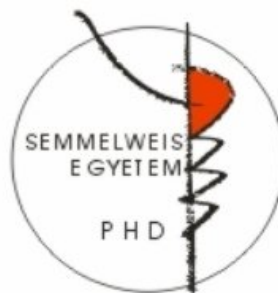


**Az autonom neuorpathia, a vérnyomásmérésen alapuló
kardiovaszkuláris reflexesztek és a hypertonia összefüggése 2-es
típusú diabetes mellitusban**

Doktori értekezés tézisei

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

BEVEZETÉS

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, belgyógyászon, 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.

Dolgozatomban elsősorban a diabeteses kardiovaszkuláris autonom 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.

A kardiovaszkuláris autonom neuropathia vizsgálatára több, mint három évtizede alkalmazzák a klinikai gyakorlatban a Ewing-féle standard tesztek, melyek az újabb módszerek elterjedése ellenére sem veszítettek jelentőségükből. A kardiovaszkuláris autonom neuropathia prevalenciájának pontos megítéléséhez elengedhetetlen azon tényezők ismerete, melyek potenciálisan befolyásolhatják az egyes tesztek eredményeit. A tesztek korfüggését illetően ellentmondásosak az irodalmi adatok, a vérnyomásmérésen alapuló reflexesztek esetében a kiindulási vérnyomásértékeknek a vérnyomásváltozásokra kifejtett hatását illetően pedig még nem történtek vizsgálatok.

Az autonom neuropathia a sensoros neuropathiához hasonlóan az alapvetően progrediáló jellegű neuropathia formák közé tartozik, klinikai és prognosztikus jelentőségére elsősorban az elmúlt harminc évben derült fény. Az elmúlt években cukorbetegekben végzett követéses vizsgálatok igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonom neuropathia jelenléte többszörösére emeli a halálozást. Az autonom neuropathiával összefüggő emelkedett mortalitás pontos oka az elmúlt évek intenzív kutatásai ellenére sem teljesen tisztázott. Szerepet tulajdonítanak a nyugalmi tachycardiának, a tünetmentes ischaemia és infarktus gyakoribb előfordulásának, a főként anaesthesia kapcsán megfigyelt hirtelen keringés és légzésleállásnak, a QT távolság megnyúlásának és a következményes életveszélyes ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál megnövekedett kockázatának, valamint az ischaemiás szívbetegség hiányában is kimutatható bal kamra funkció károsodásnak. A paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly felborulása a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás, éjszakai csökkenésének elmaradásával jár, ami fontos

szerepet játszik a bal kamra hypertrophia kialakulásában és szintén a halálozás emelkedéséhez vezet. Napjainkban a szívfrekvencia variabilitás (heart rate variability=HRV) vizsgálata került a figyelem középpontjába, ugyanis kiderült, hogy az autonóm idegrendszeri károsodást jelző beszűkült szívfrekvencia variabilitás rossz prognosztikus tényezőnek számít. Az elmúlt évek vizsgálatainak alapján úgy tűnik, hogy a mortalitás emelésében fontos szerepe van a hypertoniának 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. Jól ismert, hogy a relatív szimpatikus aktivitás növekedés fontos szerepet játszik az essentialis hypertonia kialakulásában is, elsősorban annak korai, hyperkinetikus szakában. A korai paraszimpatikus károsodás következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly már a hypertonia megjelenését megelőzően a szívfrekvencia növekedését eredményezheti. Az autonóm funkciózavar szerepét a hypertonia létrejöttében a hagyományos reflexteszteknél érzékenyebbnek tartott szívfrekvencia variabilitás vizsgálat segítségével is megerősítették. Az ARIC vizsgálat (Atherosclerosis Risk in Communities) 9 éves utánkövetése során a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a későbbi hypertonia megbízható előrejelzőjének bizonyult. Az autonóm idegrendszeri károsodás hypertonia létrejöttében betöltött szerepét támasztja alá az a vizsgálat, mely a szívfrekvencia variabilitás beszűkülését igazolta hypertoniára genetikailag hajlamos, de még normotenzív egyéneknél is. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy a csökkent szívfrekvencia variabilitás és a hypertonia között van-e összefüggés hypertoniás, 2-es típusú cukorbetegség körében.

Az elmúlt években diabeteses betegek körében is egyértelmű kapcsolatot találtak az autonóm diszfunkció és a hypertonia között, melynek hátterében felmerül az autonóm diszfunkció következtében elmaradó éjszakai vérnyomáscsökkenés miatt megváltozó renális hemodinamika és a következményes nephropathia szerepe is. Ennek alapján felmerül, hogy normalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses betegekben is kimutatható-e az autonóm neuropathia és a hypertonia közötti összefüggés.

CÉLKITŰZÉSEK

A bevezetésben említettek alapján a következő kérdésekre kerestem választ munkám során.

1. A Ewing-féle kardiovaszkuláris reflextesztek 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 kézízmefeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozás és a kiindulási vérnyomásértékek között van-e összefüggés egészséges, illetve diabeteses egyéneknél?
4. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia között fennáll-e összefüggés hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben?
5. Van-e összefüggés a hypertonia és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia között normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben?
6. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő, illetve attól mentes normotóniás, normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegek körében milyen a fel nem ismert hypertonia előfordulási gyakorisága?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A kardiovaszkuláris reflexesztek eredményeit befolyásoló tényezőket vizsgáló tanulmányba százhuszonöt (58 T1DM, 67 T2DM) diabeteses beteget (átlagéletkor: $44,2 \pm 1,3$ év) és 112 egészséges kontroll személyt (átlagéletkor: $39,4 \pm 1,2$ év) vontunk be, akik 1999 és 2004 között neuropathia vizsgálaton vettek részt a Semmelweis Egyetem I. Belklinika Neuropathia Laboratóriumában. Az ebben az időszakban megfordult több száz beteg közül azokat választottuk be vizsgálatunkba, akiknek nem szerepelt hypertonia vagy egyéb, az autonóm funkciót potenciálisan befolyásoló betegség az anamnézisben, laborleleteik (éhomi vércukor, szérum összkoleszterin, szérum triglicerid, HbA1c) rendelkezésünkre álltak, valamint normalbuminuriások voltak.

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hypertonia közötti összefüggés vizsgálatába negyven 2-es típusú cukorbeteg (átlagéletkor: $58,9 \pm 8,6$ év) vontunk be. A betegek mindegyike hypertoniában szenvedett. A hypertonia kritériumának a -24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás alapján kiszámított-20% feletti szisztolés vagy diasztolés hypertoniás időindex értéket tekintettük. Figyelembe véve, hogy az antihypertenzív szerek többsége befolyásolja az autonóm funkciót, a mérések antihypertenzív gyógyszer-mentes állapotban történtek.

Az autonóm neuropathia és a hypertonia összefüggésének vizsgálatakor hetven 2-es típusú diabeteses, normotoniás, normalbuminuriás beteget és huszonkilenc korban illesztett, egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. A normotonia alatt azt értettük, hogy a betegek anamnézisében nem szerepelt hypertonia, valamint eseti vérnyomásértékeik is a normál tartományban voltak. A cukorbetegeket két csoportra osztottuk a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte, illetve hiánya alapján. Ennek megfelelően az autonóm neuropathia mentes csoportba harmincegy fő (átlagéletkor: $51,0 \pm 7,5$ év, a cardiovascularis autonóm neuropathiában szenvedő betegek csoportjába harminckilenc fő (átlagéletkor $53,5 \pm 7,6$ év) került. A két diabeteses betegcsoport között az átlagos betegségtartam, a szénhidrát anyagcsere helyzete és a normalbuminuria mértéke tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Az autonóm funkciót az öt standard kardiovaszkuláris reflexeszt segítségével, az Innomed Kft. Személyi számítógépen alapuló EKG-felvevő-kiértékelő rendszere segítségével értékeltük. A mélylégzést, a Valsalva manővert és a felállást kísérő szívfrekvencia változások elsősorban a paraszimpatikus, míg a tartós kézizomfeszülést kísérő és a felállást követő vérnyomásváltozások főként a szimpatikus rendszer működését jellemzik. A neuropathia súlyosságát 0-tól 10-ig terjedő autonóm score segítségével határoztuk meg, amit az egyes tesztekre adott pontszámok összegéből

számoltunk (a normális érték 0, a határérték 1, a kóros érték 2 pontot ért). Autonom neuropathia fennállását egy kóros vagy két határértékű teszt esetében véleményeztük.

A 24 órás szívfrekvencia variabilitás vizsgálata és a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás Meditech Cardiotens-01 kombinált ABPM és EKG monitor rendszer alkalmazásával történt, az értékelést hitelesített Medibase software segítségével végeztük. A vérnyomásmérések a nappali időszakban 20, éjszaka pedig 30 percenként követték egymást.

A szívfrekvencia variabilitás (HRV) paraméterek kiszámítása a szívfrekvencia idő- és frekvenciatartománybeli analízisének segítségével történt. A HRV időtartománybeli paramétereit az egyes normális sinusütések közötti távolságok statisztikai, illetve geometriai feldolgozása során nyertük. Az előbbi csoportba tartozik az SDNN (a teljes HRV jellemzője), az SDANN (a HRV hosszú távú változásait jellemzi), az SDNN index (a HRV hosszú távú, de 5 percnél rövidebb ciklusos változásainak jellemzője), az rMSSD (a HRV rövidtávú ciklusos változásait jellemzi), valamint a pNN50 (a HRV gyors változásainak jellemzője). Az utóbbi csoport kiemelendő paramétere pedig a HRV trianguláris index (a teljes HRV jellemzője). A frekvenciatartománybeli 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), mely a teljes variabilitást jellemzi, további tartományokra osztható: 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.

Az adatok feldolgozásakor Statistica Software-t használtunk. 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 kiküszöbölése érdekében a tényleges összefüggés becslését úgy kaptuk, hogy a kiindulási és végső vérnyomásértékek átlaga és a vérnyomásváltozás közti összefüggést vizsgáltuk. A kor, nem, BMI, HbA1c, diabetes tartam és a dohányzás hatásának kiküszöbölése a Pearson-féle parciális korrelációs együtthatót határoztuk meg. A hypertoniás, 2-es típusú diabeteses betegekben az ABPM és a HRV paraméterek összefüggéseinek vizsgálata Spearman-féle korrelációs számítás segítségével történt. A normotoniás, 2-es típusú cukorbetegeket involváló vizsgálatunkban az egyes csoportok összehasonlításokor a különbségeket kétmintás t-

próbaival, post hoc Tukey tesztel kiegészített variancia analízissel (Kruskall-Wallis ANOVA), illetve kategóriás változók esetében a χ^2 tesztel 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.

EREDMÉNYEK

1. Az egyes reflexesztek és az életkor közötti összefüggés 1-es és 2-es típusú diabeteses betegekben, valamint kontroll személyekben

A vizsgált százhuszonöt diabeteses betegben a mélyégzést ($r=-0,562$, $p<0,001$), a Valsalva manővert ($r=-0,33$, $p<0,001$) és a felállást kísérő szívfrekvenciaváltozások ($r=-0,362$, $p<0,001$), valamint a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások ($r=-0,292$, $p=0,001$) szignifikáns negatív kapcsolatban álltak az életkorral, de a nemre, BMI-re és a dohányzásra történő korrekciót követően az összefüggés a Valsalva és a felállás teszt esetében nem bizonyult szignifikánsnak. A kontroll csoportban a is szignifikáns negatív összefüggés állt fenn a kor és a mélylégzést ($r=-0,387$, $p<0,001$) és a felállást ($r=-0,336$, $p<0,001$) kísérő szívfrekvenciaváltozások, valamint a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások ($r=-0,23$, $p<0,05$) között. A kontroll csoportban talált összefüggéseket nem befolyásolta az említett tényezőkre való korrekció. A felállást követő vérnyomásesés és az életkor között egyik csoportban sem adódott szignifikáns összefüggés.

2. A kiindulási szisztolés vérnyomásérték és a felállást követő szisztolés vérnyomásesés közötti összefüggés diabeteses betegekben és kontroll személyekben

A cukorbeteg vizsgálatok a kiindulási vérnyomásértékek és a felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk, azaz a nagyobb kiindulási vérnyomásértékekhez a felállást követő kisebb vérnyomáscsökkenés társult ($r=0,326$, $p<0,001$). 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 normális autonóm funkcióval rendelkező diabeteses betegek ($n=84$) körében értékeltük ugyanezt az összefüggést ($p=0,244$). A kontroll csoportban sem találtunk összefüggést, hiszen az orthostaticus vérnyomásesés a legtöbb esetben 0Hgmm-nek bizonyult.

3. A kiindulási diasztolés vérnyomásérték és a tartós kézízfeszítést kísérő vérnyomásváltozás közötti összefüggések diabeteses betegekben és kontroll személyekben

A tartós kézízfeszítés során mért kiindulási diasztolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között nem találtunk összefüggést sem a diabeteses csoport egészét (n=125) vizsgálva, 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 ($r=0,306$, $p<0,001$).

4. 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 negatív korrelációt mutatott a trianguláris index-szel ($r=-0,38$, $p<0,05$) és az SDNN-nel ($r=-0,40$, $p<0,01$). A hypertóniás időindex ugyancsak szignifikáns negatív összefüggésben állt a trianguláris index-szel ($r=-0,37$, $p<0,01$) és az SDNN-nel ($r=-0,40$, $p<0,01$), míg a szisztolés hyperbariás impact csak az SDNN-nel állt szignifikáns negatív összefüggésben ($r=-0,37$, $p<0,05$). A szisztolés diurnális indexek szignifikáns pozitív összefüggést mutattak az rMSSD ($r=0,42$, $p<0,01$), az SDNN index ($r=0,45$, $p<0,01$), a trianguláris index ($r=0,35$, $p<0,05$) és a pNN50 értékével ($r=0,34$, $p<0,05$). A diasztolés diurnális indexek ugyancsak szignifikáns pozitív összefüggésben álltak az rMSSD ($r=0,36$, $p<0,05$), az SDNNindex ($r=0,37$, $p<0,05$) és a trianguláris index értékekkel ($r=0,37$, $p<0,05$).

A HRV frekvencia tartománybeli mutatói és az egyes ABPM paraméterek közötti összefüggések értékelésekor a beszűkült HRV szignifikáns negatív összefüggésben állt a szisztolés átlagvérnyomással (TP: $r=-0,35$, $p<0,05$, LF: $r=-0,36$, $p<0,05$), a hypertóniás időindex értékével (TP: $r=-0,35$, $p<0,05$, LF: $r=-0,37$, $p<0,05$) és a szisztolés hyperbariás impacttal (LF: $r=-0,37$, $p<0,05$). A HRV beszűkülése szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a szisztolés diurnális index (TP: $r=0,44$, $p<0,01$, LF: $r=0,46$, $p<0,01$, HF: $r=0,41$, $p<0,01$) és a diasztolés diurnális index értékével (TP: $r=0,37$, $p<0,05$, LF: $r=0,35$, $p<0,05$, HF: $r=0,40$, $p<0,01$).

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

A 24 órás szisztolés átlagvérnyomások (RRS) és hypertoniás időindexek (HTIS) szignifikáns negatív összefüggésben álltak a mélylégzést, valamint a Valsalva manővert kísérő szívfrekvencia változásokkal, azaz a magasabb vérnyomásértékekhez kisebb szívfrekvencia változások tartoztak. A Valsalva hányados 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 vérnyomás diurnális ingadozásának beszűkülése a paraszimpatikus autonóm neuropathia fennállásával állt összefüggésben ($r=0,28$, $p<0,05$).

A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés (Hand) és a felállást követő szisztolés (Orth) vérnyomásváltozások szignifikáns negatív összefüggést mutattak a 24 órás szisztolés átlagvérnyomással (RRS), a szisztolés és diasztolés hypertoniás időindex (HTIS, HTID), valamint hyperbariás impact értékekkel (HBIS, HBID), azaz a nagyobb ABPM paraméterekhez nagyobb felállást követő vérnyomásesések, illetve tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásemelkedések tartoztak. Ezeket az összefüggéseket a kor, a nem, a BMI, a HbA1c, a diabetes tartam, valamint a dohányzás nem befolyásolta (*hand vs. RRS*: $r=-0,32$, $p<0,05$, *hand vs. HTIS*: $r=-0,31$, $p<0,05$, *hand vs. HTID*: $r=-0,36$, $p<0,01$, *hand vs. HBIS*: $r=-0,35$, $p<0,01$, *hand vs. HBID*: $r=-0,37$, $p<0,01$, *orth vs. RRS*: $r=-0,51$, $p<0,001$, *orth vs. BPLS*: $r=-0,49$, $p<0,001$, *orth vs. BPLD*: $r=-0,33$, $p<0,05$, *orth vs. HBIS*: $r=-0,53$, $p<0,001$, *orth vs. HBID*: $r=-0,32$, $p<0,05$).

Az autonóm neuropathia súlyossága nemtől, kortól, BMI-től, HbA1c-től, diabetes tartamtól és dohányzástól függetlenül szoros pozitív korrelációban állt a 24 órás szisztolés átlagvérnyomással ($r=0,3605$, $p<0,01$), a hypertoniás időindex ($r=0,4361$, $p<0,001$) és a hyperbariás impact értékekkel. ($r=0,49$, $p<0,001$).

6. A korábban fel nem ismert hypertonia előfordulása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes normalbuminuriás, normotoniás 2-es típusú diabeteses betegekben

Annak ellenére, hogy a vizsgált személyek mindegyike az eseti vérnyomásértékek alapján normotoniás volt, a 135Hgmm-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 hypertoniás időindexek alapján pedig a diabeteses autonóm neuropathiás betegcsoport 54%-a esetében, a normális autonóm funkcióval rendelkező diabeteses betegek 29%-a esetében igazolódott addig nem ismert hypertonia. Az autonóm neuropathiában szenvedő diabetesesek szisztolés átlagvérnyomásértékei, valamint hypertoniás időindex és hyperbariás impact értékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak mind a kontrollok, mind pedig az autonóm neuropathia mentes cukorbetegnek megfelelő adataival összehasonlítva. Az eredményeket nem befolyásolta a nemre, korra, BMI-re, HbA1c-re, diabetes tartamra és a dohányzásra történő korrekció.

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

6. Normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegeket vizsgálva az ABPM során újonnan felismert hypertonia előfordulása autonóm neuropathia fennállása esetén körülbelül kétszerese a normális autonóm funkcióval rendelkező betegek körében észlelt gyakoriságnak. Autonóm 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 autonóm funkció vizsgálata

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, 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 Nellinek, dr. Hermányi Zsoltnak, valamint dr. 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 Férfjemnek, Szüleimnek és Testvéremnek tartozom, akiknek folyamatos biztatására és támogatására mindvégig nagy szükségem volt, csakúgy mint Gyermekeim jelenlétére, akik életem legnagyobb és legfontosabb „eredményei”.

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 autonom neuropathia és a 24 órás ambuláns vérnyomásprofil összefüggése normalbuminuriás, 2-es típusú diabeteses 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

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**