, éjszaka (22.00–06.00) pedig 30 percenként követték egymást. A résztvevőket megkértük, hogy a monitorozás során a szokásos mindennapi tevékenységüket végezzék és a kiadott eseménynapló alapján ellenőriztük, hogy az éjszakai és nappali időszak megfelelt-e az előzetes beállításnak. Az értékeléskor nem vettük figyelembe azokat a mérési eredményeket, amikor a szisztolés és diasztolés vérnyomásérték különbsége 20 Hgmm-nél kisebb volt, illetve, ha a két egymást követő szisztolés mérés között a gép 50 Hgmm-nél nagyobb különbséget mért, valamint akkor sem, ha az egymást követő diasztolés vérnyomásértékek között a különbség a 30 Hgmm-t meghaladta. Az ABPM eredményeket csak akkor fogadtuk el, ha a mérések legalább 70 %-a értékelhető volt, ellenkező esetben a monitorozást megismételtük. Vizsgálatainkban a ABPM paraméterek közül a szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásokat (RRS, RRD), a szisztolés és diasztolés hypertóniás időindexeket (HTIS, HTID), a szisztolés és diasztolés hyperbariás impactokat (HBIS, HBID), valamint a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID) értékeltük, melyek definícióit a 4. táblázatban tüntettem fel.

4.táblázat. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során értékelt ABPM paraméterek

ABPM paraméter	Definíció	Normálérték (152)
RRS, RRD (Hgmm)	A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek 24 órás átlaga	<135/85 Hgmm
HTIS, HTID (%) Systolic and Diastolic Hypertensive Time Indexes	A nappal 140/90-et, illetve éjjel 120/80-at meghaladó vérnyomásértékek százalékos aránya	<20%
HBIS, HBID (Hgmmxh) Systolic and Diastolic Hyperbaric Impacts	A normális tartományba tartozó szisztolés, illetve diasztolés értékeket meghaladó vérnyomásgörbe alatti terület	<61Hgmmxh
DIS, DID (%) Systolic and Diastolic Diurnal Indexes	A nappali és éjszakai szisztolés, illetve diasztolés vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlag százalékában kifejezve	>10%

IV.4. Statisztikai módszerek

Az adatok feldolgozásakor Statistica Software-t használtunk. Az egyes csoportok statisztikai adatainak jellemzésekor a normális eloszlást követő változók esetén az átlagot és a szórást, a nem normális eloszlást követő paramétereknél a mediánt és az interkvartilis terjedelmet tüntettük fel.

A kiindulási vérnyomásértékek hatásának vizsgálatokor a kontroll és betegcsoportok adatait kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az autonom tesztek korfüggésének elemzésekor korreláció számítást alkalmaztunk, az így kapott összefüggések korra, nemre, BMI-re, HbA1c-re, a diabetes tartamára és a dohányzásra történő standardizálása többszörös regresszió számítás segítségével történt. A kiindulási vérnyomások és a vérnyomásváltozások közötti összefüggések értékelésekor a „regresszió az átlaghoz” jelenség torzító hatását kiküszöbölve a tényleges összefüggés becslését úgy kaptuk, hogy a kiindulási és végső vérnyomásértékek átlaga és a vérnyomásváltozás közti összefüggést vizsgáltuk. A kor, nem, BMI, HbA1c,

diabetestartam és a dohányzás hatásának kiküszöbölése a Pearson féle parciális korrelációs együtthatót határoztuk meg.

A hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben az ABPM és a HRV paraméterek összefüggéseinek vizsgálata Spearman-féle korrelációs számítás segítségével történt.

A normotóniás, 2-es típusú cukorbetegeket involváló vizsgálatunkban az egyes csoportok összehasonlításakor a különbségeket kétmintás t-próbával, post hoc Tukey teszttel kiegészített variancia analízissel (Kruskall-Wallis ANOVA), illetve kategoriás változók esetében a χ^2 teszttel értékeltük. Az autonóm neuropathia és az ABPM paraméterek közötti összefüggések vizsgálata, valamint ezek korra, nemre, BMI-re, HbA1c-re, diabetestartamra és dohányzásra történő standardizálása Pearson-féle parciális korrelációt számoltunk.

A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

V. EREDMÉNYEK

V.1. Cardiovascularis reflexesztek eredményeit befolyásoló tényezők vizsgálata

V. 1.1. Az egyes reflexesztek és az életkor közötti összefüggés

A két csoport cardiovascularis reflexeszttjeinek átlagértékeit és a különbségek p értékeit az 5. táblázat tartalmazza.

Az egyes kardiovaszkuláris reflexesztek korrall való összefüggését a 6. táblázatban tüntettem fel. A diabeteses betegekben a mélyégzést, a Valsalva manővert és a felállást kísérő szívfrekvenciaváltozások, valamint a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások szignifikáns negatív kapcsolatban álltak a korrall, de a nemre, BMI-re, dohányzásra és a lipidparaméterekre történő standardizálást (többszörös regressziós analízist) követően az összefüggés a Valsalva és a felállás teszt esetében nem bizonyult szignifikánsnak. A kontroll csoportban a mélyégzést és a Valsalva manővert kísérő szívfrekvenciaváltozások, valamint a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások nemtől, BMI-től és a dohányzástól függetlenül egyértelmű negatív kapcsolatban álltak a életkorrall. A felállást követő vérnyomásesés és a kor között egyik csoportban sem adódott szignifikáns összefüggés.

5. táblázat. A diabeteses betegek és a kontroll személyek reflexeszttjeinek eredményei és a két csoport közötti különbségek (kétmintás t-próba)

	Diabeteses betegek (n=125)	Kontrollok (n=112)	p érték
	Átlag ± SD		
Mélylégzésteszt (ütés/min)	15,68±7,12	19,43±4,69	<0,00001
Valsalva hányados	1,428±0,247	1,56±0,272	<0,001
30/15 hányados	1,19±0,16	1,29±0,18	<0,0001
Handgrip teszt (Hgmm)	23,08±5,62	25,71±5,96	<0,001
Felállást követő vérnyomás- változás (Hgmm)	-1,82±5,9	-0,18±3,2	<0,01

6. táblázat. A standard kardiovaszkuláris reflextesztek korrall való összefüggése a diabeteses és kontroll csoportban (korreláció számítás és többszörös regressziós számítás)

	Diabeteses betegek (n=125)		Kontroll személyek (n=112)	
	Nem standardizált	Standardizált *	Nem standardizált	standardizált **
Kardiovaszkuláris reflextesztek				
Mélylégzésteszt	r=-0,562 p<0,001	t=-3,098 p<0,01	r=-0,387 p<0,001	t=-4,182 p<0,001
30/15 hányados	r=-0,362 p<0,001	t=-1,677 N.S.	r=-0,336 p<0,001	t=-3,892 p<0,001
Valsalva hányados	r=-0,330 p<0,001	t=-1,942 N.S.	r=0,008 N.S.	
Handgrip teszt	r=-0,293 p=0,001	t=-3,120 p<0,01	r=-0,230 p<0,05	t=-2,062 p<0,001
Felállást követő vérnyomásváltozás	r=-0,03 N.S.		r=0,038 N.S.	

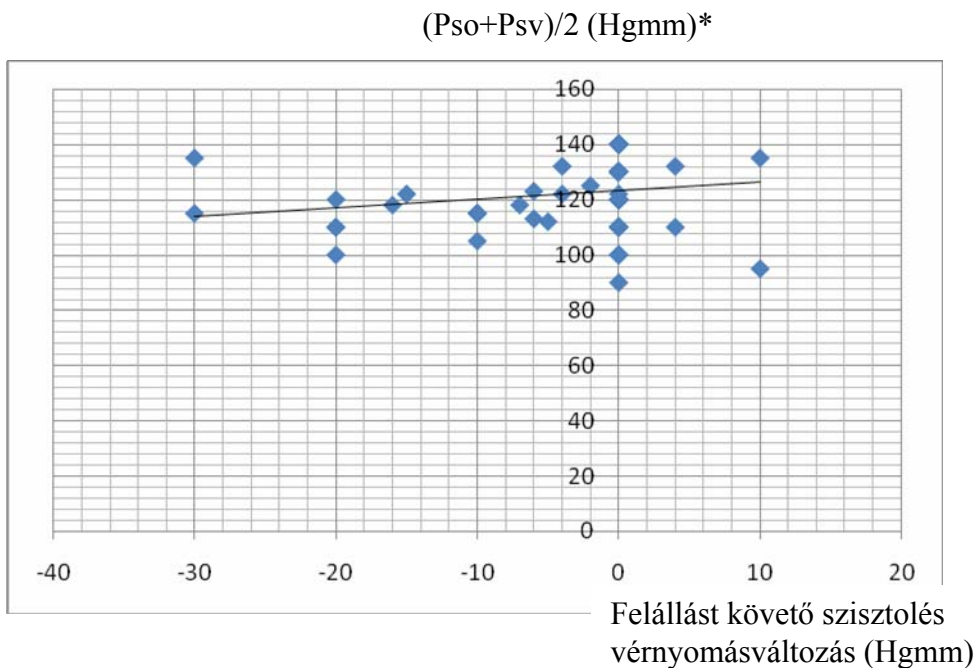
*: nemre, BMI-re, dohányzásra, HbA1c-re, se trigliceridre és koleszterinre való standardizálás után

** : nemre, dohányzásra, BMI-re való standardizálás után

V.1.2. A kiindulási szisztolés vérnyomásérték és a felállást követő szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés

A diabeteses csoport (n=125) vizsgálatakor a kiindulási vérnyomásértékek és a felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk, azaz a nagyobb kiindulási vérnyomásértékekhez a felállást követő kisebb vérnyomásesések tartoztak, melyet grafikusán is ábrázoltam (*1. ábra*. Itt jegyzem meg, hogy a vérnyomásváltozásokon alapuló reflextesztek és a kiindulási vérnyomásértékek közötti összefüggések grafikai ábrázolásakor kevesebb pont látható az ábrán, mint amennyi az esetszám. Ennek az az oka, hogy több esetben találtunk azonos kiindulási vérnyomásértékeket és az esetek többségében a felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés 0 Hgmm volt.) Az összefüggés kortól, nemtől, BMI-től, dohányzástól, HbA1c-től, szérum koleszterin és triglicerid értékektől független volt. A szimpatikus autonóm neuropathia esetleges torzító hatásának kiküszöbölése érdekében az összefüggést megvizsgáltuk a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő betegek (n=34) esetében is. Az így kapott eredmény alapján az összefüggés még egyértelműbbnek bizonyult ($r=0,6027$, $p<0,0001$), viszont eltűnt, amikor a normál autonóm funkcióval rendelkező diabeteses betegek (n=84) körében vizsgáltuk ugyanezt az összefüggést ($r=0,1286$, $p=0,244$).

1.ábra. A kiindulási szisztolés vérnyomásértékek és a felállást követő vérnyomásváltozások összefüggése a diabeteses csoportban (Pearson korreláció, $r=0.326$, $p<0,001$)

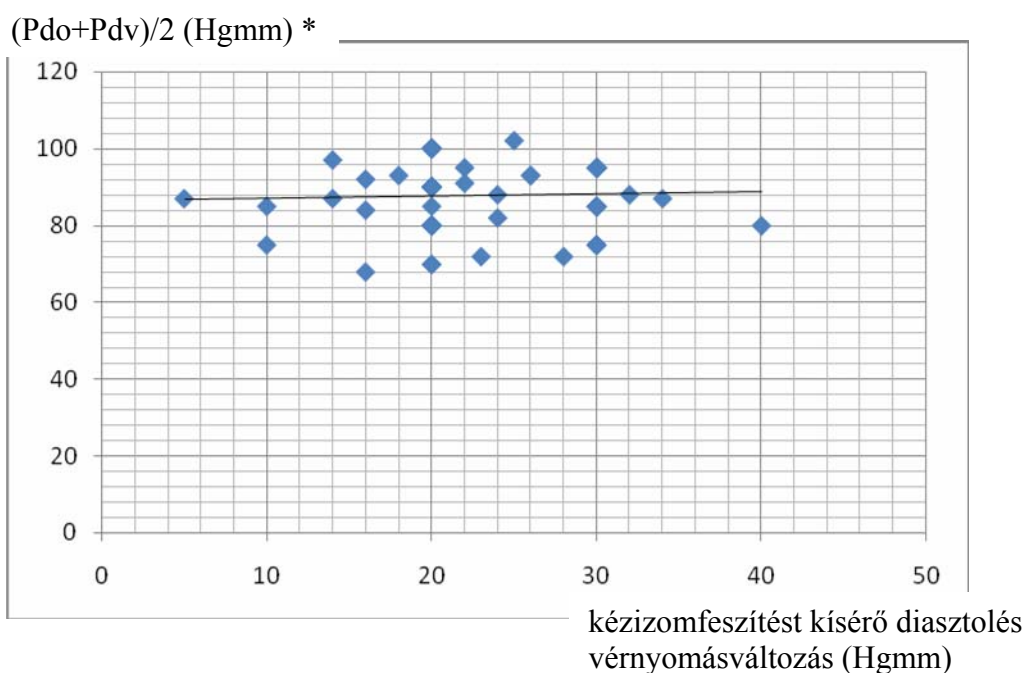


* $(P_{so}+P_{sv})/2$: Az Y tengelyen kiindulási és a felállást követő szisztolés vérnyomások átlagát tüntettem fel, hiszen - a statisztikai módszereknél (33.o) említetteknek megfelelően- a „regresszió az átlaghoz” jelenség torzító hatásának kiküszöbölése érdekében a tényleges összefüggés becslését a kiindulási és végső szisztolés vérnyomásértékek átlaga és a vérnyomásváltozás közötti összefüggések értékelésével végeztük

IV.1.3. A kiindulási diasztolés vérnyomásérték és a tartós kézízfeszítést kísérő vérnyomásváltozás közötti összefüggések

A tartós kézízfeszítés során mért kiindulási diasztolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között nem találtunk összefüggést sem a diabeteses csoport egészét (n=125) vizsgálva (2. ábra), sem akkor, ha külön vizsgáltuk a normál autonóm funkcióval rendelkező (n=84) és a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő egyéneket (n=34). A kontroll csoportban a kiindulási diasztolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív kapcsolat állt fenn, melyet a kor, a nem a BMI és a dohányzás nem befolyásolt (n=112, $r=0,306$, $p<0,001$, Pearson korreláció).

2. ábra: A kiindulási diasztolés vérnyomásértékek és a tartós kézízfeszítést kísérő vérnyomásváltozások közötti összefüggés a diabeteses csoportban (Pearson korreláció, $r= 0,036$, NS)



* (Pdo+Pdv)/2: Az Y tengelyen kiindulási és a kézízfeszítés végén mért diasztolés vérnyomások átlagát tüntettem fel, hiszen - a statisztikai módszereknél (33.o) említetteknek megfelelően- a „regresszió az átlaghoz” jelenség torzító hatásának kiküszöbölése érdekében a tényleges összefüggés becslését a kiindulási és végső diasztolés vérnyomásértékek átlaga és a vérnyomásváltozás közötti összefüggések értékelésével végeztük

V.2. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia összefüggése hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben.

A hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegcsoportban a HRV időtartománybeli mutatói és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggések értékelésekor a szisztolés átlagvérnyomás (RRS) szignifikáns negatív korrelációt mutatott a trianguláris index-szel (HRVti) és az SDNN-nel. A hypertóniás időindex (HTIS) ugyancsak szignifikáns negatív összefüggésben állt a trianguláris index-szel (HRVti) és az SDNN-nel, míg a szisztolés hyperbariás impact (HBIS) csak az SDNN-nel állt szignifikáns negatív összefüggésben. Az rMSSD, az SDNNindex és a HRVti a szisztolés és diasztolés diurnális indexekkel (DIS, DID) mutatott szignifikáns pozitív korrelációt, a szisztolés diurnális index ezen kívül a pNN50 értékkel is egyértelmű pozitív összefüggésben állt.

A HRV frekvencia tartománybeli mutatói és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggések értékelésekor a szisztolés átlagvérnyomás és a hypertóniás időindex a teljes spektrummal (TP) és az alacsony frekvenciájú komponenssel (LF) állt szignifikáns negatív összefüggésben, a szisztolés és diasztolés diurnális indexek egyértelmű pozitív kapcsolatban álltak a teljes spektrummal és a HRV alacsony és magasfrekvenciájú (TP, LF, HF) komponenseivel. A paraméterek közötti összefüggéseket a korrelációs koefficienssekkel és a szignifikanciaszintekkel együtt a 7. táblázatban tüntettem fel.

7. táblázat

a) A szívfrekvencia variabilitás és az ABPM paraméterek közötti összefüggések korrelációs együtthatói (n=40, Spearman korreláció)

	SDNN	SDNNi	rMSSD	pNN50	HRVti	LF	HF	TP
RRS	-0,40**	-0,30	-0,12	-0,26	-0,38*	-0,36*	-0,19	-0,35*
RRD	-0,25	-0,13	-0,19	-0,25	-0,15	-0,17	-0,20	-0,27
HTIS	-0,40**	-0,28	-0,0-	-0,22	-0,37*	-0,37*	-0,16	-0,35*
HTID	-0,24	-0,02	-0,002	-0,11	-0,20	-0,05	-0,05	-0,14
HBIS	-0,37*	-0,28	-0,21	-0,23	-0,23	-0,31*	-0,25	-0,30
HBID	-0,20	-0,09	-0,20	-0,19	-0,15	-0,003	-0,19	-0,13
DIS	0,29	0,45**	0,42**	0,34*	0,35*	0,46**	0,41**	0,44**
DID	0,16	0,37*	0,36*	0,29	0,37*	0,35*	0,40**	0,37*

*p<0,05, ** p<0,01

b) A HRV paraméterek definíciói:

HRV paraméterek	Definíció	A HRV mely részét jellemzi:
SDNN (ms) (Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals)	a normális sinusütések közötti R-R intervallumok standard deviációja a 24 órás mérés alatt	teljes HRV
SDANN (ms)	az 5 perces szakaszok átlag RR távolságainak standard deviációja 24 óra alatt	A HRV hosszú távú (lassabb) változásai
SDNNindex (ms)	az 5 perces időtartam alatti RR intervallumok standard deviációjának 24-órás átlaga	A HRV hosszú távú, de 5 percnél rövidebb ciklusos változásai
rMSSD (ms) (Square Root of the Mean of the Sum of the Square of Differences between adjacent Normal-to-Normal intervals)	az egymást követő RR távolságok négyzetre emelt és átlagolt különbségeinek négyzetgyöke	A HRV rövidtávú (gyors) változásai
pNN50 (%) proportion of Normal-to-Normal 50 intervals and the total number of normal-to-normal intervals)	az 50ms-nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos R-R távolságok százalékos aránya	A HRV rövidtávú (gyors) változásai
Trianguláris index (HRVti)	az összes RR távolság és a leggyakoribb kategóriába eső RR intervallumok számának hányadosa	teljes HRV
LF (Low Frequency)	alacsony frekvenciájú komponens	A HRV lassú változásai
HF (High Frequency)	magas frekvenciájú komponens	A HRV gyors változásai
TP (Total Power)	teljes spektrum	Teljes HRV

V.3. Az autonóm funkció és az ABPM paraméterek közötti összefüggések vizsgálata normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben

V.3.1. A korábban nem ismert hypertonia előfordulása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes 2-es típusú diabeteses betegekben

Annak ellenére, hogy a vizsgált személyek mindegyike az eseti vérnyomásértékek alapján normotóniás volt, a 135 Hgmm-t meghaladó 24 órás szisztolés átlagvérnyomás alapján az autonóm neuropathiában szenvedők körében 7 (18%) személynél derült fény korábban nem ismert hypertonia fennállására, míg a kontroll személyek és a neuropathia mentes diabetesesek 24 órás átlagértékei a normáltartományban voltak. A 20%-ot meghaladó hypertóniás időindexek alapján pedig a diabeteses autonóm neuropathiás betegcsoport 54%-a esetében, míg a normális autonóm funkcióval rendelkező diabeteses betegek 29%-a esetében igazolódott addig fel nem ismert hypertonia (8. táblázat).

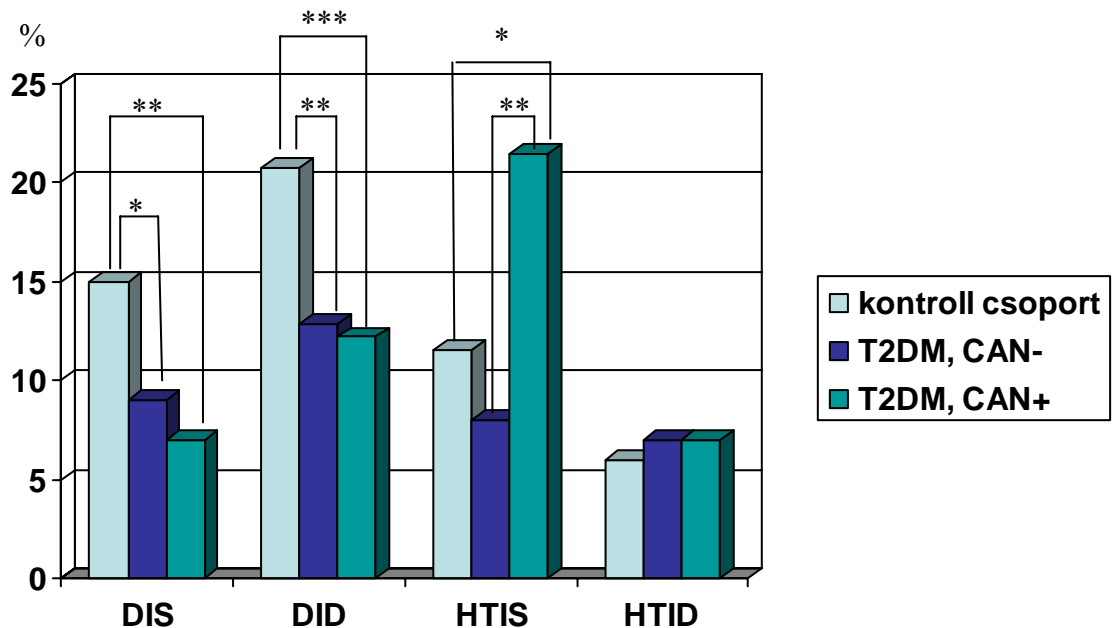
8. táblázat A korábban nem ismert hypertonia előfordulása a 24 órás átlagvérnyomás és hypertóniás időindex alapján (khi négyzet próba)

	2-es típusú diabeteses betegek		Kontroll személyek
	CAN +	CAN-	
Betegszám:	39	31	29
RRS>135Hgmm	7 (18%) *	0	0
RRD>85Hgmm	6 (15%)*	0	0
HTIS >20%	21 (54%)*	9 (29%)	4 (14%)
HTID>20%	11 (28%)*	4 (13%)	1 (3%)

* $p < 0,05$ (A CAN+ és CAN – betegek összehasonlításakor)

Az egyes csoportok ABPM paramétereinek összehasonlításakor is látszik, hogy az autonóm neuropathiában szenvedő diabetesesek szisztolés átlagvérnyomásértékei, valamint hypertóniás időindex és hyperbariás impact értékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak mind a kontroll, mind a neuropathiában nem szenvedő diabetesesekhez képest. A vérnyomás circadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális indexek esetében ugyanakkor mindkét diabeteses csoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollokhöz képest, azaz a vérnyomás circadián ritmusa mindkét betegcsoportban beszűkült, de a két diabeteses csoport között nem volt különbség (9. táblázat). A diurnális indexek esetében talált megfigyelések nem változtak akkor sem, amikor a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő egyéneket hasonlítottuk össze az egészséges kontrollokkal, illetve a neuropathia mentes diabeteses betegekkel. Az adatok egy részét oszlopdiagrammon is ábrázoltam a 3. ábrán. Az eredményeket a kor, a nem, a BMI, a HbA1c, a dohányzás és a diabetes tartam nem befolyásolta.

3. ábra. A cardiovascularis autonóm neuropathiában (CAN) szenvedő, illetve attól mentes normalalbuminuriás, normotóniás 2-es típusú diabeteses betegek és a kontroll személyek szisztolés és diasztolés diurnális index és hypertóniás időindex összehasonlítása (Kruskall-Wallis ANOVA)



* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Az átlag, a medián és a szórásértékek a 9. táblázatban (44.o) vannak feltüntetve.

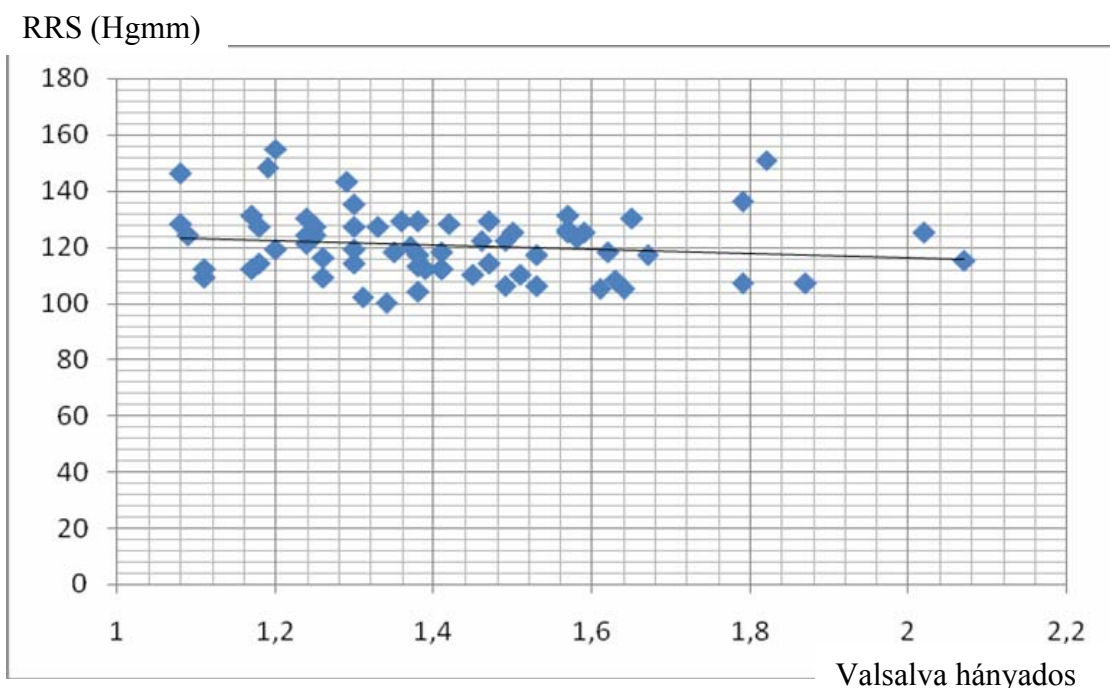
9. táblázat: A cardiovascularis autonóm neuropathiában (CAN) szenvedő, illetve attól mentes normalalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses betegek és a kontroll személyek ABPM paramétereinek összehasonlítása (Kruskall-Wallis ANOVA)

ABPM paraméterek	Csoportok			P érték
	1	2	3	
	Diabeteses CAN+	Diabeteses CAN-	Kontroll	
	Átlag ± SD			
RRS (Hgmm)	124±15,6	117±8,5	114±8,8	1 vs 3 p<0,01 1 vs 2 p<0,05
RRD (Hgmm)	74±9,2	71,7±6,4	70,7±5,4	NS
DIS (%)	7±8,7	9±6,2	15±6,1	1 vs 3 p<0,001 2 vs 3 p<0,05
DID (%)	12,2±8,9	12,9±7,8	20,7±12,9	1 vs 3 p<0,001 2 vs 3 p<0,01
	Medián (interkvartilis terjedelem)			
HTIS (%)	21,5 (6-38)	8 (3-23)	11,5 (3,5-4,5)	1 vs 3 p<0,01 1 vs 2 p<0,05
HTID (%)	7 (1-3)	7 (1-13)	6 (3-12)	NS
HBIS (Hgmmxh)	48 (12-134)	15 (5-54)	31,5 (4-53)	1 vs 3 p<0,05 1 vs 2 p<0,05
HBID (Hgmmxh)	10 (1-41)	15 (1-26)	10 (5-27)	NS

V.3.2. Az autonóm tesztek és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normotoniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben

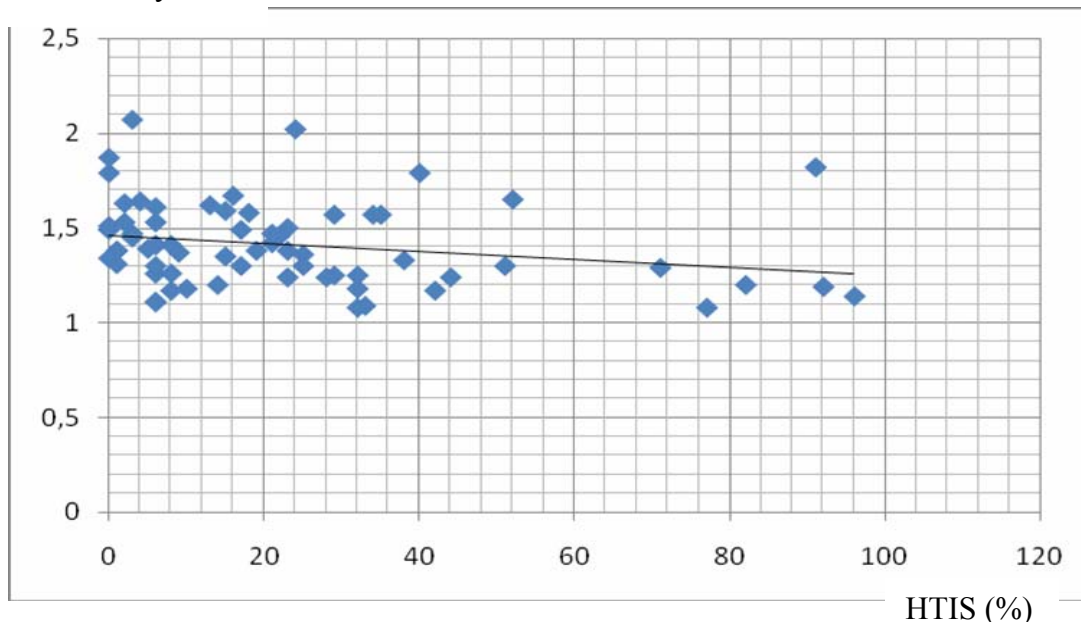
A 24 órás szisztolés átlagvényomások és hypertoniás időindexek szignifikáns negatív összefüggésben álltak a mélylégzést, valamint a Valsalva manővert kísérő szívfrekvencia változásokkal, azaz a magasabb vényomásértékekhez kisebb szívfrekvencia változások tartoztak (4. és 5. ábra). A Valsalva hányados (Vals) és az ABPM paraméterek közötti összefüggések nemtől, kortól, BMI-től, HbA1c-től, dohányzástól és a diabetes tartamtól függetlenül is fennálltak (Vals. vs. RRS: $r=-0,28$, $p<0,05$, Vals. vs. HTIS: $r=-0,29$, $p<0,05$), azonban a mélylégzést kísérő szívfrekvencia változások és az ABPM paraméterek közötti szignifikáns korrelációk eltűntek a fenti paraméterekre történő standardizálást követően. A mélylégzést kísérő szívfrekvencia változások ugyanakkor nemtől, kortól, BMI-től, HbA1c-től, dohányzástól és a diabetes tartamtól függetlenül is szoros pozitív korrelációt mutattak a szisztolés diurnális index értékével, azaz a vényomás diurnális ingadozásának beszűkülése csökkent szívfrekvencia variabilitással járt ($r=0,28$, $p<0,05$).

4. ábra: A Valsalva hányados és a 24 órás szisztolés átlagvényomás (RRS) közötti összefüggés a normotoniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegcsoportban (n=70, parciális korreláció, $r=-0,24$, $p<0,05$)



5. ábra A szisztolés hipertoniás időindex (HTIS) és a Valsalva hányados közötti összefüggés a normotoniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses csoportban egészében (n=70, parciális korreláció $r=-0,24$, $p<0,05$)

Valsalva hányados



A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások és a felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások szignifikáns negatív összefüggésben álltak a 24 órás átlagvérnyomással, a szisztolés és diasztolés hipertoniás időindexekkel és hyperbariás impactokkal, azaz a nagyobb ABPM paraméterekhez kisebb diasztolés vérnyomás emelkedések, illetve nagyobb szisztolés vérnyomásesések tartoztak. Ezek az összefüggések nemtől, kortól, BMI-től, HbA1c-től, dohányzástól és a diabetes tartamtól függetlenek voltak (10. táblázat)

Az autonóm neuropathia súlyossága nemtől, kortól, HbA1c-től, BMI-től, dohányzástól és diabetes tartamtól független szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a 24 órás szisztolés átlagvérnyomással ($r=0,4203$, $p<0,001$), a hipertoniás időindex ($r=0,4361$, $p<0,001$) és a hyperbariás impact ($r=0,49$, $p<0,001$) értékével

9. táblázat: A szimpatikus autonom tesztek és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses csoportban (n=70, parciális korreláció)

	Orthostaticus hypotonia	Handgrip teszt
RRS	r=-0,31 p<0,05	r=-0,51 p<0,001
RRD	NS	NS
HTIS	r=-0,31 p<0,05	r=-0,49 p<0,001
HTID	r=-0,36 p<0,01	r=-0,32 p<0,05
HBIS	r=-0,35 p<0,01	r=-0,52 p<0,001
HBID	r=-0,36 p<0,01	r=-0,32 p<0,05
DIS	NS	NS
DID	NS	NS

VI. MEGBESZÉLÉS

VI.1. A kardiovaszkuláris reflexesztek eredményeit befolyásoló tényezők vizsgálata

A Ewing féle standard tesztek több, mint három évtizede alkalmazzák a klinikai gyakorlatban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szűrésére és követésére, és az újabb módszerek elterjedése ellenére sem veszítettek jelentőségükből. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciájának pontos megítéléséhez elengedhetetlen azon tényezők ismerete, melyek potenciálisan befolyásolhatják az egyes tesztek eredményeit. A tesztek életkorfüggését illetően ellentmondásosak az irodalmi adatok, a kiindulási vérnyomásértékeknek a szimpatikus funkciót értékelő módszerek során megfigyelt vérnyomásváltozásokra kifejtett esetleges hatását pedig eddig nem tanulmányozták.

VI. 1.1. Az egyes reflexesztek és az életkor közötti összefüggés

Ewing és munkatársai (136) már két évtizeddel ezelőtt leírták, hogy a mélylégzésteszt eredményét befolyásolja a vizsgált egyén életkora és ezt a megfigyelést más munkacsoport is leírta (143, 144). Saját eredményeink is igazolták a mélylégzésteszt életkorfüggését mind a diabeteses, mind a kontroll csoportban és új adatként igazoltuk, hogy ez a kapcsolat az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól (nem, BMI, dohányzás, szérum triglicerid, koleszterin, valamint HbA1c a diabeteses betegek körében) független.

A felállást, illetve a Valsalva manővert kísérő szívfrekvencia változások korral való összefüggését illetően egyes szerzők szerint figyelembe kell venni a vizsgált egyén életkorát (144, 146), más szerzők szerint nem (136, 145). Saját adataink alapján a diabeteses csoportban mindkét teszt eredményét befolyásolta az életkor, azonban az összefüggést megszüntette a fent említett rizikófaktorokra történt korrekció. Ez nem meglepő, hiszen több vizsgálat is kimutatta, hogy szoros összefüggés van a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a főbb kardiovaszkuláris rizikófaktorok (mint például az emelkedett vérnyomás, BMI, albuminuria, dohányzás, alacsony HDL koleszterin szint, magas összkoleszterin-, illetve triglicerid szint, emelkedett HbA1c) között (72-74).

A kontroll csoportban a Valsalva hányados és az életkor között egyáltalán nem volt összefüggés, a felállást kísérő frekvenciaváltozásokat ugyanakkor a kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól függetlenül is befolyásolta a vizsgált személy életkora. Az irodalmi adatok ellentmondásos voltának egyik magyarázata lehet, hogy a kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepe az életkorral nő, és e hatás a diabeteses csoportban (a metabolikus szindróma jelenléte miatt) fokozottabban érvényesül.

A vérnyomásváltozásokon alapuló tesztek korfüggését illetően nem áll rendelkezésre irodalmi adat. Saját eredményeint szerint a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozásokat értékelő ún. handgrip teszt a fenti paraméterektől függetlenül is korfüggőnek bizonyult mindkét csoportban (azaz az életkor előrehaladtával csökken a diasztolés vérnyomásemelkedés mértéke), a felállást követő vérnyomásváltozások azonban nem mutattak összefüggést a korról sem a kontroll, sem a diabeteses csoportban.

Ezen eredmények alapján a mélylégzésteszt és a handgrip teszt értékelésekor érdemesnek tűnik figyelembe venni a beteg életkorát.

VI.1.2. A kiindulási szisztolés vérnyomásérték és a felállást követő szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés

A kiindulási vérnyomásértékeknek a tesztek során bekövetkező vérnyomásváltozásokra kifejtett hatását illetően eddig még nem történtek vizsgálatok. A felállásteszt során mért magasabb kiindulási szisztolés vérnyomásértékekhez nemtől, kortól, BMI-től, HbA1c-től, dohányzástól, szérum összkoleszterin- és triglicerid szintektől függetlenül kisebb vérnyomáscsökkenések tartoztak a diabeteses csoport egészében, illetve a csak paraszimpatikus autonom neuropathiában szenvedő diabetesesekben. A normális autonom funkcióval rendelkező diabetesesekben, illetve a kontroll csoportban nem állt fenn ilyen összefüggés, ennek oka az, hogy esetükben orthostaticus vérnyomásesés egyáltalán nem volt kimutatható. A paraszimpatikus autonom neuropathiában szenvedő diabeteses betegek esetében észlelt kevésbé kifejezett orthostaticus hypotonia ellentmondásos megfigyelésnek tűnhet. Ugyanakkor egy 2001-ben megjelent, normotoniás diabeteses betegek körében végzett tanulmány az autonom neuropathia egy újabb szövődményéről számolt be, nevezetesen az orthostaticus hypertoniáról, mely lehet az autonom diszfunkció korai jele, illetve a későbbi hypertonia előfutára. A szerzők szerint a jelenség hátterében egyrészt az ún.

vaszkuláris adrenerg hiperszenzitivitás állhat, másrészt elképzelhető, hogy a felállást követő túlzott mértékben csökkent vénás visszaáramlás következtében kialakult kezdeti csökkent verőtérfogatot egy túlkompenzált katekolamin kiáramlás követ (153, 154).

Az irodalmi adatokkal összhangban adatainkból is kitűnik, hogy a kardiovaszkuláris autonom neuropathia korai szakaszát elsősorban paraszimpatikus funkciózavar jellemzi a betegek meghatározó többsége esetében. Ezek alapján feltételezzük, hogy a paraszimpatikus diszfunkció következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly lehet a felelős a magasabb kiindulási szisztolés vérnyomásértékekért és az ahhoz tartozó kevésbé kifejezett orthostaticus hypotoniáért ezekben a betegekben.

VI.1.3. A kiindulási diasztolés vérnyomásérték és a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásemelkedés közötti összefüggés

A kontrollcsoportban a handgrip teszt során mért magasabb kiindulási diasztolés vérnyomásértékekhez nagyobb diasztolés vérnyomásváltozások tartoztak. Ez a kapcsolat az előbbieken már említett kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól függetlenül is fennállt. Az összefüggés a fiziológiásnak tekinthető állapotot tükrözi. Hasonló korrelációt nem találtunk a diabeteses csoport adatait elemezve, mely valószínűleg az autonóm diszfunkció fennállásával magyarázható.

VI.2. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertonia közötti összefüggés vizsgálata hipertóniás, 2-es típusú diabeteses betegek körében

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia korai előrejelzésében fontos szerepet játszó szívfrekvencia variabilitás (HRV) beszűkülését egyre inkább összefüggésbe hozzák a neuropathia rossz prognózisával (86). A diabetesesek fokozott mortalitásához emellett hozzájárul a hipertonia jelenléte is. A HRV beszűkülését ugyanakkor hipertóniában is kimutatták (98). A hipertonia, a diabetes és az autonóm diszfunkció közötti ok-okozati összefüggések magyarázatára számos elmélet született az irodalomban. Ebben a vizsgálatban arra kerestünk választ, hogy van-e összefüggés a hipertonia és a HRV beszűkülése között hipertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben, mely összekötő kapocs lehet a diabetes és a hipertonia között.

Eredményeink szerint a szisztolés átlagvérnyomás és a szisztolés hipertóniás időindex értékek szignifikáns negatív korrelációban álltak a szívfrekvencia variabilitás

teljes spektrumát tükröző TP és HRVti paraméterekkel, azaz a magasabb ABPM paraméterekhez alacsonyabb HRVti illetve TP értékek tartoztak, melyek a teljes szívfrekvencia variabilitás beszűkülését jelzik. A teljes szívfrekvencia variabilitást jellemző SDNN ugyancsak szignifikáns negatív összefüggést mutatott a szisztolés átlagvérnyomás, a szisztolés hipertóniás időindex, valamint a szisztolés hyperbariás impact értékekkel. Ezek az adatok szintén a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertonia közötti összefüggést igazolják 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben. A felsorolt ABPM paraméterek ezen kívül a szívfrekvencia variabilitás alacsony frekvenciájú (LF: a szimpatikus és a paraszimpatikus szabályozás által egyaránt befolyásolt) komponensével is szignifikáns negatív korrelációt mutattak, mely arra utal, hogy a szimpatikus és a paraszimpatikus autonóm idegrendszer egyaránt érintett.

A szisztolés és a diasztolés diurnális indexek szignifikáns pozitív összefüggésben álltak a teljes szívfrekvencia variabilitást jellemző HRVti és TP értékekkel, azaz a diurnális vérnyomásingadozás csökkenése (mely egyben a bal kamra hypertrophia kialakulásának egyik meghatározó tényezője (155) a HRV beszűkülésével van szoros kapcsolatban. Az említett ABPM paraméterek és a szívfrekvencia variabilitás alacsony frekvenciájú komponensét jellemző LF és SDNNindex értékek között fennálló szignifikáns pozitív összefüggések mellett szólnak, hogy a szimpatikus és a paraszimpatikus funkció zavarának egyaránt szerepe lehet a diurnális index beszűkülésében. A szisztolés és diasztolés diurnális indexek és a szívfrekvencia variabilitás magas frekvenciájú, döntően vagus függő komponensét jellemző HF és rMSSD közötti egyértelmű pozitív összefüggések a paraszimpatikus tónus érintettségének dominanciáját igazolják. A szisztolés diurnális index és a (a paraszimpatikus tónust jellemző) pNN50 közötti szignifikáns pozitív összefüggés is tovább erősíti azt a feltételezést, mely szerint a diurnális vérnyomásingadozás csökkenésében a paraszimpatikus autonóm funkció beszűkülésének és a következményes relatív szimpatikus túlsúlynak feltehetően meghatározó szerepe van. Tekintve, hogy a hipertonia önmagában is a szívfrekvencia variabilitás beszűküléséhez vezethet (156, 157), a vizsgált betegekben tapasztalt jelentős mértékű szívfrekvencia variabilitás csökkenést a kettős etiológia: a diabetes mellett egyidejűleg fennálló hipertonia is magyarázhatja.

Adataink tehát igazolják a HRV paraméterekkel jellemzett autonóm funkció és a hipertonia közötti összefüggést 2-es típusú diabetesben. Feltehető, hogy a diabeteses

kardiovaszkuláris autonóm neuropathia részjelenségeként kialakuló relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hipertonia kialakulásához 2-es típusú diabetesesekben.

VI.3. Az autonóm funkció és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegek körében

Az előző fejezetben részletezett, hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegek körében elvégzett vizsgálat eredményei tehát alátámasztották azt az összefüggést, mely szerint a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm diszfunkció szoros összefüggésben van a hypertóniával.

Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) vizsgálat utánkövetése során a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm diszfunkció a későbbi hipertonia megbízható előrejelzőjének bizonyult (124), egy másik vizsgálat pedig a szívfrekvencia variabilitás beszűkülését igazolta hypertóniára genetikailag hajlamos, de még normotóniás egyéneknél (125). Ezek, illetve a hypertóniás 2-es típusú cukorbeteg vizsgálat során kapott eredményeink alapján ebben a vizsgálatban arra kerestünk választ, hogy autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes, normotóniás, 2-es típusú diabeteses betegek körében mekkora a fel nem ismert hipertonia aránya, illetve van-e összefüggés az ABPM paraméterek és az autonóm neuropathia között ebben a csoportban.

VI.3.1. A korábban fel nem ismert hipertonia előfordulása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes 2-es típusú diabeteses betegek körében

Bár a vizsgált cukorbeteg anamnézisében nem szerepelt hipertonia, vagy amiatti gyógyszeres kezelés, illetve az eseti vérnyomásértékek is a normális tartományban voltak, az autonóm neuropathiában is szenvedő 2-es típusú diabetesesek esetében a 24 órás szisztolés átlagvérnyomás, a hypertóniás időindex és a hyperbariás impact értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak az autonóm neuropathia mentes betegekhez és az egészséges kontrollokhoz képest. Az autonóm neuropathiában szenvedő 2-es típusú diabetesesek több, mint felében a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás során korábban fel nem ismert hipertonia derült ki.

Ez az adat arra utal, hogy 2-es típusú diabetesesekben autonóm neuropathia esetén a korábban nem ismert hypertonia fennállásának valószínűsége lényegesen magasabb, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben. A napi orvosi gyakorlatban tehát e betegcsoportban a hypertonia gyakoriságát vélhetően alulbecsüljük. Gyakorlati klinikai szempontból autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegben indokoltnak tűnik az ABPM vizsgálat elvégzése, illetve fordítva, hypertóniás diabetesesekben javasolt az autonóm neuropathia vizsgálata.

VI.3.2. Az autonóm tesztek és az ABPM paraméterek közötti összefüggések normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben

A diabeteses csoport adatait elemezve az elsősorban a paraszimpatikus funkciót tükröző Valsalva hányados, valamint az autonóm neuropathia súlyosságát tükröző autonóm score szoros összefüggésben állt az emelkedett ABPM paraméterekkel. A döntően paraszimpatikus hatást jellemző mélylégzést kísérő csökkent szívfrekvencia variabilitás szoros kapcsolatban állt a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülésével, mely arra utal, hogy a paraszimpatikus diszfunkció és a következményes relatív szimpatikus túlsúly fontos szerepet játszik a non-dipper jelenség, és ezen keresztül a hypertonia kialakulásában.

A döntően a szimpatikus beidegzést tükröző tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások, valamint az orthostaticus hypotonia ugyancsak szoros összefüggésben álltak az emelkedett ABPM paraméterekkel, jelezve, hogy a szimpatikus és a paraszimpatikus károsodás együttesen vezetnek a szimpatovagalitás egyensúly felborulásához és ezen keresztül hypertóniához.

A hypertonia, az autonóm diszfunkció és a diabetes közötti ok-okozati összefüggések magyarázatára számos elmélet született az irodalomban. Egyik lehetőségként merül fel az, hogy a hyperglykaemia a microvasculatura károsításán keresztül vezet szimpatikus túlsúllyal jellemzett autonóm neuropathiához és ezen keresztül hypertóniához (158-160). Ugyanakkor több vizsgálat eredménye szerint az autonóm diszfunkció nem a vércukorszinttel, hanem az inzulinszinttel volt egyértelmű összefüggésben (161, 162). Ezek alapján kézenfekvőnek tűnik az a megállapítás, hogy a diabeteses neuropathia a korábbiakban gondoltaktól eltérően már a hyperglykaemia kialakulása előtt, az inzulinrezisztencia stádiumában is jelen van. Ezt támasztják alá saját korábbi vizsgálataink eredményei is, ahol a vizsgálatban résztvevő normotóniás,

csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegek kétharmadánál igazolódott autonóm diszfunkció jelenléte a Ewing féle reflexesztek alapján (132).

Az inzulin rezisztencia és az autonóm diszfunkció közötti összefüggés időbeli vonásait illetően sincs egységes álláspont az irodalomban (80, 163). Az egyik hipotézis szerint az elsődlegesen jelen levő dominálónan paraszimpatikus károsodás következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly fokozott katekolamin kiáramláshoz vezet, mely a béta adrenerg receptorok down-regulációján, a keringő szabad zsírsavak koncentrációjának emelésén és az anyagcsere anabolikus irányba történő eltolásán keresztül vezet inzulinrezisztenciához és hypertoniához (163). Más vizsgálatok is a szimpatikus idegrendszeri aktivitás fokozódását tartják az inzulinrezisztencia és a hypertonia elsődleges, közös okának (164-166). Az autonóm idegrendszeri károsodás elsődleges szerepe mellett szólnak azok a közelmúltbeli nagy epidemiológiai vizsgálatok is, amelyek az autonóm funkciózavart a később kialakuló hypertonia (124) és 2-es típusú cukorbetegség (79, 80) kialakulása szempontjából egyaránt megbízható előrejelzőjének találták.

Egy másik lehetőség szerint az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinzulinaemia az elsődleges eltérések, melyek a következő módon vezethetnek hypertoniához: a hyperinzulinaemia gátolja azokat a hypothalamicus neuronokat, melyek fő feladata az agytörzsben található szimpatikus központ krónikusan aktív neuronjainak gátlása. A gátlás elmaradásának következtében nő a központból kiáramló szimpatikus aktivitás, mely végső soron hypertoniához vezet (167).

Egy harmadik hipotézis a hypertoniát jelöli meg elsődleges károsodásként, mely a szimpatikus túlsúlyon keresztül vezet inzulinrezisztenciához. Ezt a hipotézist ugyan egy kísérlet igazolta (168), de a későbbi vizsgálatok eredményei nem támasztották alá (169, 170). Korábbi munkáink és a jelen vizsgálati eredmények alapján ez utóbbi feltételezés tűnik a legvalószínűtlenebbnek. Ezekbe a vizsgálatokba, amelyekben az autonóm diszfunkció és az emelkedett vérnyomásértékek közötti összefüggéseket igazoltuk csökkent glukóztoleranciában, 1-es, valamint 2-es típusú diabetesben, csak olyan betegeket vontunk be, akiknek az anamnézisében nem szerepelt hypertonia és az eseti vérnyomásértékeik is a normál tartományban voltak (132, 133).

Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm neuropathia részjelenségeként kialakuló dominálónan paraszimpatikus károsodás következtében létrejövő relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hypertonia kialakulásához a vizsgált betegcsoportokban. A diabeteses autonóm neuropathia

progressziója során gyakran a szimpatikus károsodás is számottevővé válik. Jelen vizsgálatnak egyik korlátja az, hogy keresztmetszeti vizsgálatról lévén szó, prospektív adatok nem állnak rendelkezésünkre, illetve az, hogy a szimpatikus aktivitást közvetlenül (pl. szérum katekolamin szint) nem mértük. A szimpatikus károsodás megjelenése valószínűleg tovább rontja a szimpatovagális egyensúlyt, így a paraszimpatikus és a szimpatikus károsodás végső soron együttesen vezethetnek a hipertonia kialakulásához.

VII. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A mélylégzést kísérő szívfrekvencia változások és a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások esetében figyelembe kell venni a vizsgált személy életkorát, a másik három teszt esetében az életkor érdemben nem befolyásolja az eredményt.

2. Adataink arra utalnak, hogy az orthostaticus hypotonia vizsgálata során a szisztolés vérnyomásesés mértéke nem független a kiindulási szisztolés vérnyomásértékektől. Dominálónan paraszimpatikus autonom neuropathia fennállása esetén a magasabb kiindulási vérnyomásértékek a szisztolés vérnyomás állást követő kisebb mértékű csökkenésével jártak együtt. E megfigyelés valószínű magyarázata e betegekben a dominálónan paraszimpatikus autonom neuropathia fennállásával összefüggő relatív szimpatikus túlsúly lehet. Gyakorlati klinikai szempontból fontos, hogy e betegekben a szimpatikus károsodás prevalenciáját alábecsülhetjük. Az autonom neuropathia diagnosztikájában az orthostaticus hypotonia mérése – mely egyébként a legegyszerűbb és a legolcsóbb vizsgálómódszer- önmagában alkalmazott egyetlen tesztként nem javasolt.

3. Egészséges egyéneknél a tartós kézizomfeszítés során mért magasabb kiindulási diasztolés vérnyomásértékekhez nagyobb diasztolés vérnyomásemelkedések tartoztak. Az összefüggés a fiziológiásnak tekinthető állapotot tükrözi. Hasonló korrelációt nem találtunk a diabeteses csoport adatait elemezve, mely valószínűleg az autonom diszfunkció fennállásával magyarázható. Úgy tűnik tehát, hogy e teszt eredményei a kiindulási vérnyomásértékektől függetlenek.

4. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertónia között szoros összefüggés áll fenn 2-es típusú diabetesben. A vegetatív idegrendszeri szabályozás egyensúlyának felborulása, a domináló paraszimpatikus autonom neuropathia következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hipertónia kialakulásához ebben a betegcsoportban.

5. Normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben, akiknek kórelőzményében nem szerepelt hypertonia és az eseti vérnyomásértékeik is normálisak voltak, kimutatható az autonom tesztek és az emelkedett ABPM paraméterek közötti szoros összefüggés. Adataink arra utalnak, hogy a dominálónan paraszimpatikus károsodás következtében létrejövő relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hypertonia kialakulásához ebben a betegcsoportban is.

6. Normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegeket vizsgálva az ABPM során újonnan felismert hypertonia előfordulása autonom neuropathia fennállása esetén körülbelül kétszerese a normális autonom funkcióval rendelkező betegek körében észlelt gyakoriságnak. Autonom neuropathia fennállása esetén 2-es típusú diabeteses betegekben indokolt az ABPM vizsgálat elvégzése a fel nem ismert hypertoniás betegek kiszűrése céljából és fordítva, hypertoniás 2-es típusú cukorbetegben indokoltnak tűnik az autonom funkció vizsgálata

VIII. ÖSSZEFOGLALÁS

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a diabetes egyik rossz prognózisú szövődménye, ezért a korai diagnózis alapvető fontossággal bír. Ennek érdekében elengedhetetlen az öt kardiovaszkuláris reflexteszt helyes értékelése. Százhuszonöt diabeteses betegen és száztizenkettő egészséges kontroll személyen végeztük el az öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet. Eredményeink szerint a mélylégzésteszt esetében érdemes figyelembe venni a beteg életkorát, mellyel elkerülhetjük a paraszimpatikus diszfunkció prevalenciájának túlbecslését. A szimpatikus funkciókat tükröző orthostaticus hypotonia mértékét adataink alapján befolyásolhatja a kiindulási vérnyomásértékek nagysága, valamint a már meglévő paraszimpatikus károsodás jelenléte, melyek következtében a szimpatikus károsodás prevalenciáját alulbecsülhetjük. Ennek alapján semmiképpen sem javasolt az orthostaticus hypotonia egyedüli tesztként történő alkalmazása a neuropathia diagnosztikájában.

A diabeteses neuropathia rossz prognózisának oka máig tisztázatlan, de feltételezhető a hypertonia kóroki szerepe is. A hypertonia és az autonóm neuropathia külön-külön is emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal és halálozással járnak. Mindkét elváltozás gyakran fordul elő diabetesesek körében, de a kettő közötti kapcsolat pontos természete továbbra sem teljesen tisztázott. Keresztmetszeti vizsgálataink során új adatként igazoltuk a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia közötti összefüggést hypertóniával szövődött 2-es típusú diabetesben, illetve igazoltuk, hogy a kardiovaszkuláris reflextesztekkel jellemzett autonóm funkció és az emelkedett vérnyomásértékek közötti összefüggés már normalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses betegek körében is kimutatható. Az utóbbi betegcsoportban autonóm neuropathia fennállása esetén az ABPM során újonnan felismert hypertonia gyakorisága kétszerese volt a normális autonóm funkcióval rendelkező betegekben észlelt gyakorisághoz képest.

Eredményeink alátámasztják azt a feltételezést, hogy a vegetatív idegrendszeri szabályozás egyensúlyának felbomlása következtében létrejövő relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hypertonia kialakulásához 2-es típusú cukorbetegségben. Eredményeink arra is rámutattak, hogy kizárólag eseti vérnyomásértékekre hagyatkozva a hypertonia gyakran nem kerül felismerésre, ezért autonóm neuropathiában szenvedő betegek körében célszerű elvégezni a 24 órás vérnyomásmonitorozást a hypertonia korai kiszűrése és kezelése céljából, illetve fordítva, hypertóniás betegekben célszerű felmérni az autonóm funkciókat az ismert eszközökkel.

SUMMARY

The early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy is very important, since it is a serious complication of diabetes. Therefore, the correct evaluation of the five standard cardiovascular reflex tests is of pivotal importance. One hundred and twenty-five diabetic patients and one hundred and twelve healthy control subjects underwent the five standard cardiovascular reflex tests. According to our data, heart rate changes to deep breathing are affected by the patient's age, therefore it has to be taken into consideration at the evaluation of the results in order to avoid overestimating the prevalence of parasympathetic autonomic dysfunction. Orthostatic hypotension, a sign of sympathetic dysfunction, can be affected either by the initial systolic blood pressure values or the presence of parasympathetic autonomic neuropathy (through sympathetic dominance). Therefore using the measurement of orthostatic hypotension as a single test is not recommended for the diagnosis of autonomic neuropathy.

Both hypertension and autonomic neuropathy are associated with an increased risk of cardiovascular disease and death. Both are also common occurrences in subjects with diabetes, but the nature of any relationship between the two is far from clear. In our cross-sectional studies we have found that diminished heart rate variability was associated with hypertension in Type 2 diabetic patients with hypertension and the association between autonomic dysfunction (based on the five standard cardiovascular reflex tests) and elevated blood pressure values is present even in normoalbuminuric Type 2 diabetic patients without prior history of hypertension. In this latter group, the prevalence of unrecognized hypertension was twice as many in patients with autonomic neuropathy compared to those with normal autonomic function.

Our results support the hypothesis that relative sympathetic overactivity (due to the loss of parasympathetic counter-regulation) plays an important role in the pathogenesis of hypertension in Type 2 diabetes. Our results indicate that by relying simply on clinic blood pressures, hypertension is frequently unrecognized and therefore untreated. Subjects with autonomic neuropathy should therefore be screened aggressively for hypertension including with 24-hour blood pressure monitoring, if necessary and vice versa, hypertensive patients should be screened for autonomic neuropathy as well.

IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Dr Szathmári Miklós, Dr. Farsang Csaba valamint Dr. de Châtel Rudolf Professzor uraknak, hogy a klinika igazgatóiként a tudományos munkámhoz szükséges háttérrel mindvégig biztosították.

Mély hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kempler Péter Professzor Úrnak, hogy az általa vezetett kutatócsoportban már egyetemi hallgatóként megkezdhettem tudományos munkám, s aki folyamatosan kitartásra biztatott. A kutatással kapcsolatos eredeti ötletei mindvégig formálták tudományos szemléletem, az eredmények publikálásához adott gyakorlati útmutatásai nélkülözhetetlenek voltak.

Hálásan köszönöm Vargha Péter tudományos munkatársnak az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott folyamatos, pótolhatatlan segítségét, valamint Solomon Tesfayenak és Rajiv Gandhinak a munkámhoz adott gyakorlati útmutatásaikat, az Ő közreműködésük nélkül az eredmények publikálása és az értekezés megírása lehetetlen lett volna..

Külön köszönetemet fejezem ki közvetlen munkatársaimnak, dr Keresztes Katalinnak, dr. Putz Zsuzsannának, dr Tóth Nelinek, dr. Hermányi Zsoltnak valamint Tündik Andrásnak és Németh Nórának. A kiindulási vérnyomásértékekkel kapcsolatos vizsgálatainkat részben a MÁV kórház I. sz. belgyógyászatával együttműködve végeztük, amiért dr. Kertész Tamás főorvos úrnak tartozom köszönettel.

A neuropathia vizsgálatok elvégzésében Vargáné Zollner Ildikó és Gulyásné Gáspár Erika volt segítségemre, munkájukat nagyon köszönöm.

A legnagyobb hálával és köszönettel Férjemnek, Szüleimnek és Testvéremnek tartozom, akiknek folyamatos biztatására és támogatására mindvégig nagy szükségem volt, csakúgy mint Gyermekeim jelenlétére, akik életem legnagyobb és legfontosabb „eredményei”.

XI. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G. A neuropathiák etiológiája In: Kempler P (szerk). Neuropathiák Springer, Budapest, 2002: 43-53
2. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267
3. Karasu C, Dewhurst M, Stevens EI, Tomlinson DR: Effects of anti-oxidant treatment on sciatic nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats: comparison with essential fatty acids. *Diabetologia*. 1995; 38: 129-1341
4. Udvardy M: Diabetes és haemostasis. *Diabetol Hung*. 1995: 3:5-10
5. Greene DA, Stevens MJ: Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Hotta N, Greene DA, Ward DJ, Sima AAF, Bouton AJM (szerk): *Diabetic neuropathy: New concepts and insights*, Elsevier Science B.V. 1995: 37-41
6. Kempler P, Winkler G: A diabeteses neuropathia pathogenezise, klinikuma, diagnosztikája és terápiája. *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 373-386
7. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992; 6:49–57
8. Ziegler D: Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diab. Nutr. Metab*. 1994; 7: 342-348
9. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981; I: 183-185.
10. Jermendy Gy, Dávidovits Z, Khoór S: Fájdalommal nem kísért kóros ST-szakasz depresszió és autonom neuropathia összefüggésének vizsgálata cukorbetegségben. *Orv Hetil* 1993; 134: 65-69
11. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.

12. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ: Association between silent coronary artery disease, diabetes, and autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15:288–292
13. Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaluoto MK, Niemela M, Takkunen JT: Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 58:592–597
14. Kempler P, Váradi A, Szalay F: Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet (letter)* 1992; 340: 318
15. Kempler P, Szalay F, Váradi A, Keresztes K, Kádár É, Táncoş E, Petrik J. Prolongation of the QTc-interval reflects the severity of autonomic neuropathy in primary biliary cirrhosis and in other non-alcoholic liver diseases. *Z Gastroenterol (Suppl 2)* 1993; 31: 96-98
16. Keresztes K, Tamás Gy, Hermányi Zs, Kádár É, Tamási L, Marton A, Kempler P. Autonomic neuropathy and QT interval prolongation in insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) and alcohol-related cirrhosis: possible predictors of survival? *Med Sci Monit* 1998; 4: 64-67
17. Hill JA, Friedman PL: Measurement of QT interval and QT dispersion. *Lancet* 1997; 349: 894-895
18. Page MM, Watkins PJ: Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16
19. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI: Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischaemic heart disease. *J. Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208-214
20. Radice M, Rocca A, Bedon E, Musacchio N, Morabito A, Segalini G: Abnormal response to exercise in middle-aged NIDDM patients with and without autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1996; 13: 259-265
21. Jermendy Gy: Sympathovagal balance and cardiovascular diseases in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diab Nutr Metab* 1995; 8: 123-124

22. Watkins PJ. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 2-11.
23. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, Lee YS, Weih MJ, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 268-273.
24. Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CDA. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1793-1798.
25. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58:131-138.
26. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-1901.
27. Lee Kh, Jang H, Kim Y, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, Lee MG, Lee SH, Kim B: Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1458-1461.
28. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383.
29. Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 300-315.
30. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-901
31. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ: The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79:495-502

32. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert G, Gries FA: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10:820–824
33. Palatini P, Julius S: Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3-17
34. Gilman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-1154
35. Singh N: Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7: 117-129.
36. Beer PA, Glagor S, Zarius CK: Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-182
37. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G: Heart rate dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14: 897-902
38. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grumberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 813-819.
39. Löwel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E: Herzinfarkt und Diabetes. Ergebnisse der Augsburger Herzinfarkt-follos-up Studie 1985 bis 1990. *Diab Stoffw.* 1996; 5: 19-23
40. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, Marantz PR, Wassertheil-Smoller S. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 246-252.
41. Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabetic Med* 1995; 12: 192-200.
42. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): 67-76.

43. Marton A, Kempler P, Barna I, Keresztes K, Kádár É, Hermányi Zs, Fazakas Á, Vargha P, de Chatel R. Impaired blood pressure response to standing is associated with diminished diurnal blood pressure indices in IDDM. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 1): A572.
44. Jermendy Gy, Dávidovits Z, Khoór S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1231-1232.
45. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischaemia. *Diabetes Care* 2001; 24:339-343.
46. Jalal S, Alai MS, Khan KA, Jan VM, Rather HA, Iqbal K, Trambo NA, Lone NA, Dar MA, Hayat A, Abbas SM. Silent myocardial ischaemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 767-769.
47. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1745-1747.
48. Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A, Nitenberg A, Metz D, Pariès J, Talvard O, Leutenegger M, Attali JR. Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diab Metab* 1997; 23: 409-416.
49. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961.
50. Acharya DU, Shekhar C, Aggarwal A, Anand IS. Lack of pain during myocardial infarction in diabetics - is autonomic dysfunction responsible. *Am J Cardiol* 1991; 68: 793-796.

51. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Suppl.1.): 177-191.
52. Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiaardini R. Transient sympathovagal imbalance triggers “ischemic” sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 847-852.
53. Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF, Stout RW. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 219-223.
54. Bikkina M, Alpert MA, Mukerji R, Mulekar M, Cheng B-Y, Mukerji V. Diminished short-term heart rate variability predicts inducible ventricular tachycardia. *Chest* 1998; 113: 312-316.
55. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction: The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care*; 1998; 21: 69-75.
56. Whang W, Bigger JT Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92: 247-251.
57. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fennech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615-1618.
58. Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 32-38.
59. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HBW, Hilsted J. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 2002; 51: 3306-3310.

60. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grumberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 813-819.
61. Jermendy Gy, Tóth L, Vörös P, Koltay MZ, Pogátsa G: Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length- a follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol (Bruxelles)* 1991; 46: 189-200
62. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 199-205.
63. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC, Eurodiab IDDM Complications Study Group. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 68-75.
64. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type1 diabetic patients: a 5-year cohortprospective study: Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000; 23: 1381-1383.
65. Sawicki PT, Dähne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77-81.
66. Cardoso C, Salles G, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus – results of a long-term follow-up prospective study. *J Diab Comp* 2003; 17: 169-178.
67. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2000; 23: 241-247.
68. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-1428.

69. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
70. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, Morris AD, Struthers AD. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* 2005; 91: 44-50.
71. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17:195–212
72. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi ZS, Tamás GY, Ward JD, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 900-909
73. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G: Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 34 (Suppl. 3):169–179
74. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21:72–80
75. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller RH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Arch Intern Med* 1990; 150:1218-1222.
76. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD and the EURODIAB IDDM StudyGroup. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384.

77. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164-171.
78. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Circulation* 2000; 102: 1239-1244.
79. Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes. The CARDIA study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3035-3041.
80. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003; 107: 2190-2195.
81. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 84-90.
82. Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozlov M, Palombo C, Emdin M. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003; 21: 445-451.
83. Gambardella S, Frontoni S, Spallone V, Maiello MR, Civetta E, Lanza G, Menzinger G. Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Hypertens* 1993; 6: 97-102.
84. Sturrock NDC, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Nondipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 360-364.

85. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901-906.
86. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 120-127.
87. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48:185-190.
88. Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-1181.
89. Barron SA, Rogovski Z, Kanter Y, Hemli Y. Parasympathetic autonomic neuropathy in diabetes mellitus: the heart is denervated more often than the pupil. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 467-469.
90. Kautzner J, Camm AJ: Clinical relevance of heart rate variability. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 162-168
91. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C, Lesch M: Reinnervation of the transplanted human heart evidenced from heart rate variability studies *Am J Cardiol.* 1996; 77: 180-183.
92. Casolo GC, Balli E, Fazi A, Gori C, Freni A, Gensini G: Twentyfour-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J cardiol* 1991; 67: 1154-1158
93. Stein KM, Bores JS, Hochreites C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, Kligfield P: Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 88: 127-135
94. Marangoni S, Scalvini S, Mai R, Quadri A, Levi GF: Heart rate variability assessment in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Noninvas Cardiol* 1993; 7: 210-214.

95. Jung J, Heisel A, Tscholl D, Butz B, Fries R, Schafers HJ, Schieff H: Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol* 1997; 20: 341-344
96. Freed LA, Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, Supino P, Deveraux RB, Roman MJ, Kligfield P: Relation of ultra low frequency heart rate variability to the clinical course of chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1482-1487
97. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrel TG, Haywood GA, McKenna WJ: Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88: 1682-1690
98. Langewitz W, Ruddel H, Schachinger H: Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127: 122-128
99. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, Yamada A, Ohte N, Kawahara H: Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1480-1488
100. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR: Increase in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 201-206
101. Lacquaniti LG, Irone M, Barbacini S, Merlo F, Demo P, Pellgrin C, Dan M: Heart rate variability and severe brain damage: Preliminary data. *Int J Clin Monit Comput* 1993; 10: 181-185
102. Batin PD, Nolan J. Assessment of autonomic function: reflex testing or variability analysis? *J Amb Monitoring* 1996; 9: 255-273.
103. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 208-216.

104. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
105. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
106. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ, on behalf of GISSI-2 Investigators: Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996, 94: 432-436
107. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-883.
108. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-2855.
109. Casolo GC, Stroder P, Sulla A, Chelucci A, Freni A, Zeraushek M. Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 360-367.
110. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475-482.
111. Fenyvesi T. A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata és klinikai jelentősége. *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 424-430.

112. Bellavere F, Cacciatori V, Moghetti P, Gemma ML, Delleria A, Tosi F, Negri C, Thomaseth K, Mugge M. Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis. *Diabet Med* 1996; 13: 709-714.
113. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men – the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 899-908.
114. Julius S: Abnormalities of an autonomic nervous control in human hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8 (Suppl 1): 11-20
115. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D: Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32:293-297
116. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G: Hypertension, blood pressure and heart rate variability. *Hypertension* 2003; 42: 1106
117. Boutouyrie P: Sympathetic activation decreases medium-size arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994; 267: H1368-H1376
118. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G: Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14: 897-901
119. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 45-55.
120. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC Study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1147-1156.
121. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293-297.

122. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens* 2001; 19: 389-397.
- 123.. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; 106:2673-2679.
124. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003; 42: 1106-1111
125. Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, Toledo E, Akselrod S. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1697-1704.
126. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 578-584.
127. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2001; 15:239-246.
128. Duvnjak L, VuckoviÄ S, Pepeonik Z, Metelko Z. Relationship between autonomic neuropathy, 24-hr blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric and normotensive type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16:102-108.
129. Poulsen PL. Blood pressure and cardiac autonomic function in relation to risk factors and treatment perspectives in Type 1 diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 222-242.
130. Amann K, Veelken R. Mechanisms and consequences of sympathetic hyperactivity in renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 60 Suppl 1: S81-92.
131. Brotman DJ, Girod JP, Thomas S. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 260-264.

132. Keresztes K, Tamás Gy, Barna I, Hermányi Zs, Vargha P, Istenes I, Kempler P: Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl 1): S83
133. Kempler P, Barna I, Marton A, Kádár É, Keresztes K, Hermányi Zs, Fazekas Á, Vargha P, De Chatel R: Autonomic neuropathy and hypertension in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 1): A565
134. Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes *Br Med J* 1973; 4: 584-586
135. American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 592-596
136. Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:7491-498
137. Ziegler D, Mayer P, Mühlen H, Gries FA: The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabete mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 822-829
138. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY Genuth SM; Lachin JM; Orchard TJ; Raskin P; Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653
139. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta analysis. *Diabetic Med* 2004; 21: 114-121
140. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, DEKAN study munkacsoport, Reichel G: Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369-373

141. Kempler P. Diabetezes autonóm neuropathia oki és tüneti terápiai lehetőségei. *Diabetol Hung* 1996; 4 (Suppl 2): 11-113.
142. Jermendy Gy, Kempler P, Kerényi Zs, Keresztes K, Tamás Gy, Tislér A: Az autonóm neuropathia klinikai képe, diagnosztikája és terápiaja. In: Kempler P (szerk). *Neuropathiák*. Springer, Budapest, 1996: 73-118
143. O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJM: The prevalence of autonomic neuropathy in insulindependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med*. 1986; 61:957-967
144. Wieling W, Van Brederode JFM, De Rijk LG, Borst C, Dunning AJ: Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy, *Diabetologia* 1982; 22:163-166
145. Clark CV, Mapstone R: Age-adjusted normal tolerance limits for cardiovascular autonomic function assessment in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15:221-229
146. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DER: Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12:399-408
147. Ewing DJ. Autonomic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Chronic complications of diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994; p:124-136.
148. Bellavere F: Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases. In: Malik M, Camm AJ (eds). *Heart rate variability*. Futura Publishing, Co., Inc., Armonk, New York, 1995; pp. 507-516.
- 149.. Howorka K, Pumpřla J, Schabmann A. Optimal parameters for short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 69: 164-172.
150. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998; 21: 719-724

151. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991, 84:1482-2492
152. Alföldi S: Az ABPM mérési eredményeinek analízise. In: Farsang Cs, Alföldi S (szerk), *Ambuláns vérnyomásmonitorozás és gyakorlati alkalmazása*, Medintel Könyvkiadó, 1995: 64-68
153. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1783-1786
154. Benowitz NL, Zevin S, Carlsen S, Wright J, Schambelan M, Cheitlin M: Orthostatic hypertension due to vascular adrenergic hypersensitivity. *Hypertension* 1996; 28:42–46
155. Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozákov M, Palombo C, Emdin M. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003; 21: 445-451.
156. Kékes E: A szívfrekvencia variabilitás dipper és nem dipper típusú essentialis hypertóniában. *Hypertonia és Nephrológia* 2001; 5: 85-90
157. Chakko S, Mulintapang RF, Huikuri HV **et al**: Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease *Am Heart J* 1993; 126: 1354-1372
158. Lupien JR, Hirshman MF, Horton ES: Effects of norepinephrine infusion on in vivo insulin sensitivity and responsiveness. *Am J Physiol* 1990; 259: E210–E215
159. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji, H, Lloyd-Jones DM, Levy D: Association of hyperglycaemia with reduced heart rate variability (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 309-312
160. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E., Hoogwerf B: Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002; 51: 803-807

161. 123. Liao D, Cai J, Brancati FL, et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus: the ARIC study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 30: 211–221.
162. Watkins L, Surwit R, Grossman P, et al. Is there a glycemic threshold for impaired autonomic control? *Diabetes Care.* 2000; 23: 826–830
163. 125. Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F: Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(6): 441-449
164. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinaemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10: 77-83.
165. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-893.
166. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
167. Landsberg L: Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19: 523–528
168. Werther GA, Joffe S, Artal R, Sperling MA: Physiological insulin action is opposed by β -adrenergic mechanisms in dogs. *Am J Physiol* 1988; 255: E33–E40
169. Frontoni S, Ohman L, Haywood JR, DeFronzo RA, Rossetti L: In vivo insulin action in genetic models of hypertension. *Am J Physiol* 1992; 262 (Endocrinol Metab 25):1992E191–E196,
170. Lupien JR, Hirshman MF, Horton ES: Effects of norepinephrine infusion on in vivo insulin sensitivity and responsiveness. *Am J Physiol* 1990; 259: E210–E215

XI. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

XI. 1. Az értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó saját közlemények

1. **Istenes I**, Keresztes K, Hermányi Zs, Gyarmati G, Vargha P, Kempler P. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése és a hypertonia összefüggése 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10: 15-22.

2. Keresztes K, Tislér A, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P: Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normalbuminuriás, 2-es típusú diabeteszes betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2004; 8: 193-199

3. **Istenes I**, Keresztes K, Tündik A, Hermányi Zs, Putz Zs, Vargha P, Kertész T, Emery C, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: are initial (supine) values of importance? *Diabet Med* 2007; 24 (3): 325-327 **IF: 2,970**

4. **Istenes I**, Keresztes K, Tündik A, Hermányi Zs, Putz Zs, Vargha P, Kertész T, Emery C, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. A cardiovascularis reflexesztek értékelése a neuropathia diagnosztikájában: van-e összefüggés a kiindulási vérnyomásértékek és a vérnyomásváltozások között? *Hypertonia és Nephrológia* 2007; 11: 132-36

5. **Istenes I**, Keresztes K, Hermányi Zs, Putz Zs, Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P: Relationship between autonomic neuropathy and hypertension- are we underestimating the problem? *Diabet Med* 2008; 25: 863-866 **IF:2.970**

XI. 2. Az értekezés témájához közvetve kapcsolódó saját közlemények

1. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm dysfunctio és a hypertonia összefüggése csökkent glükóztoleranciában. *Hypertonia és Nephrológia* 2001; 5: 231-236.
2. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Barna I, Kempler P. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Jul; 26 (7): 2213-2214 **IF:7,5**
3. Keresztes K, **Istenes I**, Folhoffer A, Lakatos PL, Horváth A, Csák T, Vargha P, Kempler P, Szalay F. Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (20): 3039-3043 **IF:3,318**
4. Keresztes K, Folhoffer A, Lakatos PL, **Istenes I**, Horváth A, Csák T, Vargha P, Kempler P, Szalay F. Az autonóm és szenzoros neuropathia gyakorisága és rizikófaktorai primer biliáris cirrhosisban. *Magyar Belorv Arch* 2005. 58: 103-112
5. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és szenzoros neuropathia előfordulása és rizikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2006; 14: 321-329.
6. Sallai L, Lakatos P, Tímár C, Putz Zs, **Istenes I**, Speer G, Demeter J, Kempler P. Típusos diabeteses talpi fekély egy cukorbetegségben nem szenvedő betegben: a kardiovaszkuláris rizikótényezők és az esszenciális thrombocythaemia szerepe – esettanulmány. *Magyar Belorvosi Archivum* 2007; 62:165-170
7. Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, **Istenes I**, Keresztes K, Jermendy Gy, Kempler P. A distalis típusú, szenzoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2008; 16. 157-164
8. Putz Zs, Tabák Á, Tóth N, **Istenes I**, Németh N, Gandhi R, Hermányi Zs, Keresztes K, Jermendy Gy, Tesfaye S, Kempler P: Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32:181–183

IF:7,851

XI. 3. Idézhető előadáskivonatok

1. Hermányi Zs, Keresztes K, Gyarmati G, **Istenes I**, Buzási K, Kempler P. A sensoros funkció kvantitatív mérésének lehetőségei: a Neurometer és a CASE IV összehasonlító vizsgálata 2-es típusú diabetes mellitusban. Magyar Diabetes Társaság XV. Kongresszusa, Április 13-16, Tihany, Diabetol Hung 2000; 8 (Suppl 1): 29.
2. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, **Istenes I**, Buzási K, Garamvölgyi Zs, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a hypertonia összefüggése csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben. Magyar Diabetes Társaság XV. Kongresszusa, Április 13-16, Tihany, Diabetol Hung 2000; 8 (Suppl 1):43.
3. Hermányi Zs, Keresztes K, Gyarmati G, **Istenes I**, Buzási K, Kempler P. Quantitative sensory testing in the diagnosis of diabetic neuropathy: comparative assessment of Computer Aided Sensory Evaluator (CASE IV) and Neurometer Current Perception Threshold (CPT) in patients with Type 2 diabetes mellitus. 35th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 13-16 May, Zandvoort, The Netherlands, 2000: abstr 36.
4. Kempler P, Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Kádár É, Buzási K. Autonomic neuropathy and QT-interval prolongation in nonalcoholic diabetics, nondiabetic alcoholics and in alcoholic diabetic patients. 35th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 13-16 May, Zandvoort, The Netherlands, 2000: abstr 42.
5. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P, Buzási K, Kempler P. Hypertension and autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance: there is a relationship. 5th Scientific Meeting of the HID (Hypertension in Diabetes) EASD Study Group, May 18-20, Maffliers, France, 2000: abstr 24.
6. Keresztes K, Szalay F, **Istenes I**, Buzási K, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy and 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with primary biliary cirrhosis: is there a relationship? 42. Jahrestreffen der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie, 6-10 Juni, Balatonaliga, Ungarn, Z Gastroenterol 2000; 38: 410.

IF: 0.887

7. Kempler P, Kádár É, **Istenes I**, Marton , Scharek P, Hermányi Zs, Keresztes K, Hermányi I. QT-interval prolongation reflects the severity of autonomic neuropathy in nonalcoholic diabetics, nondiabetic alcoholics and alcoholic diabetics. NEURODIAB and Diabetic Foot Study Group of the EASD, Joint Meeting, 14-17 September, Fiuggi, Italy, 2000: abstr 177.

8. Kempler P, Keresztes K, **Istenes I**, Kádár É, Buzási K, Hermányi Zs. Autonomic neuropathy and QT-interval prolongation in nonalcoholic diabetics, nondiabetic alcoholics and in alcoholic diabetic patients. 17th International Diabetes Federation Congress, 5-10 November, Mexico City, Mexico, Diab Res Clin Pr 2000; 50 (Suppl 1): S269-270.

I.F: 0.982

9. Keresztes K, Tamás Gy, Barna I, Hermányi Zs, Vargha P, **Istenes I**, Kempler P. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. 17th International Diabetes Federation Congress, 5-10 November, Mexico City, Mexico, Diab Res Clin Pr 2000; 50 (Suppl 1): S83.

IF: 0.982

10. Hermányi Zs, Keresztes K, Gyarmati G, **Istenes I**, Buzási K, Kempler P. A Neurometer és a CASE IV összehasonlító vizsgálata. Magyar Belgyógyász Társaság XXXVIII. Nagygyűlése, November 16-18, Budapest. Magy Belorv Arch 2000; 53 (Suppl 3): 86.

11. Keresztes K, Szalay F, **Istenes I**, Lakatos PL, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése primer biliaris cirrhosisban. A Magyar Belgyógyász Társaság XXXVIII. Nagygyűlése, November 16-18, Budapest. Magy Belorv Arch 2000; 53 (Suppl 3): 102.

12. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. A hypertonia és az autonóm neuropathia összefüggése csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben. Magyar Belgyógyász Társaság XXXVIII. Nagygyűlése, November 16-18, Budapest. Magy Belorv Arch 2000; 53 (Suppl 3): 102.

13. Keresztes K, Kempler P, Lakatos PL, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Szalay F. Relationship between autonomic neuropathy and 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with primary biliary cirrhosis. 8th United European Gastroenterology Week, 25-30 November, Brussels, Belgium. Gut 2000; 47 (Suppl III): A165.

IF: 5.386

14. Hermányi Zs, Gyarmati G, Keresztes K, **Istenes I**, Kempler P. A kiindulási vérnyomásértékek és a cardiovascularis reflexesztek során észlelt vérnyomásváltozások összefüggéseinek vizsgálata. Fiatal Diabetológusok V. Országos Találkozója és Továbbképzése, Március 29 - Április 1, Budapest, Diabetologia Hungarica 2001; 9 (Suppl 1): 26.

15. Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése és a hypertonia összefüggése 2-es típusú diabetes mellitusban. Fiatal Diabetológusok V. Országos Találkozója és Továbbképzése, Március 29 - Április 1, Budapest, Diabetologia Hungarica 2001; 9 (Suppl 1): 27.

16. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Blizkó B, Kádár É, Kempler P. Relationship between depressed heart rate variability and hypertension in patients with type-2 diabetes mellitus. 6th Scientific Meeting of the Hypertension in Diabetes EASD Study Group, 26-28 April, Edinburgh, UK, 2001; Final Programme: 25.

17. Hermányi Zs, Keresztes K, Gyarmati G, **Istenes I**, Kádár É, Kempler P. Blood pressure (BP) tests in the diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy - are BP changes during sustained handgrip and standing up related to initial BP? 6th Scientific meeting of the Hypertension in Diabetes EASD Study Group, 26-28 April, Edinburgh, UK, 2001; Final Programme: 26.

18. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a hypertonia összefüggése csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága Kongresszusa, Május 9-12, Balatonfüred, Cardiologia Hungarica 2001; 30 (Suppl 2): 95.

19. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kádár É, Kempler P. Depressed heart rate variability and hypertension in patients with Type-2 diabetes mellitus: There is a relationship 36th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 19-22 May, Göteborg, Sweden, 2001; abstr 57.

20. Keresztes K, Kempler P, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Szalay F. Depressed Heart rate variability in patients with primary biliary cirrhosis. 43. Jahrestreffen der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie, 6-9 Juni, Balatonaliga, Ungarn, Z Gastroenterol 2001; 39: 399.

I.F: 0.887

21. Kempler P, Kádár É, **Istenes I**, Hermányi Zs, Keresztes K. Autonomic neuropathy and QT-interval prolongation in nonalcoholic diabetics, nondiabetic alcoholics and in alcoholic diabetic patients. 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 9-13 Sept, Glasgow, UK, Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A293.

IF: 5. 721

22. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Blizskó B, Hermányi Zs, Kempler P. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia összefüggése 2-es típusú cukorbetegben. Magyar Hypertonia Társaság IX. Kongresszusa és XI. ABPM Szimpózium, december 6-8, Budapest, Hypertonia és Nephrológia 2001;5:183.

23. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic and sensory nerve dysfunction in newly diagnosed type-1 diabetes mellitus: relation to smoking. The 37th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group. 23-26 March, Oxford, United Kingdom, 2002: abstr. 32.

24. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic and sensory nerve dysfunction in newly diagnosed type-1 diabetes mellitus: relation to blood pressure, 7th Scientific Meeting of EASD Hypertension in Diabetes Study Group, 26-27 April, Pisa, Italy, 2002: abstr: 13.

25. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és a szenzoros neuropathia összefüggése az eseti vérnyomásértékekkel frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága Kongresszusa, április 30- május 3, Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 2002; 31 (Suppl 2): 81.
26. Kempler P, Hermányi Zs, **Istenes I**, Gyarmati G, Vargha P, Keresztes K. Az autonóm neuropathia és a QT-távolság megnyúlásának összefüggése alkoholistá és nem alkoholistá diabetesesekben és nem diabeteses alkoholistákban. Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa, május 30-június 2., Debrecen. *Diabetol Hung* 2002; 10:36-37
27. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Hermányi Zs, Kempler P. Az autonóm és szenzoros diszfunkció előfordulása és dohányzással való összefüggése frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegekben. Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa, május 30-június 2., Debrecen. *Diabetol Hung* 2002; 10:37
28. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kádár É, Kempler P. Depressed heart rate variability and hypertension in patients with Type-2 diabetes mellitus: there is a relationship. Blood pressure and heart rate variability. New technologies – drug effects. Satellite Symposium of 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension and Joint Meeting of Working Group of ESH, 28th June, Budapest, Hungary, *Hypertonia és Nephrológia* 2002; 6:18.
29. Kempler P, Barna I, **Istenes I**, Hermányi Zs, Kádár É, Keresztes K. The Frequency and Risk Factors of Autonomic and Sensory Neuropathy in Newly Diagnosed Type I. Diabetes Mellitus. II. Joint Meeting of the NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD) and DFSG (Diabetic Foot Study Group of the EASD), 29th August – 1st September, Balatonfüred, Hungary, 2002: abstr. 79.
30. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy is more pronounced in diabetic patients with hypertension. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 1-5 Sept, Budapest, Hungary, *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 2): A329.

31. Kempler P, Hermányi Zs, **Istenes I**, Gyarmati G, Vargha P, Keresztes K. Autonom neuropathia és a QT távolság megnyúlása alkoholista és nem alkoholista diabetesesekben és nem diabeteses alkoholistákban. Magyar Belgyógyász Társaság XXXIX. Nagygyűlése, Budapest, November 21-23., Magy. Belorv. Arch. 2002; 55 (Suppl 3) : 78.
32. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és szenzoros neuropathia gyakorisága és riikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegekben. Magyar Belgyógyász Társaság XXXIX. Nagygyűlése, Budapest, November 21-23., Magy. Belorv. Arch. 2002; 55 (Suppl 3) : 79-80.
33. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és szenzoros neuropathia összefüggése a hypertóniával frissen felfedezett 1-es típusú diabetesben. A Magyar Hypertonia Társaság X. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, December 4-7., Hypertonia és Nephrológia 2002; 6: 29.
34. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és szenzoros neuropathia gyakorisága és rizikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegekben. Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, PhD Tudományos Napok, Budapest, Április 10-11, előadáskivonatok, 2003: 60
35. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia kifejezettebb hypertóniás, diabeteses betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága tudományos ülése, Balatonfüred, Május 14-17. Cardiologia Hungarica 2003; 33: A76
36. Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy is more pronounced in diabetic patients with hypertension. European Association for the Study of Diabetes, 8th Meeting of the HID (Hypertension in Diabetes) Study Group, May 22-24, Oegstgeest, the Netherlands, 2003: Abstr 28.
37. Keresztes K, **Istenes I**, Kádár É, Vargha P, Kempler P. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. 18th International Diabetes Federation Congress, August 24-29, Paris, France. Diabetes Metab 2003; 29: 4S276.

38. Kádár É, Abonyi M, Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tündik A, Karátson Zs, Szalay F, Kempler P. Impairment of autonomic and peripheral sensory nerve function in alcohol related cirrhosis. Falk Symposium, No 137: Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention. (Part II of XII. Falk Liver Week 2003), Freiburg, Germany, October 17-19., Abstracts 2003: 161.
39. Kempler P, Hermányi Zs, Kádár É, **Istenes I**, Tündik A, Keresztes K, Szalay F. May autonomic neuropathy play a role in the development of hyperdynamic circulation and portal hypertension in liver cirrhosis? (Hypothesis) Falk Symposium, No 137: Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention. (Part II of XII. Falk Liver Week 2003), Freiburg, Germany, October 17-19., Abstracts 2003: 163.
40. Kempler P, Keresztes K, Kádár É, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tündik A, Szalay F. Mild to moderate autonomic dysfunction and impairment of large myelinated sensory nerve fibre function are the characteristic features of neuropathy in patients with anti-HCV-positive chronic liver diseases. Falk Symposium, No 137: Liver Diseases: Advances in Treatment and Prevention. (Part II of XII. Falk Liver Week 2003), Freiburg, Germany, October 17-19., Abstracts 2003: 224.
41. Kempler P, Keresztes K, Barna I, **Istenes I**, Vargha P, Hermányi Zs. Autonomic neuropathy is more pronounced in diabetic patients with hypertension. 14th International Symposium on the Autonomic Nervous System. St. Thomas, U.S. Virgin Islands, November 5-8. Clin Auton Res 2003; 13: 378
42. Kempler P, Barna I, **Istenes I**, Hermányi Zs, Kádár É, Keresztes K. The frequency and risk factors of autonomic and sensory neuropathy in newly diagnosed type I diabetes mellitus. 14th International Symposium on the Autonomic Nervous System. St. Thomas, U.S. Virgin Islands, November 5-8. Clin Auton Res 2003; 13: 378
43. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. A hypertonia és diabetes egyidejű fennállásakor az autonóm neuropathia kifejezettebb. A Magyar Hypertonia Társaság XI. Kongresszusa, Budapest, December 3-6., Hypertonia és Nephrológia 2003; 7: 145.

44. **Istenes I**, Keresztes K, Tislér A, Sipos É, Hermányi Zs, Vargha P, Kemper P. Az autonóm neuroapthia és a hypertonia egyéb rizikófaktoroktól független kapcsolata 2-es típusú diabetesben. A Magyar Diabetes Társaság XVII. Kongresszusa, Tihany, Április 22-25, Diabetologia Hungarica, 2004; 12 (Suppl.1): 59-60
45. Kempler P, Hermányi Zs, **Istenes I**, Barna I, Tündik A, Körtvélyes J, Tóth N, Berta B, Keresztes K. Az autonóm és sensoros neuropathia rizikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú cukorbetegekben. A Magyar Diabetes Társaság XVII. Kongresszusa, Tihany, Április 22-25, Diabetologia Hungarica, 2004; 12 (Suppl.1): 70
46. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Sipos É, Kempler P. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése kifejezettebb hypertoniás, diabeteszes betegekben. A Magyar Diabetes Társaság XVII. Kongresszusa, Tihany, Április 22-25, Diabetologia Hungarica, 2004; 12 (Suppl.1): 73-74
47. Keresztes K, Tislér A, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a 24-órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése 2-es típusú diabetesben. Magyar Kardiológusok Társasága Kongresszusa, Balatonfüred, Május 12-15, Cardiologia Hungarica 2004; 34(Suppl. C): C27
48. Hermányi Zs, Berta B, Tóth N, **Istenes I**, Kempler P. Comparative evaluation of QST methods in the diagnosis of diabetic neuropathy. III. Joint Meeting of the NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD) and DFSG (Diabetic Foot Study Group of the EASD), 2– 5 September, Regensburg, Germany, 2004: abstr. 170.
49. **Istenes I**, Keresztes K, Sipos É, Vargha P, Kempler P. A hypertonia és diabetes egyidejű hatása az autonóm funkcióra. A Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, november 11-13., Budapest, Magy Belorv Arch 2004 (Suppl.2);57: 73
50. Keresztes K, Tislér A, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P. Az autonóm funkció és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normoalbuminuriás, 2-es típusú diabeteszes betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, november 11-13., Budapest, Magy Belorv Arch 2004 (Suppl.2);c57:77-78

51. Keresztes K, **Istenes** I, Folhoffer A, Lakatos P, Horváth A, Csák T, Kempler P, Szalay F. Az autonóm és szenzoros neuropathia primer biliaris cirrhosisban. A Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, november 11-13., Budapest, Magyar Belorv Arch 2004 (Suppl.2);57:78
52. Sipos É, **Istenes** I, Vargha P, Kempler P, Keresztes K. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése és a hypertonia közötti összefüggés 2-es típusú diabeteses betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság XL. Nagygyűlése, november 11-13., Budapest, Magyar Belorv Arch 2004 (Suppl.2);57:119
53. Keresztes K, Tislér A, **Istenes** I, Sipos É, Vargha P, Kempler P. A 24-órás ambuláns vérnyomásprofil és az autonóm funkció közötti összefüggés 2-es típusú diabeteses betegekben. A Magyar Hypertonia Társaság XII. Kongresszusa, Budapest, December 1-4., Hypertonia és Nephrológia 2004; 8 (S4): 157.
54. Kempler P, Hermányi Zs, Kádár É, **Istenes** I, Tündik A, Keresztes k, Szalay F. May autonomic neuropathy play a role in the development of hyperdynamic circulation and portal hypertension in liver dirrhosis? (hypothesis). 14th Biennial Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, December 11-15, New Delhi, India, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004;19 (Suppl): A724
55. Kempler P, Kádár É, Hermányi Zs, Keresztes K, **Istenes** I, Tóth N, Berta B, Ivánszky Sz, Szalay F. Neuropathy in chronic liver diseases – therapeutical implications. 14th Biennial Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, December 11-15, New Delhi, India, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004;19 (Suppl): A805
56. Kempler P, Keresztes K, Kádár É, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes** I, Tündik A, Szalay F. Mild to moderate autonomic dysfunction and impairment of large myelinated sensory nerve fibre function are the characteristic features of neuropathy in pateints with anti-HCV-positive chronic liver disease. 14th Biennial Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, December 11-15, New Delhi, India, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004;19 (Suppl): A814

57. Kempler P, Abonyi M, Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tündik A, Szalay F. Impairment of autonomic and peripheral sensory nerve function in alcohol related cirrhosis. 14th Biennial Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, December 11-15, New Delhi, India, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004;19 (Suppl): A832
58. Keresztes K., Tislér A., **Istenes I.**, Sipos É., Vargha P., Kempler P. Relationship between autonomic neuropathy and 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with type-2 diabetes mellitus. 40th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD. 2-5 April, Siófok, Hungary, 2005:abstr.43.
59. Hermányi Zs., Putz Zs., Berta B., Tóth N., **Istenes I.**, Keresztes K., Kempler P. Comparison of CASE IV, Medoc, Neurometer, Neurometer Rapid, calibrated tuning fork, Neuropathy Impairment Score (NIS), MTHF gene polymorphism methods to nerve conduction velocity in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. 40th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD. 2-5 April, Siófok, Hungary, 2005:abstr.46.
60. **Istenes I.**, Keresztes K., Tündik A., Hermányi Zs., Putz Zs., Kertész T., Vargha P., Kempler P. Do initial blood pressure values influence blood pressure changes in the standard cardiovascular tests? 40th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD. 2-5 April, Siófok, Hungary, 2005:abstr.55.
61. Keresztes K, **Istenes I**, Folhoffer A, Lakatos P, Horvath A, Csak T, Vargha P, Kempler P, Szalay F. Autonomic and sensory neuropathy in primary biliary cirrhosis. 47. Jahrestreffen der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie, 7-11 Juni, Balatonaliga, Ungarn, Z Gastroenterol 2005; 43: A61
62. Hermányi Zs, Mészáros Sz, Berta B, Tóth N, **Istenes I**, Putz Zs, Horváth Cs, Kempler P. Comparative evaluation of the osteodensitometry and bone ultrasound examinations with the pedobarography results. 15th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 8-11 September, Porto Heli, Greece, 2005: abstr.74.

63. Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Körtvélyes J, Berta B, **Istenes I**, Keresztes K, Gandhi R, Emery C, Tesfaye S, Jermendy Gy, Kempler P. Autonomic and peripheral nerve function in subjects with IGT. 15th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 8-11 September, Porto Heli, Greece, 2005: abstr.100.
64. Keresztes K, Tislér A, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy is associated with hypertension in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. 41st Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes) 10-15 September, Athens, Greece, Diabetologia 2005 (Suppl. 1.); 48: A367
65. Kempler P, Keresztes K, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tündik A, Tyahor J, Putz Zs, Berta B, Timár Cs, Kádár É, Szalay F. Autonomic neuropathy and QT-interval prolongation in alcoholic liver diseases – Possible markers of survival? Falk Symposium 150. Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology. Part II of Gastro-Conference Berlin 2005, 3-4 October, Berlin, Germany: Abstr. 56.
66. Kempler P, Keresztse K, Kádár É, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tündik A, Szalay F. Mild to moderate autonomic dysfunction and impairment of large myelinated sensory nerve fibre function are the characteristic features of neuropathy in patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. Falk Symposium 150. Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology. Part II of Gastro-Conference Berlin 2005, 3-4 October, Berlin, Germany: Abstr. 57.
67. Keresztes K, Tislér A, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Hypertension is associated with autonomic neuropathy in normoalbuminuric patients with type-2 diabetes mellitus. III. Central-European Meeting on Hypertension, 13-16 October, Sopron, Hungary, 2005, Abstr. 12.
68. Keresztes K, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P. Az autonóm és szenzoros neuropathia gyakorisága és rizikófaktora essentialis hypertóniában. Magyar Hypertonia Társaság XIII. Kongresszusa, November 30-December 3, Budapest, Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S5): 164.

69. **Istenes I**, Keresztes K, Sipos É, Tündik A, Putz Zs, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Hypertonia és diabetes mellitus együttes fennállása a szívfrekvencia variabilitás jelentős beszűküléséhez vezet. Magyar Hypertonia Társaság XIII. Kongresszusa, November 30-December 3, Budapest, Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S5): 167.
70. Hermányi Zs, Putz Zs, Keresztes K, **Istenes I**, Tóth N, Kempler P. Benfotiamin és alfa-liponsav külön-külön és együttes hatása a neuropathia diabetica progressziójában. A Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2006; 14 (Suppl.2): 61-62
71. **Istenes I**, Keresztes K, Sipos É, Tündik A, Putz Zs, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. A hypertonia és a diabetes együttes fennállása a szívfrekvencia-variabilitás jelentős beszűküléséhez vezet. A Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2006; 14 (Suppl.2): 72-73
72. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. A normáltartományon belüli emelkedett éhomi vércukor a szenzoros károsodás független rizikótényezője essentialis hypertóniában. A Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2006; 14 (Suppl.2): 84-85
73. Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Körtvélyes J, Berta B, **Istenes I**, Keresztes K, Tesfaye, S, Eaton, E, Emery, C, Kempler P, Jermendy Gy. Autonóm és perifériás neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú betegekben. A Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2006; 14 (Suppl.2): 135-136
74. Keresztes K, **Istenes I**, Folhoffer A, Lakatos PL, Vargha P, Szalay F, Kempler P. Relationships between autonomic function and 24-hour blood pressure profile in patients with primary cirrhosis. 47. Jahrestreffen der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie, 16-21 Juni, Szeged, Ungarn, Z Gastroenterol 2006; 48: A428
75. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Higher fasting glucose levels within the normal range are associated with sensory nerve dysfunction in patients with essential hypertension. 16th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 10-13 September, Ystad, Sweden, 2006: abstr.27.

76. Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. Complete restoration of sensory nerve dysfunction in newly diagnosed type 1 diabetic patients following long term benfotiamine treatment (two cases). 16th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 10-13 September, Ystad, Sweden, 2006: abstr.61.
77. Hermányi Zs, Putz Zs, Tóth N, Berta B, Keresztes K, **Istenes I**, Kempler P. The separate and combined effects of benfotiamin and alpha-lipoic acid on the progression of diabetic neuropathy. 16th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 10-13 September, Ystad, Sweden, 2006: abstr.62.
78. Sallai L, Lakatos P, Tímár C, Putz Zs, **Istenes I**, Speer G, Kempler P. Typical diabetic foot ulcer in a nondiabetic patient: the role of cardiovascular risk factors and essential thrombocythaemia – the case of an amputation prevented. 16th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 10-13 September, Ystad, Sweden, 2006: abstr.75.
79. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Higher fasting glucose levels within the normal range are associated with sensory nerve dysfunction in patients with essential hypertension. 42nd Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes) 14-17 September, Copenhagen - Malmoe, Denmark - Sweden, Diabetologia 2006 (Suppl. 1.); 49: A1034
80. Kádár É, Abonyi M, Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Balázs B, Tóth N, Tyahor J, Szalay F, Kempler P. Severe impairment of autonomic and peripheral sensory nerve function in alcohol-related cirrhosis. Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 86.
81. Kempler P, Hermányi Zs, Kádár É, **Istenes I**, Tímár Cs, Keresztes K, Szalay F. May autonomic neuropathy play a role in the development of hyperdynamic circulation and portal hypertension in liver cirrhosis? (hypothesis) Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 92.

82. Kempler P, Keresztes K, Kádár É, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes I**, Balázs B, Tóth N, Putz Zs, Szalay F. Mild to moderate autonomic dysfunction and impairment of large myelinated sensory nerve fibre function are the characteristic features of neuropathy in patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 93.
83. Kempler P, Kádár É, Hermányi Zs, Abonyi M, Keresztes K, **Istenes I**, Putz Zs, Szalay F. Neuropathy in chronic liver diseases – Therapeutical implications. Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 94.
84. Kempler P, Keresztes K, Abonyi M, Hermányi Zs, **Istenes I**, Tóth N, Tyahor J, Putz Zs, Balázs B, Tímár Cs, Kádár É, Szalay F. Autonomic neuropathy and QT-interval prolongation in alcoholic liver diseases – Possible markers of survival? Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 95.
85. Keresztes K, **Istenes I**, Folhoffer A, Lakatos PL, Horváth A, Csák T, Vargha P, Kempler P, Szalay F. Autonomic and sensory neuropathy in primary biliary cirrhosis. Falk Symposium 157, October 10-11, Freiburg, Germany, 2006, Abstr. 96.
86. **Istenes I**, Keresztes K, Sipos É, Tündik A, Putz Zs, Hermányi Zs, Vargha P, Kempler P. A diabetes és a hypertonia együttes fennállása a szívfrekvencia-variabilitás jelentős beszűküléséhez vezet. A Magyar Belgyógyász Társaság XLI. Nagygyűlése, november 9-11., Budapest, Magy Belorv Arch 2006 (Suppl.4);59:72-73
87. Keresztes K, **Istenes I**, Folhoffer A, Lakatos P, Sipos É, Vargha P, Szalay F, Csák T, Kempler P. Az autonóm funkció és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil közötti összefüggés primer biliáris cirrhosisban. A Magyar Belgyógyász Társaság XLI. Nagygyűlése, november 9-11., Budapest, Magy Belorv Arch 2006 (Suppl.4);59:78
88. Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Sipos É, Kempler P. A normáltartományon belüli emelkedett éhomi vércukor a perifériás szenzoros neuropathia független rizikótényezője esszenciális hypertóniában. A Magyar Belgyógyász Társaság XLI. Nagygyűlése, november 9-11., Budapest, Magy Belorv Arch 2006 (Suppl.4);59:79

89. Putz Zs, Hermányi Zs, Keresztes K, **Istenes I**, Tóth N, Jermendy Gy, Kempler P. Klinikai panaszokat nem okozó neuropathia jelei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél. A Magyar Belgyógyász Társaság XLI. Nagygyűlése, november 9-11., Budapest, Magyar Belgyógyász Arch 2006 (Suppl.4);59:102
90. Sipos É, Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil közötti összefüggés 1-es típusú diabeteses betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság XLI. Nagygyűlése, november 9-11., Budapest, Magyar Belgyógyász Arch 2006 (Suppl.4);59:109
91. Kempler P, Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P. Complete restoration of sensory nerve dysfunction in newly diagnosed type 1 diabetic patients following long term benfotiamine treatment (two cases). 7th International Symposium on Diabetic Neuropathy, November 29 – December 2., Somerset West, South Africa, 2006. Abstr 74.
92. Kempler P, Keresztes K, Hermányi Zs, **Istenes I**, Vargha P. Higher fasting glucose levels within the normal range are associated with sensory nerve dysfunction in patients with essential hypertension. 7th International Symposium on Diabetic Neuropathy, November 29 – December 2., Somerset West, South Africa, 2006. Abstr 75.
93. Keresztes K, **Istenes I**, Sipos É, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a hypertonia közötti összefüggés 1-es típusú diabeteses betegekben. Magyar Hypertonia Társaság XIV. Kongresszusa, December 6-9, Budapest, Hypertonia és Nephrologia 2006; 10 (S5): 159.
94. K. Keresztes, I. **Istenes**, P. Vargha, É. Sipos, P. Kempler. Elevated fasting glucose even within the normal range is an independent risk factor for sensory neuropathy in patients with essential hypertension. 12th Scientific Meeting of the EASD “Hypertension in Diabetes” HID Study Group, 12-14 April, Wroclaw, Poland, 2007:25.
95. K. Keresztes, I. **Istenes**, É. Sipos, P. Vargha, P. Kempler. Relationship between autonomic neuropathy and 24-hour ambulatory blood pressure profile in normoalbuminuric patients with type-2 diabetes mellitus. 12th Scientific Meeting of the EASD “Hypertension in Diabetes” HID Study Group, 12-14 April, Wroclaw, Poland, 2007:27.

96. Keresztes K, **Istenes** I, Sipos É, Putz Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy and hypertension in normoalbuminuric patients with Type-2 diabetes mellitus: is there a relationship? 17th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 14-16 September, Utrecht, The Netherlands, 2007: abstr..
97. Tóth N, Putz Zs, **Istenes** I, Hermányi Zs, Keresztes K, Kempler P. The case of severe distal symmetric diabetic neuropathy-diagnosed after the third toe amputation. 17th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 14-16 September, Utrecht, The Netherlands, 2007: abstr.92.
98. Putz Zs, Tóth N, **Istenes** I, Hermányi Zs, Keresztes K, Kempler P, Jermendy Gy. Severe burn injury induced by unusual self-treatment in a patient with diabetic neuropathy (case report). 17th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 14-16 September, Utrecht, The Netherlands, 2007: abstr.93.
99. Keresztes K, **Istenes** I, Sipos É, Putz Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy and hypertension in type 1 and type 2 diabetes mellitus: is there a relationship? 43rd Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes) 17-21 September, Amsterdam , The Netherlands, Diabetologia 2007 (Suppl. 1.); 50: S452
100. Keresztes K, **Istenes** I, Putz Zs, Vargha P, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a 24-órás ambuláns vérnyomásprofil közötti összefüggés 1-es és 2-es típusú diabeteses betegekben. A Magyar Hypertonia Társaság XV. Kongresszusa és VI. Nemzetközi Továbbképző Kurzusa 2007; 11 (S3): 17-80.
101. **Istenes** I, Keresztes K, Sipos É, Putz Zs, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy and hypertension in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: is there a relationship? 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S38.

102. Kempler P, Keresztes K, **Istenes I**, Hermányi Zs, Vargha P, Kádár É, Kempler M, Putz Zs. Complete restoration of sensory nerve dysfunction in newly diagnosed Type 1 diabetic patients following long term benfotiamine treatment (two cases). 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S82.
103. Kempler P, Keresztes K, **Istenes I**, Vargha P, Kempler Á, Putz Zs, Tóth N. Higher fasting glucose levels within the normal range are associated with sensory nerve dysfunction in patients with essential hypertension. 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S83.
104. Tóth N, Putz Zs, **Istenes I**, Hermányi Zs, Keresztes K, Kempler P. The case of severe distal symmetric diabetic neuropathy-diagnosed after the third toe amputation. 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S83.
105. Putz Zs, Tabák Gyá, Tóth N, **Istenes I**, Gandhi R, Emery C, Hermányi Zs, Csiki V, Keresztes K, Tesfaye S, Kempler P. 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S83-84.
106. Putz Zs, Tóth N, **Istenes I**, Hermányi Zs, Keresztes K, Kempler P, Jermendy Gy. Severe burn injury induced by unusual self-treatment in a patient with diabetic neuropathy (case report). 7th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Wellington, New Zealand, March 30 – April 3. Diab Res Clin Pract 2008; 79 (Suppl. I): S84.
107. Putz Zs, Gyá T, Tóth N, **Istenes I**, Gandhi R, Emery C, Hermányi Zs, Csiki V, Keresztes K, Tesfaye S, Jermendy Gy, Kempler P. Small fibre neuropathy including widespread impairment of autonomic function represent the key clinical characteristics of nerve dysfunction among patients with IGT. 43rd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD, Elsinore, Denmark 5-8 April, 2008: 77.

108. **Istenes I**, Keresztes K, Hermányi Zs, Putz Zs, Vargha P, Rajiv G, Solomon T, Kempler P. Összefügg-e az autonóm neuropathia és a hypertonia normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2008; 16 (Suppl.I): 43-44.
109. Keresztes K, **Istenes I**, Putz Zs, Vargha P, Tóth N, Kempler P. Az autonóm neuropathia és a hypertonia közötti összefüggés régóta fennálló és frissen felfedezett 1-es típusú diabetesben. Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2008; 16 (Suppl.I): 54-55.
110. Putz Zs, Tabák Á, Tóth N, Hermányi Zs, **Istenes I**, Keresztes K, Jermendy Gy, Kempler P. Autonóm és perifériás neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél. Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2008; 16 (Suppl.I): 104-106.
111. Tóth N, Putz Zs, **Istenes I**, Hermányi Zs, Keresztes K, Kempler P. Sorozatos lábujj-amputációt követően diagnosztizált súlyos distalis típusú szimmetrikus diabeteses neuropathia (esettanulmány). Magyar Diabetes Társaság XVIII. Kongresszusa, Tihany, Április 21-23, Diabetologia Hungarica, 2008; 16 (Suppl.I): 134-135
112. Putz Zs, Tabák Á, Tóth N, **Istenes I**, Gandhi R, Hermányi Z, Németh N, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye S, Kempler P. Small fiber neuropathy and impaired autonomic function characterise neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. 18th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 4-7th September, Orvieto, Italy, 2008: 111.
113. **Istenes I**, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. Relationship between hypertension and autonomic neuropathy: are we underestimating the problem? 18th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 4-7th September, Orvieto, Italy, 2008: 122.
114. Tóth N, Putz Z, **Istenes I**, Keresztes K, Hermányi Z, Pavlik G, Tóth M, Kempler P. Impaired cardiovascular autonomic function in olympic champion water-polo players. 18th Annual Meeting of NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD), 4-7th September, Orvieto, Italy, 2008: 123.

115. Keresztes K, **Istenes** I, Putz Zs, Tóth N, Németh N, Vargha P, Kempler P. Autonomic neuropathy is related to hypertension in type 1 and even in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. 44th Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes) 8-11 September, Rome, Italy, Diabetologia 2008 (Suppl. 1.); 51: S499

116. Putz Zs, Tabák Á, Tóth N, **Istenes** I, Gandhi R, Hermányi Z, Németh N, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye, S, Kempler P. Small fiber neuropathy and impaired autonomic function characterise neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. 44th Annual Meeting of the EASD (European Association for the Study of Diabetes) 8-11 September, Rome, Italy, Diabetologia 2008 (Suppl. 1.); 51: S501