

A szenzoros és autonóm neuropathia rizikófaktorai és a cirkadián vérnyomásváltozások beszűkülése csökkent glukóztoleranciában

Doktori értekezés

Dr. Németh Nóra

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók : Dr. Hosszúfalusi Nóra, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Vörös Péter, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Darvas Katalin, DSc., egyetemi tanár
Dr. Nádas Judit, Ph.D., főorvos

Budapest
2015

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

1 BEVEZETÉS

- 1 Neuropathia belgyógyászati betegségekben
- 2 A diabeteses neuropathia
 - 1 A diabeteses neuropathia patomechanizmusa
 - 2 A diabeteses neuropathia prevalenciája
 - 3 Az autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége
 - 4 A szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége
- 3 Neuropathia újonnan felismert 2-es típusú diabetesben
- 4 Neuropathia prediabetesben

2 CÉLKITŰZÉSEK

3 VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK ÉS VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

- 1 A betegbeválasztás feltételei
- 2 A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata
 - 1 A Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek
 - 2 A szívfrekvencia variabilitás elemzése
 - 3 A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás elemzése
- 3 A szenzoros neuropathia vizsgálata
 - 1 Kalibrált hangvilla
 - 2 Monofilamentum
 - 3 Neurometer készülék
- 4 Statisztikai módszerek

4 EREDMÉNYEK

- 1 Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél.
- 2 Összefüggések az autonóm funkció és a 24 órás vérnyomás-paraméterek között csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél.

- 3 A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében, és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kóroki szerepe.
 - 4 A szenzoros neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciábanszenvedő egyéneknél.
 - 5 Szenzoros neuropathia kialakulásának kockázati tényezői csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében és a független rizikófaktorok.
- 5 MEGBESZÉLÉS
- 1 Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél.
 - 2 Összefüggések az autonóm funkció és a prognózis szempontjából is lényeges 24 órás vérnyomás-paraméterek között csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél.
 - 3 A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében, és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kóroki szerepe.
 - 4 A szenzoros neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciábanszenvedő egyéneknél.
 - 5 Szenzoros neuropathia kialakulásának kockázati tényezői csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében és a független rizikófaktorok.
- 6 KÖVETKEZTETÉSEK
- 7 ÖSSZEFOGLALÁS
- 8 IRODALOMJEGYZÉK
- 9 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE
- 1 Értekezés témájához kapcsolódó közlemények
 - 2 Értekezés témájától független közlemények
- 10 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM - ambulatory blood pressure monitoring – ambuláns vérnyomás monitorozás

ADA –American Diabetes Association - Amerikai Diabetes Társaság

AGE – advanced glyceic endproducts - végglikációs termék

AN - autonomic neuropathy - autonóm neuropathia

CAN – cardiovascular autonomic neuropathy – kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

CI – Confidence Interval – konfidencia intervallum

CPT - current perception threshold - áramérzet küszöbérték

DID – diastolic diurnal index – diasztolés diurnális index

DIS – systolic diurnal index – szisztolés diurnális index

EKG - electrocardiogram - elektrokardiogram

HRV – heart rate variability - szívfrekvencia variabilitás

HRV_{ti} - heart rate variability triangular index - a szívfrekvencia variabilitás háromszög indexe

HbA_{1c} - glycosylated haemoglobin - glikált hemoglobin

IFG - impaired fasting glycaemia - emelkedett éhomi vércukorszint

IGT - impaired glucose tolerance - csökkent glukóztolerancia

NTTS – Neuropathy Total Symptom Score –Neuropathia tüneti kérdőív

OGTT – oral glucose tolerance test - orális glukóz tolerancia teszt

OR – Odds Ratio – esélyhányados

PAD – peripheral arterial disease – perifériás artériás betegség

RRS – systolic blood pressure – szisztolés vérnyomás

RRD – diastolic blood pressure – diasztolés vérnyomás

SD - standard deviation - standard deviáció

SN – sensory neuropathy – szenzoros neuropathia

WHO – World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet

1. BEVEZETÉS

1.1. Neuropathia belgyógyászati betegségekben

A neuropathia kialakulásához vezető kórképek száma több százra tehető. Az idegbántalom az esetek döntő többségében nem önálló kórkép, hanem más betegségek részjelenségeként, illetve szövődményeként jelentkező tünet vagy tünetegyüttes. A legismertebb és legtöbbit vizsgált ok a cukorbetegség, mely a neuropathiák létrejöttének közel egyharmadáért felelős, azonban számos egyéb, általában belgyógyászati betegség következményeként is jelentkezhet. Kiemelkedő jelentőséggel bír az alkoholos eredetű idült májbetegség – mely szintén a neuropathiák egyharmadáért tehető felelőssé -, a nem alkoholos eredetű idült májbetegség, a krónikus vesebetegség, hematológiai kórképek, egyéb anyagcsere-zavarok, organikus szívbetegségek (1).

Fontos megemlíteni, hogy az idegbántalom szerteágazó klinikai tünetegyüttese miatt a neurológiai, sebészeti, érsebészeti, reumatológiai, ortopéd-traumatológiai, gyermekgyógyászati, urológiai és rehabilitációs aspektusok is nagy gyakorlati jelentőséggel bírnak.

1.2. A diabeteses neuropathia

A diabetes mellitushoz csatlakozó idegrendszeri károsodás igen sokszínű, mely az idegrendszer különböző részeit érintheti rendkívül változatos klinikai manifesztációkat eredményezve. Klinikai és prognosztikai jelentőségét a mai napig alábecsüljük. A cukorbetegség idült szövődményeit hosszú idő óta –didaktikai szempontok alapján- mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményekre szokás felosztani. A mikrovaszkuláris szövődmények közül kiemelkedő jelentőséggel bír a neuropathia, amely a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye, a 2-es típusú cukorbetegség több mint a fele esetében idővel megjelenik. Az esetek döntő többségében krónikus, disztális szimmetrikus szenzo-motoros polyneuropathia és autonóm neuropathia kialakulására számíthatunk (2), ezért dolgozatomban is ezzel a két típussal foglalkozom. Az autonóm és a szenzoros károsodás a progrediáló neuropathia formák

közé tartozik, amelynek klinikai és prognosztikus jelentősége az utóbbi évtizedekben vált egyértelművé.

1.2.1. A diabeteses neuropathia patomechanizmusa

Bár a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén rendkívül gyors fejlődés zajlik, a diabeteses neuropathia létrejöttének pontos patomechanizmusa a mai napig sem teljesen tisztázott. Kialakulásában a valójában egyidejűleg és egymás mellett zajló, egymással több ponton kapcsolódó metabolikus tényezők és a vaszkulaturát érintő folyamatok vesznek részt.

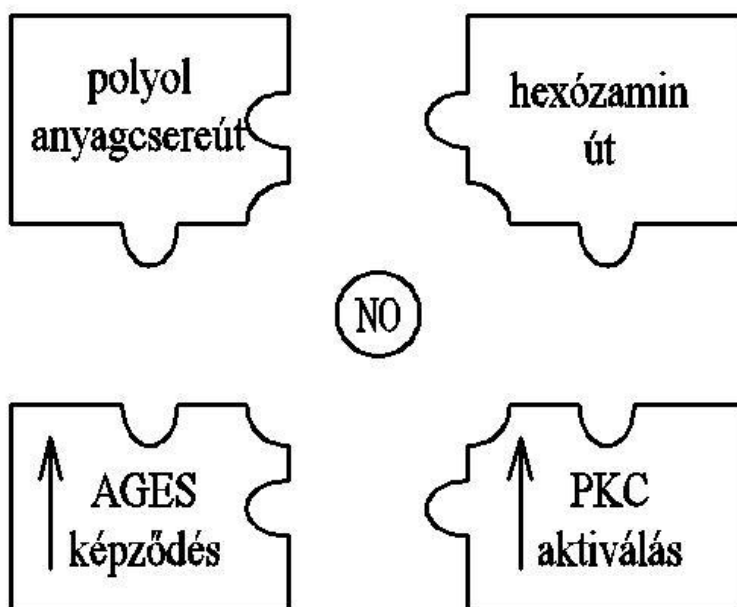
A DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) és a UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) igazolta, hogy a hyperglükémia alapvető kóroki tényező a diabeteses neuropathia kialakulásában (3,4). Természetesen ehhez a folyamathoz még hozzájárulnak olyan tényezők, mint a genetikusan meghatározott egyéni fogékonyság, és az úgynevezett kardiovaszkuláris rizikófaktorok is (például a magasvérnyomás, az emelkedett vérzsírértékek). A hyperglükémia célzottan azokat a sejteket képes károsítani, amelyeknek a glukóz felvétele inzulintól független mechanizmussal, a koncentrációgrádiensnek megfelelően történik. A sejtekbe jutó glukóz mennyisége az extracelluláris tér glukóztartalmának mennyiségével arányosan nő. Ilyen nem inzulin dependens glukózfelvétel zajlik a neuronokat felépítő Schwann sejtekben, a retina kapilláris endotheliumában, valamint a vese renális glomerulusaiban (5,6).

Ez a megfigyelés világított rá arra a tényre, hogy a károsító folyamatok intracellulárisan zajlanak. Melyek ezek a folyamatok? Az első a polyol anyagcsereút előtérbe kerülése, melyet először 1966-ban írtak le (7). A kóroki tényezők második összetevőjére, az úgynevezett végglükációs termékek – advanced glycaemic endproducts (AGEs) – felszaporodására az 1970-es évek végén derült fény. A harmadik a hyperglükémia indukálta portein-kináz C (PKC) aktivitás fokozódása, míg a negyedik a hexózamin út előtérbe kerülése. A különböző anyagcsere utak közös kapcsolódási pontja a nitrogénmonoxid (NO) (1. ábra), melynek szöveti szintje mind az endoneurális véráramlás károsodásának, mind az oxidatív gyökök fokozott képződésének eredményeként csökkenhet. A reaktív gyökök fokozott képződésének és az antioxidáns

védelem csökkenésének eredménye az „oxidatív” stressz (8-12). Jóllehet a hyperglykémia következtében létrejövő oxidatív stressz az 1960-as évek eleje óta ismert volt (11), azonban sem a kiváltó okok, sem pedig következmények nem voltak még akkor tisztázottak. Mai tudásunk szerint ez lehet a micro- és nagy valószínűséggel a macroangiopathiás károsodások patomechanizmusának közös effektor tényezője (10-12).

Tehát az oxidatív stressz hatására előtérbe kerülő káros alternatív anyagcsere utak, a polyol és hexózamin út, valamint a fokozott AGE- képződés és a PKC aktiváció révén egyrészt részben érfali károsodások, részben lumenális, döntően haemorrheológiai változások jönnek létre. Ezen folyamatok eredményeként vasoconstrictio, oedema és ischaemia alakul ki, amelyek az endoneurális vérkeringés károsodását vonják maguk után demielinizációt és axon-atrophiát eredményezve (8,13,14).

Másrészt károsodik a neuron anyagcsereje, a membrán $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-áz}$ aktivitása, mely az ideghüvelyek lefűződésénél axonduzzadáshoz vezet, a myelinlemezek és az axon szeparálódik, úgynevezett axogliális diszjunkció jön létre (11,14-16).



1.ábra Hyperglycaemia következtében előtérbe kerülő alternatív anyagcsere utak és közös kapcsolódási pontjuk.

1.2.2. A diabeteses neuropathia prevalenciája

Napjainkban a cukorbetegek számát világszerte körülbelül 246 millióra, a tünetekkel járó diabeteses neuropathiában szenvedők számát 20-30 millióra becsülik. 2030-ra a cukorbetegség világméretű, járványszerű terjedése következtében a diabeteses neuropathiában szenvedők száma várhatóan megduplázódik (17).

A diabeteses neuropathia prevalenciája (5-100%) az irodalomban igen széles határok között mozog. A gyakoriságban mutatkozó jelentős eltérések nagyban függenek a különböző neuropathia formák diagnosztikus kritériumainak hiányától, az alkalmazott vizsgálómódszerektől, a vizsgált populáció heterogenitásától, a diabetes tartamától és típusától. Az autonóm neuropathia gyakoriságát 1,6-90% (18), míg a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulását 2,5-50% (2) körül adják meg különböző szerzők. Mérvadó, nagy esetszámot felölelő populáció alapú vizsgálatok alapján a polyneuropathia előfordulása 1-es típusú cukorbetegségben 8-54% közöttinek, 2-es típusú cukorbetegségben pedig 8-46% közöttinek bizonyult (19-25). Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit felmérő legátfogóbb epidemiológiai tanulmányban, az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban a perifériás neuropathia gyakorisága 28%-nak (26), míg az autonóm neuropathia 36%-nak bizonyult (27).

Újonnan kialakult 1-es típusú diabetesben az autonóm idegrendszeri károsodását először Fraser és munkatársai írták le 1977-ben (28). Későbbiekben hazai (29) és külföldi (30) vizsgálatok egyaránt alátámasztották az autonóm neuropathia jelenlétét újonnan felismert 1-es típusú cukorbetegségben, mely vizsgálatokban a prevalencia 14%-nak illetve 7,7%-nak bizonyult.

Újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitusban egy keresztmetszeti tanulmány a szenzoros neuropathia gyakoriságát 26% körülnek (31), míg egy másik tanulmány 10-18% körülnek találta (32).

1.2.3. Az autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége

Annak ellenére, hogy cukorbetegekben az autonóm neuropathia negatív hatással van mind az életminőségre, mind pedig a túlélésre, ez a diabetes egyik legkevésbé feltárt szövődménye (33). Klinikai és prognosztikus jelentőségére az utóbbi negyven évben derült fény (33-38). Az autonóm neuropathia prognosztikai jelentőségét az adja, hogy az autonóm idegrendszer az egész emberi testet behálózza, és szerepet játszik minden egyes szerv működésében.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a legtöbbet vizsgált és klinikai szempontból a legfontosabb formája a diabeteses neuropathiáknak. Jelenlétét már klinikailag tünetmentes esetekben is mind hazai (39), mind pedig külföldi (40) szerzők kimutatták, sőt, igazolódott, hogy az esetek többségében a klinikailag tünetmentes forma fennállása a jellemző.

Számos nagy epidemiológiai vizsgálat összesített eredményei alapján azt találták, hogy cukorbetegek 5 éves utánkövetése során a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte ötszörösére emeli a halálozást a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes páciensekhez képest (41).

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai manifesztációi igen változatosak. A nyugalmi tachycardiától kezdve, a csökkent fizikai terhelhetőségen, az orthostaticus hypotonián, az orthostaticus brady- illetve tachycardián, a csökkent baroreceptor érzékenységen, QT távolság megnyúláson, inrita- és perioperatív labilitáson át, a tünetmentes ischaemiáig és fájdalomtalan szívinfarktusig bezárólag.

A nyugalmi tachycardia, mely a klinikai manifesztációk közül a leggyakoribb és legkorábbi, az utóbbi évek nagy epidemiológiai tanulmányai alapján önmagában is a kardiovaszkuláris- és az összhálózás emelkedéséhez vezet (42,43). Irodalmi adatok szerint a coronariasclerosis gyors progressziója önmagában is együtt jár a szívfrekvencia emelkedésével és a szívfrekvencia variabilitás csökkenésével (44). A tachycardia, a progresszív atherosclerosis, valamint a károsodott autonom funkció következtében csökkent koszorúér áramlás együttesen segítik elő a myocardialis infarktus létrejöttét és fájdalomtalan lezajlását (45), mely ugyancsak növeli a halálozást (46).

Az autonóm diszfunkció által csökkenhet a fizikai terhelhetőség. Klinikai vizsgálatok során kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén fizikai aktivitásra csökkent szívfrekvencia és vérnyomás válasz (47), valamint a szív teljesítményének csökkenése (48) volt kimutatható kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes cukorbetegekhöz képest.

Az intaroperatív kardiovaszkuláris labilitáshoz hozzájárul, hogy a cukorbetegek kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén sokkal gyakrabban szorulnak vazopresszor támogatásra műtét során (49), valamint gyakrabban lép fel súlyos intraoperatív hypothermia (50).

A szimpatikus neuropathia következményeként fellépő orthostaticus hypotonia rossz prognózisát részben magyarázhatja, hogy a felállást követő szisztolés vérnyomásesés az elesés független előrejelzőjének bizonyult idős emberek körében (51), valamint orthostaticus vérnyomásesés hajlamosíthat a bal kamra hypertrophiájára is (52). Ezt az összefüggést támasztják alá azok a korábbi megfigyelések is, amelyek az orthostaticus hypotonia, valamint a diurnális vérnyomásváltozás beszűkülése közötti összefüggést igazolták (53,54). Követéses vizsgálatokban az orthostaticus hypotonia jelenléte emelte a stroke kockázatot (55), a myocardialis ischaemia előfordulását (56) és az összhalálást is (57). Az orthostaticus hypotonia tünetei gyakran összetéveszthetők a szintén a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következtében létrejövő, felállást követően kialakuló tachycardia-bradycardia szindrómával, mely palpitatio érzéssel, szédüléssel vagy akár syncopéval is járhat (58).

A csökkent, esetlegesen kiesett ischaemiás fájdalom késlelteti a myocardialis ischaemia illetve a szívinfarktus felismerését és a megfelelő kezelés idejében történő elkezdését, mely jelentős mértékben hozzájárul az autonóm neuropathia rossz prognózisához. Tizenkét keresztmetszeti tanulmány metaanalízisekor Vinik és munkatársai igazolták, hogy kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállásakor közel kétszeres a silent ischaemia kockázata a neuropathiában nem szenvedőkhöz képest (33). Valensi és munkatársai követéses vizsgálatának eredményei alapján a súlyos kardiovaszkuláris események előfordulását illetően a legnagyobb rizikót a tünetmentes ischaemia és az autonóm neuropathia együttes előfordulása jelenti, mely a vizsgált cukorbetegek 50%-ában fordult elő (59). A DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) vizsgálat 4,8 éves követése során azt találták, hogy a súlyos

autonóm károsodás jelenléte 4,33-szorosra növeli az akut szív- és érrendszeri történéseket és a szív eredetű halálozás relatív kockázatát 2-es típusú cukorbetegség körében (60).

Az autonóm neuropathia és az emelkedett mortalitás közötti összefüggést vizsgálva Ewing és munkatársainak vizsgálata alapján az autonóm neuropathiában szenvedők 2,5 éves mortalitása 27,5%-nak, az 5 éves mortalitása pedig 53%-nak bizonyult szemben a neuropathiától mentes cukorbetegségben észlelt 15%-hoz képest az 5 éves vizsgálati periódus alatt (61). Egy másik vizsgálat ennél valamivel alacsonyabb halálozási arányról számolt be, ahol az 5 éves mortalitás 27%-os volt a tünetmentes autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegség körében, míg 8% a neuropathiával nem rendelkező diabeteses populációhoz képest (62). Arra is felhívták a figyelmet, hogy az autonóm károsodás jelenléte mortalitás szempontjából erősebb prediktív értékkel bír, mint a szisztolés vérnyomás, a BMI, a szenzoros neuropathia, a proteinuria vagy a makrovaszkuláris szövődmények. Rathmann és munkatársai 8 éves követéses vizsgálata során 23%-os mortalitás növekedésről számolt be kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén cukorbetegség körében, ahol az autonóm károsodás a prognózis független rizikófaktorának bizonyult kortól, nemtől, diabetes tartamtól függetlenül (63).

Kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegség esetében beszámoltak hirtelen, nem várt halálesetről, melynek egyik oka a tünetmentes ischaemiát követő kamrai ritmuszavar lehet (63). Másik lehetséges okként felmerül a QT-távolság megnyúlása, mely szintén kamrai ritmuszavaron át okozhat hirtelen halált (64,65). Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai során a korrigált QT-távolság megnyúlásának mértéke és az autonóm neuropathia súlyossága között egyértelmű pozitív összefüggést igazolt mind 1-es, mind pedig 2-es típusú diabetesben (66), mind pedig alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus májbetegségekben is (67). Irodalmi adatok szerint a QT-távolság megnyúlása és a QT-diszperzió növekedése már a cukorbetegség felfedezésekor jelen van, és a szív eredetű halálozást előrejelző értéke meghaladja a mélylélegzést kísérő és a felállást követő szívfrekvencia változások prediktív értékét is (68).

Figyelmet érdemel az a klinikai megfigyelés, mely szerint a szimpatovagális egyensúly felborulása összefüggést mutat egyes gyulladáscsökkentő citokinek, mint IL-6 és a leptin, aktivációjával újonnan felismerésre került 2-es típusú diabetes mellitusban (69).

Szóba jön továbbá az önmagában is rossz prognózisú obstruktív alvási apnoe szindróma és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia között talált egyértelmű kapcsolat (70), valamint a neuropathia mellett létrejövő hypoglycaemia érzet és az ellenregulációs mechanizmusok következményes hiányának jelentősége is (62). Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat az autonóm neuropathiát a súlyos hypoglycaemia független rizikófaktoraként identifikaálta 1-es típusú diabetes mellitusban (71), míg egy másik, szintén nagy betegszámot felölelő tanulmány hasonló összefüggést igazolt 2-es típusú cukorbetegség körében (72).

A szívfrekvencia és a vérnyomás cirkadián ritmusának megváltozásáért nagyrészt a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúly felborulása - a vagus tónus éjszakai növekedésének elmaradása és a következményes relatív szimpatikus túlsúly - tehető felelőssé (53,73-75). E jelenség következményeként autonóm neuropathiában szenvedőkben a silent infarktus jelentkezésére leginkább az esti és éjszakai órákban számíthatunk (76). Fontos következmény a bal kamra hypertrophia kialakulása is. A bal kamra hypertrophia önmagában is a kardiovaszkuláris halálozás egyik fontos előrejelző tényezője, ami az arrhythmia hajlam fokozásán keresztül még tovább növeli a kardiovaszkuláris rizikót. Igazolást nyert, hogy a paraszimpatikus neuropathia és következményes bal kamra hypertrophia is a QT-távolság megnyúlását eredményezi non-dipper hypertóniásokban, ami a kamrai ritmuszavarok és ezen keresztül a hirtelen szívhalál fokozott kockázatával jár (77). Autonóm neuropathia fennállásakor a bal kamra hypertrophia kialakulása már normotóniás diabetesesekben is megfigyelhető (78). Az autonóm idegrendszeri károsodással összefüggő non-dipper jelenség is a halálozás emelkedésével jár (79,80). Az autonóm neuropathia és a cirkadián vérnyomásváltozások összefüggését vizsgálva bebizonyították, hogy a diurnális ritmus megváltozása hypertóniás cukorbetegségben is az autonóm neuropathia függvénye (81). Munkacsoportunk korábban az autonóm neuropathia és a hypertonia közötti összefüggésre világított rá csökkent glukóztoleranciában (82), 1-es típusú cukorbetegségben (83), valamint normalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben (84).

A szívfrekvencia szimpatikus-paraszimpatikus szabályozása jól jellemezhető a szívfrekvencia variabilitás (HRV) vizsgálatával (85-87). A szívfrekvencia variabilitás csökkenése önmagában is hozzájárul az emelkedett halálozáshoz. Beszűkülése, mely a

vegetatív idegrendszeri károsodás legkorábbi és legérzékenyebb jele (88-90), szoros korrelációt mutat az autonóm neuropathia prognózisával (91). A bal kamra hypertrophiával összefüggésbe hozható emelkedett halálozás hátterében is felvetődik a beszűkült szívfrekvencia variabilitás kóroki szerepe. Magasvérnyomásban szenvedő betegekben fordított összefüggést találtak a szívfrekvencia variabilitás csökkenése és a bal kamrai tömeg index növekedése között (92).

Az akut myocardialis infarktust követő HRV csökkenés fontos rizikótényezőnek bizonyult elsősorban a súlyos arrhythmiákból eredő hirtelen halálozás szempontjából (93). Az ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) vizsgálat eredményei igazolták, hogy myocardialis infarktuson átesett betegekben a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a hirtelen szívhalál egyéb rizikótényezőktől független előrejelzőjének tekinthető (94). A Framingham Heart Study keretében nagy populációban igazolták, hogy a HRV beszűkülése az emelkedett összhálaózás prediktív tényezője, és prognosztikus értéke van az újonnan jelentkező szívbetegségek tekintetében is (95,96). A hyperinsulinaemiával összefüggő fokozott kardiovaszkuláris kockázat kialakulásában is jelentős szerepe lehet a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének, mivel már mérsékelt fokú hyperinsulinaemia csökkenti a vagus hatást a szívben szimpatikus dominanciát eredményezve, ami az egyik legjelentősebb arrhythmogén tényező (97). Egy 15 éves követéses vizsgálat nemrégiben publikált adatai szerint diabetesben a HRV minden frekvenciatartománybeli paramétere összefüggést mutatott a halálozással, csupán az alacsony frekvenciájú összetevők bizonyultak a halálozás független meghatározójának (98). Továbbá igazolást nyert, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a csökkent szívfrekvencia variabilitás összefügg a szubklinikus balkamra diszfunkcióval, mely szintén hozzájárulhat az emelkedett halálozáshoz (99).

Munkacsoportunk közelmúltbeli tanulmányában igazolta, hogy cukorbetegségben súlyosabb fokú a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, mint a magasvérnyomásban szenvedő betegekben, továbbá a két kóroki tényező szívfrekvencia variabilitásra gyakorolt prognosztikus hatása összeadódik (100). Ezen eredmények összecsengenek az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) vizsgálat eredményeivel, mely szerint a csökkent szívfrekvencia variabilitás egymástól függetlenül összefüggést

mutatott mind a cukorbetegséggel, mind pedig a hypertóniával, és együttes fennállás esetén hatásuk összeadódott (101).

A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét a neuropathia kialakulásában számos nagy epidemiológiai tanulmány igazolta (26,27,102-105). A Pittsburgh vizsgálatban az emelkedett LDL- koleszterin, a csökkent HDL-koleszterin szint valamint a magasvérnyomás a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia független meghatározójának bizonyult 1-es típusú cukorbetegségben (102).

Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat célja a cukorbetegség szövődményeinek és rizikófaktorainak átfogó epidemiológiai felmérése volt 1-es típusú diabetesben. Tizenhat országból háromezer-kettőszázötven 1-es típusú cukorbeteg vizsgálva a perifériás neuropathia az életkorral, a diabetes-tartammal, az anyagcserehelyezettel, a testmagassággal, a retinopathiával, a dohányzással, a csökkent HDL-koleszterin értékkel, az emelkedett diasztolés vérnyomásértékkel, a microalbuminuriával és az emelkedett triglicerid értékkel mutatott szignifikáns összefüggést (26). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral, a cukorbetegség fennállásával, a HbA_{1c} értékkel, a diasztolés vérnyomásértékkel, a HDL-koleszterin szint csökkenéssel, a retinopathia és albuminuria fennállásával. Új összefüggésként igazolta a vizsgálat az autonóm neuropathia összefüggését az összkoleszterin/HDL-koleszterin hányadossal, a trigliceridszinttel és a dohányzással (27). A vizsgálat egyik legfontosabb eredménye, hogy első alkalommal sikerült igazolni az autonóm diszfunkció és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása közötti egyértelmű kapcsolatot.

Spallone és munkatársai igazolták, hogy az autonóm neuropathia 2-es típusú cukorbetegségben szoros összefüggést mutat az életkorral, míg 1-es típusú cukorbetegségben a diabetes-tartammal és az anyagcserehelyezettel. A retinopathia és az emelkedett vérnyomásértékek szignifikáns korrelációt mutattak a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával, míg a lipidparaméterek, a dohányzás és a testsúly tekintetében nem sikerült hasonló összefüggést igazolni (103). Az EURODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat 7,3 éves követésének során arra a kérdésre keresték a választ, hogy a vizsgálat elején ép perifériás idegfunkcióval rendelkező betegeknél mely tényezők határozzák meg a neuropathia kialakulását. A cukorbetegség időtartama, a HbA_{1c} érték, a BMI, a dohányzás és a retinopathia bizonyult a perifériás neuropathia független előrejelzőjének (104). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia független kockázati

tényezői az életkor, a HbA_{1c} érték, a szisztolés vérnyomás, a retinopathia és a disztális szimmetrikus polyneuropathia voltak (105).

1.2.4. A szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége

Az autonóm neuropathiához hasonlóan a szenzoros neuropathia is a progrediáló jellegű formák közé tartozik. A leggyakrabban előforduló típusos forma a disztális típusú szimmetrikus szenzomotoros polyneuropathia, mely metabolikus és mikrovaszkuláris változások együttes hatásának tulajdonítható. A Rochester vizsgálat adatai alapján a neuropathia súlyossága összefüggést mutatott a diabetes időtartamával és az anyagcserehelyzettel (106).

Kezdetben jellemzően szenzoros tünetek dominálnak, melyek a lábujjakat érintik. A betegség előrehaladtával a lábat és az alsó végtagot, majd felső végtagot is involválja, harisnya-kesztyű mintázatnak megfelelően. Jellemző a panaszok nyugalomban, gyakran éjszaka való jelentkezése. A szenzoros neuropathia leginkább paraesthesiák formájában jelentkező ún. „pozitív tünetegyüttese” a diabeteses neuropathia leggyakoribb és legismertebb manifesztációja. Domináló vastagrost-károsodás esetén bizonytalanságérzés, a finom tapintás és vibrációérzet károsodása, valamint az alsó végtagi reflexek kiesése a jellemző. A vékony szenzoros rostokat érintő idegkárosodás fennállása esetén a hő- és fájdalomérzet károsodása áll előtérben. E „negatív tünetegyüttes” a beteg számára jellemzően nem okoz panaszt, és így viszonylag hosszú időn keresztül észrevétlen maradhat (107).

Forsblom és munkatársai százharmincnégy 2-es típusú cukorbeteg 9 éves utánkövetése során igazolták, hogy az anyagcserehelyzet, a microalbuminuria és a disztális szimmetrikus polyneuropathia a kardiovaszkuláris halálozás független rizikófaktorai (108). Egy másik utánkövetéses vizsgálatban a csökkent vibrációérzet kimutatásával diagnosztizált szenzoros neuropathia az emelkedett halálozás független előrejelzőjének bizonyult cukorbeteg körében (109).

A neuropathia magas prevalenciája nem magyarázható csupán a diabetes-tartammal és az rossz anyagcserehelyzettel, ezért felmerült egyéb, az idegkárosodás

kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok szerepének lehetősége is. Ilyen rizikófaktorok az életkor, a testmagasság, a dohányzás, a magasvérnyomás és a lipidparaméterek (110-114). A Pittsburgh vizsgálatban négyszáz 1-es típusú cukorbeteg vizsgálata során a csökkent HDL-koleszterin érték szignifikáns összefüggést mutatott a szenzoros neuropathiával (111).

Az EUODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban 1-es típusú diabetesben szenvedőkben 28%-nak bizonyult a disztális szimmetrikus polyneuropathia prevalenciája, mely szoros összefüggést mutatott az anyagcserehelyzettel (26). A vizsgálat kezdetekor észlelt kóros vibrációérzet a későbbi súlyos alsó végtagi szövődmények és a mortalitás szempontjából egyértelműen meghatározónak bizonyult. Kóros vibrációérzet esetén az alsó végtagi fekély 4,5-szer, a gangrena 3,6-szer, az amputáció 6-szor és a halálozás 4-szer gyakoribb volt a normál vibrációs küszöbértékkel rendelkező betegekhez képest. Az EUODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat eredményei egyértelműen megerősítik az anyagcserehelyzet és a szenzoros neuropathia kialakulásának összefüggését, emellett alátámasztják a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét a szenzoros neuropathia létrejöttében. A 7 éves utánkövetés során a vizsgált 1-es típusú cukorbeteg mintegy negyedénél alakult ki szenzoros neuropathia, mely az életkorral, a diabetes-tartammal, az anyagcserehelyzettel, a hypertóniával, a hyperlipidémiával, a testsúllyal és a dohányzással volt összefüggésben (114). A HbA_{1c} érték, a triglicerid szint, a hypertonia, a dohányzás, a BMI és a nephropathia a kóros vibrációérzet független rizikófaktorának bizonyult (115). Az elmúlt években egyéb tanulmányok is igazolták egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint a túlsúly (116) és a triglicerid szint (117), szerepét a szenzoros neuropathia kialakulásában. Négyszázhatvanhárom fiatal 1-es típusú cukorbeteg vizsgálata során a hypertonia a szenzoros neuropathia szignifikáns rizikófaktorának bizonyult (118).

A rossz prognózis egyik fontos összetevője, hogy a diabeteses láb legfontosabb kóros tényezőjének napjainkban a disztális típusú, szenzoros polyneuropathiát tartjuk. Ugyanakkor a polietiológiás kórkép kialakulásában a motoros és az autonóm rostok károsodása, illetve egyéb tényezők (micro- és macroangiopathia diabetica, strukturális csont- és ízületi eltérések, statikai változások, sérülések, fertőzések) is szerepet játszanak (119). A legfontosabb etiológiai tényező a szenzoros neuropathia: a tapintás-,

hő- és fájdalomérzet károsodása következtében a beteg gyakran nem vesz tudomást az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, sokszor mindennapos, részben nyomás által okozott sérülésekről. Ily módon trophicus (neuropathiásnak is nevezett), típusosan fájdalomtalan ulcus keletkezhet, mely melegágya az általában polimikróbás fertőzéseknek.

Az autonóm neuropathia következtében kialakuló sudomotor funkciózavar az alsó testfél izzadásának csökkenéséhez vezet, így a bőr berepedezik és könnyebben kisebesedik, könnyebbé válik az infekcióknak a mélyebben fekvő szövetek felé terjedése is. A diabeteses láb a fejlett országokban a kórházi felvételek leggyakoribb oka cukorbetegség körében. Becslések szerint cukorbetegség élete során 25% a valószínűsége alsó végtagi fekély kialakulásának (120), továbbá minden 30 másodpercben egy alsó végtagi amputáció történik valahol Földünkön, melyek megközelítőleg 85%-a megelőzhető lenne (121). Napjainkban az amputációk száma még magasabb, 20 másodpercenként kerül sor egy alsó végtag csonkolására cukorbetegségben (AJM Boulton, személyes közlés, 2015). A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk közel felét cukorbetegségeken végzik. Az amputációkkal összefüggő halálozás igen magas: egy éven belül 15-41%, 3 éven belül 20-50%, 5 éven belül 39- 68% közötti. A követéses tanulmányok eredményei alapján elmondhatjuk, hogy három év elteltével a betegek egyharmadában, öt év elteltével pedig csaknem felében újabb azonos oldali amputáció elvégzése válik szükségessé. Az elkerülhetetlenné váló ellenoldali amputációk esetében ezen adatok 23%, illetve 28%-nak bizonyultak (122,123).

A proprioceptív funkció ép volta döntő jelentőségű járáskor. A szenzoros neuropathia rossz prognózisához hozzájárul az is, hogy perifériás neuropathia fennállása esetén az időskorúak elesésének kockázata 20-szoros (124). Figyelembe véve, hogy a szenzoros neuropathia az osteoporosis önálló rizikófaktora (125), ezért az elesések kockázatának jelentős fokozódása miatt a csonttörések kockázata is magasabb lesz.

A diabeteses láb ellátásával összefüggő kiadások jelentős mértékben terhelik az egészségügyi költségvetést. Körülbelül másfél évtizede világszerte felismerték a prevenció – a jó anyagcserekontrollra való törekvés, a láb önvizsgálata, és a láb gondos ápolása- fontosságát, mely nem csupán jelentős mértékben javíthatja a cukorbetegség életminőségét, hanem csökkentheti a társadalomra nehezedő terheket és az egészségügyi költségeket is (126).

1.3. Neuropathia újonnan felismert diabetesben

Jól ismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kórfejlődése évekre elnyúlik, a progresszió jellegzetesen tünetmentesen és a háttérben zajlik. Az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinzulinaemia és a postprandialis hyperglycaemia évekkal megelőzik az éhomi vércukorszint emelkedését. Ez a tünetmentes periódus jellemzően 4-7 évig is eltarthat (127). Ennek megfelelően nem meglepő, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegségben neuropathiára utaló vizsgálati eltérés, vagy neuropathiás panasz már jelen lehet a betegség felismerésékor. Panaszokat okozó neuropathiás szövődéssel 1-es típusú diabetesben a betegség felismerését követő első években ritkábban találkozhatunk.

A cukorbetegség diagnózisának felállításakor a neuropathiás károsodások széles skálájával találkozhatunk az irodalomban, úgymint csökkent motoros és szenzoros idegvezetés (128-130), emelkedett hőérzetküszöb (131), csökkent szívfrekvencia variabilitás (28,132).

Pirart és munkatársai végezték az egyik első és legátfogóbb vizsgálatot a neuropathia prevalenciájára vonatkozóan. A cukorbetegség diagnózisának idején a vizsgált betegek 12%-ában talált neuropathiát (133). Ziegler és munkatársai újonnan felfedezett 1-es típusú cukorbetegségben az autonóm neuropathia prevalenciáját 7,7%-nak találták (134). Hazai vizsgálatok során újonnan felismerésre került 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében 30%-os gyakoriságot sikerült igazolni autonóm neuropathia tekintetében, míg a szenzoros neuropathia előfordulása 25%-os volt. Az autonóm dysfunctio szoros kapcsolatban állt a szenzoros károsodással (135).

Újonnan diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegségben a szenzoros neuropathia 8,3%-nak, míg a kontrollcsoportban 2,1%-nak bizonyult (136). További keresztmetszeti tanulmányok ennél magasabb prevalenciát igazoltak 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának felállításakor: a szenzoros neuropathia gyakoriságát 26% (31), illetve 10-18% körülinek találták (32). A diabeteses neuropathia gyakoriságára vonatkozóan újonnan felfedezett 2-es típusú diabetesben hazánkban Kempler és munkatársai közöltek adatokat. Autonóm neuropathia 43 %-ban (29), míg szenzoros károsodás a betegek felében fordult elő (137). Továbbá a munkacsoport igazolta, hogy a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak – a magasvérnyomás, a dohányzás,

az emelkedett össz-koleszterin érték – szerepe lehet a perifériás neuropathia kialakulásában újonnan felfedezett 1-es típusú cukorbetegségben (138).

A cukorbetegség felismerésekor már jelenlévő neuropathia gyakran jár együtt szenzoros tünetekkel (60%), erectilis dysfunctioval (40%) valamint autonóm érintettséggel (33%) (139). Ezen adatok a vékony myelinizált és a vékony nem myelinizált rostok korai érintettségét jelzik, melyek felelősek a fájdalom- és a hőérzetért. Ezt az állapotot nevezzük vékonyrost neuropathiának, ahol a kis kaliberű (vékony myelinizált A-delta és myelinizálatlan C típusú) szomatikus idegrostok szelektív illetve domináló károsodása a jellemező. A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentőségét az adja, hogy mai ismereteink alapján a vékonyrostok károsodása lehet a legkorábbi elváltozás a diabeteses neuropathia kórfejlődése során (140), ezért a vékonyrostok funkcionális vagy morfológiai eltéréseinek kimutatása a diabeteses neuropathia diagnózisának korai felállítására lehet alkalmas. A mindennapi klinikai gyakorlatban nehézséget jelent, hogy a jellegzetes klinikai kép ellenére, a hagyományosan elérhető diagnosztikai módszerek (hangvilla, monofilamentum, elektrofiziológia) negatív eredménye alapján a vékonyrost neuropathia nem kerül felismerésre. Jelenleg számos morfometriai (az idegrostok állapotának direkt vizsgálata) és funkcionális módszer létezik, melyek segítségével a vékonyrost neuropathia klinikai diagnózisa felállítható illetve megerősíthető. Fontos azonban kiemelni, hogy a vékonyrost neuropathia diagnózisának a mindennapi gyakorlatban ma is alapvetően a klinikai képen kell alapulnia (141).

1.4. Neuropathia prediabetesben

A prediabetes (WHO ajánlása szerint: köztes hyperglykaemia) a 2-es típusú cukorbetegség nagy kockázatú előállapotait jelentő közös megnevezés, mely magában foglalja az emelkedett éhomi vércukorszintet (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glukóztoleranciát (impaired glucose tolerance, IGT). Mindkettő esetében egy köztes állapotról van szó a normális glukóztolerancia és a diabetes mellitus között. A WHO ajánlása alapján emelkedett éhomi vércukorszintet (IFG-t) diagnosztizálunk, ha

az éhomi vércukorszint $\geq 6,1$ mmol/l és $< 7,0$ mmol/l és a 75 gramm orális glukóztolerancia teszt (OGTT) 2 órás értéke $< 7,8$ mmol/l. Csökkent glukóztoleranciáról (IGT) akkor beszélünk, ha az éhomi vércukorszint $< 7,0$ mmol/l és az OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$ mmol/l (142). Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA: American Diabetes Association) a csökkent glukóztolerancia esetében ugyanezeket a határértékek alkalmazza, azonban az IFG esetében alacsonyabb éhomi tartományt javasol (5,6-6,9mmol/l), valamint bevezette az 5,7-6,4%-os HbA_{1c} értéknek megfelelő új kategóriát, mint a diabetes nagy kockázattal járó előállapotát (143). A prediabetes diagnosztikai kritériumait az 1. táblázatban foglaltam össze.

1.táblázat A prediabetes diagnosztikai kritériumai

| | Szénhidrátanyagcsere állapot | Vénás plazmában mért glukózkoncentráció (mmol/l); ill. HbA _{1c} (%) |
|---------------------------------|--------------------------------|--|
| WHO 1999-es és 2006-os ajánlása | IFG: emelkedett éhomi vércukor | éhomi vércukorszint $\geq 6,1$ és $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $< 7,8^*$ |
| | IGT: csökkent glukóztolerancia | éhomi vércukorszint $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$ |
| ADA 2010-es ajánlása | IFG: emelkedett éhomi vércukor | éhomi vércukorszint 5,6-6,9# |
| | IGT: csökkent glukóztolerancia | éhomi vércukorszint $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$ |
| | HbA _{1c} | 5,7-6,4 |

* a mérés ajánlott az IGT és a cukorbetegség kizárása céljából

a 2 órás vércukormérés nem ajánlott

Becslések szerint 2030-ra világszerte 472 millió lesz a csökkent glukóztoleranciában szenvedők száma a felnőtt lakosság körében (144-146). Számos tanulmány igazolta a neuropathia jelenlétét 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának

felállításakor, ami arra engedett következtetni, hogy a perifériás idegkárosodás a cukorbetegség megelőző állapotában, prediabetesben is jelen lehet. Az elmúlt évtizedben több vizsgálat igazolta az IGT és az idiopathiás neuropathia közötti összefüggést (147-149), sugallva ezzel, hogy ez talán a diabeteses idegkárosodás legkorábbi stádiuma. Kezdetben nagy skepticizmus fogadta ezt a feltételezést, de gyorsan sokak által elfogadott tényné vált, jóllehet a neuropathia és prediabetes közötti kapcsolat komplexebb, mint az elsőre tűnhetett.

A prediabetes és a neuropathia közötti kapcsolat bizonyítékai két forrásból származnak. Az egyik azon tanulmányok összessége, melyek az IGT magasabb előfordulását igazolták idiopathiás axonális polyneuropathiában szenvedő betegek körében. A másik pedig azok az eset-kontroll és populáció alapú vizsgálatok, melyek a neuropathia prevalenciáját vizsgálták a szénhidrát-anyagcsere-zavar különböző típusaiban. Számos nem kontrollált klinikai vizsgálatban idiopathiás neuropathiában szenvedő betegek körében 40% körüli arányban csökkent glukóztolerancia igazolódott (148-150). Ez az arány lényegesen alacsonyabbnak (<15%) bizonyult a korban illesztett egészséges csoportban megfigyelthez képest (151). Ismeretlen eredetű neuropathiában (idiopathiás polyneuropathia, axonális polyneuropathia vagy vékonyrost neuropathia) szenvedő betegeket vizsgáltak Singleton és munkatársai. A vizsgálati populáció 31%-a esetében korábban fel nem ismert cukorbetegséget, míg 25%-a esetében egyéb szénhidrát-anyagcsere-zavart (IFG vagy IGT) igazoltak. Azon betegek körében, akikben döntően szenzoros vagy fájdalmas tünetek domináltak, 35%-nak bizonyult az IGT vagy IFG előfordulása, szemben a szenzomotoros tünetekről beszámoló csoportban, ahol a normál populációval megegyező arányú volt a prediabetes előfordulása (152). Hoffman és munkatársai krónikus idiopathiás axonális polyneuropathiában szenvedő egyének vizsgálatakor közel kétszer gyakoribbnak (62%) találták a szénhidrátanyagcsere-zavar valamilyen formájának az előfordulását a korban illesztett normális populációval összehasonlítva. A betegek 39 %-ában volt igazolható magasabb éhomi vércukorérték (36 esetben IFG, 3 esetben diabetes), azonban OGTT elvégzését követően ennél jóval nagyobb arányban (62%) igazolódott szénhidrátanyagcsere-zavar (38 esetben IGT, 24 esetben cukorbetegség) (153).

Az idiopathiás axonális polyneuropathia és az IGT közötti kapcsolatot kontrollált vizsgálatok ezidáig nem erősítették meg. Kontrollcsoporttal is rendelkező

vizsgálatban az előzőekhez hasonlóan emelkedett volt a prediabetes előfordulása idiopathiás polyneuropathiában a neuropathiával nem rendelkező csoporthoz viszonyítva (IFG: 4,1% vs. 2%; IGT: 24,5% vs 10,2%). Azonban az adatok életkorra és nemre történt korrekcióját követően szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két csoport között (154). Említésre méltó, hogy szénhidrátanyagcsere-zavar kimutatására szolgáló laboratóriumi vizsgálatok közül az OGTT sokkal szenzitívebbnek bizonyult az éhomi vércukorérték vagy a HbA_{1c} meghatározásánál. Idiopathiás szenzoros neuropathiás egyéneket vizsgálva az OGTT elvégzését követően a cukorbetegség prevalenciája 13%-nak, míg az IGT gyakorisága 45 %-nak bizonyult. Az éhomi vércukorérték kizárólagos meghatározása az ADA 1997-es ajánlásának megfelelően (IFG: 7,5%, diabetes: 3,7%), illetve a HbA_{1c} érték meghatározása (26%-ban kóros) kevésbé bizonyult szenzitívnek (155).

Számos populáció alapú tanulmány vizsgálta a szenzoros neuropathia gyakoriságát különböző vizsgálómódszereket – kérdőívek (116,156,157), kalibrált hangvilla (116,156), monofilamentum (158-160), idegvezetési sebesség (161) és kvantitatív szenzoros tesztek (31,161-163) – alkalmazva. Ziegler és munkatársai a polyneuropathia gyakoriságát vizsgálva 7,4 %-nak találták normál glukóztoleranciájú egyéneknél, 11,3%-nak IFG-ben, 13,0%-nak IGT-ben és 28%-nak cukorbetegségben. Habár jól látható egy tendencia növekedés, a különbség csupán a cukorbeteg és a kontroll csoportja között bizonyult szignifikánsnak (116). Külön alcsoportként vizsgálták a neuropathia előfordulását szívinfarktuson átesett betegekben, de ez esetben is csak a diabeteses csoportban sikerült emelkedett rizikót igazolni (156).

A San Luis Valley Diabetes tanulmányban a vibrációérzet cukorbeteg 26%-a, IGT-s egyének 11,2%-a, ugyanakkor egészséges kontroll személyek 3,9%-a esetén utalt a szenzoros neuropathia előfordulására (31). Vibráció- (161,162) illetve hőérzet-küszöbérték (162) meghatározáson alapuló vizsgálatok csupán a diabeteses csoportban igazoltak emelkedett küszöbértékeket, az enyhébb fokú szénhidrát-anyagcserezavarban szenvedőkben nem. Ezen adatok azt sugallják, hogy a csökkent glukóztoleranciában jelentkező neuropathia, hasonlóan a korai cukorbetegségben kimutatható neuropathiához döntően a nem myelinizált vékonyrostokat érinti, mely gyakran jár együtt szenzoros tünetekkel, fájdalommal és autonóm működészavarral. A prevalencia adatok közti különbség nagy valószínűséggel a beteg-, és kontrollcsoportok

különbözőségében valamint az eltérő vizsgálmódszerekben rejlik. A fent említett tanulmányok többségében a neuropathia kimutatására használt vizsgálmódszerek nem elég szenzitívek vékonyrost neuropathia kimutatására (2).

A csökkent glukóztoleranciában jelentkező neuropathia vizsgálata szempontjából az egyik legátfogóbb tanulmányban az intraepidermalis idegrostok sűrűsége (IENFD) szignifikáns összefüggést mutatott az éhomi és a 2 órás vércukor értékekkel OGTT során. Egy éves életmódterápiát követően az idegrost sűrűség normalizálódott, sugallva ezzel, hogy a punch bőrbíopszia nemcsak a neuropathia korai stádiumának kimutatására, de a progresszió követésére is alkalmas (164). Egy közelmúltban megjelent tanulmányban szignifikánsan alacsonyabb válasz volt kimutatható kvantitatív sudomotor axon reflex vizsgálat során IGT-ben a kontrollcsoporthoz képest, mely szintén a vékonyrostok károsodását látszik alátámasztani (165). Munkacsoportunk vizsgálata során szignifikánsan magasabb volt a szenzoros neuropathia előfordulása csökkent glukóztoleranciában szenvedőkben a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Tanulmányunkban IGT-ben Neurometerrel vizsgálva elsősorban a vékonyrostok működését jellemző, alacsony frekvencián mért áramérzet küszöbértékeket találtuk kórosnak, valamint a Medoc készülék használatával a szintén döntően a vékonyrostok károsodását jellemző melegérzet küszöbérték bizonyult kórosnak a kontrollcsoporthoz viszonyítva (166).

Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata során Rezende és munkatársai a mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változásokat 54,5%-ban találták kórosnak csökkent glukóztoleranciában szenvedőkben (167). Populáció alapú tanulmányban a felállást kísérő szívfrekvencia-változást találták kórosnak IGT-ben, IFG-ben azonban a szignifikancia a többszörös korrekció során elveszett (168). Kórosnak bizonyult a mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változás a Hoorn vizsgálatban, a kóros értékek előfordulását tekintve növekvő tendenciát mutatva normál glukóztoleranciától IGT-n keresztül a diabetesig, a tendencia azonban nem volt szignifikáns. Továbbá csökkent szívfrekvencia-variabilitás is kimutatható volt IGT-ben és cukorbetegségben egyaránt (169). Hypertoniás, IGT-s betegek körében az öt kardiovaszkuláris reflex tesztet elvégezve legalább egy teszt 66 %-ban kórosnak bizonyult, valamint 24 órás vérnyomásmonitorozás során a hypertoniás időindex és hyperbariás impakt értékek egyaránt szignifikáns összefüggést mutattak az autonóm károsodás előfordulásával, és annak súlyosságával (170). Munkacsoportunk korábbi tanulmányában az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt közül a kontrollcsoporthoz

viszonyítva négy bizonyult kórosnak IGT-s egyének csoportjában, valamint szignifikánsan alacsonyabb szívfrekvencia-variabilitás igazolódott (166).

Az autonóm diszfunkciónak csökkent glukóztoleranciában is szerepe van a non-dipper jelenség kialakulásában: Chen és munkatársai dipper és non-dipper hipertóniás egyéneknél a szívfrekvencia spektrális analízise és a glukóztolerancia egyidejű vizsgálatával igazolták, hogy a csökkent glukóztoleranciájú betegekben a vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológiás csökkenésének elmaradásáért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé (171).

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a diabetes szövődményei szempontjából - beleértve a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást - az IGT független rizikótényezőnek tekinthető (172,173). Prognózis szempontjából kiemelendő, hogy életkorban illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva IGT-ben emelkedett az összhalálozás (174,175), valamint 2-5 szörös a koronária betegség, a szívinfarktus és a stroke kialakulásának kockázata (175,176). Ezek az adatok összességében valószínűsítik az IGT önálló kóros szerepét a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros neuropathia kialakulásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során a következő kérdésekre kerestem a választ:

1. Milyen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája és melyek a jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyénekből?
2. Igazolható-e összefüggés az autonóm funkció és a 24 órás vérnyomás-paraméterek között csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében?
3. Melyek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyénekből, kimutatható-e a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kóroki szerepe?
4. Csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében milyen a szenzoros neuropathia előfordulása és melyek a jellegzetességei?
5. Melyek a szenzoros neuropathia kialakulásának kockázati tényezői csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyénekből, és melyek a független rizikófaktorok?

3. VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK ÉS VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

Vizsgálataimat a Semmelweis Egyetem I. számú Belgyógyászati Klinika Neuropathia Laboratóriumában megjelent, az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezést adó betegek körében végeztem. A kontrollcsoport részben klinikán dolgozó személyekből, részben azok egészséges hozzátartozóinak köréből került ki. Az autonóm tesztek eredményét az életkor és a nem befolyásolja (177,178), ezért a kontrollcsoportot életkorban és nemben a betegcsoporthoz igazítottuk.

Jelen értekezésemben a csökkent glukóztoleranciájú egyének vizsgálatának eredményeit szeretném összefoglalni.

3.1. A betegbeválasztás feltételei

Keresztmetszeti vizsgálatunkba hetvenöt csökkent glukóztoleranciájú egyént (férfi/nő: 34/41, életkor [\pm SD]: 58,67 \pm 11,05 év, éhomi vércukor: 5,63 \pm 0,58 mmol/l, 120' vércukor: 8,74 \pm 0,96 mmol/l, HbA1c: 6,03 \pm 0,30%), valamint negyven élekorban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (férfi/nő: 17/23, életkor [\pm SD]: 55,13 \pm 9,95 év, éhomi vércukor: 4,67 \pm 0,47 mmol/l, 120' vércukor: 4,93 \pm 0,45 mmol/l, HbA1c: 5,00 \pm 0,47%) vontunk be. A csökkent glukóztoleranciát a WHO 1999-es ajánlásának megfelelő vércukorértékek alapján diagnosztizáltuk (az éhomi vércukorszint <7,0 mmol/l és az OGTT 2 órás értéke \geq 7,8 és <11,0 mmol/l). Emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) nem fordult elő a vizsgált egyének körében.

A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratoriumi adatait a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai

| | IGT csoport | Kontrollcsoport | p |
|---|--------------------|------------------------|----------|
| Életkor (év) | 58,67±11,05 | 55,13±9,95 | 0,093 |
| Férfi# | 34 (45,3) | 17 (42,5) | 0,845 |
| Testsúly (kg) | 84,09±15,38 | 72,03±12,42 | <0,0001 |
| Testmagasság (cm) | 167,45±8,46 | 169,56±9,11 | 0,221 |
| BMI (kg/ m ²) | 29,94±4,71 | 25,05±3,97 | <0,0001 |
| éhomei vércukor (mmol/l) | 5,63±0,58 | 4,67±0,47 | <0,0001 |
| 120' vércukor (mmol/l) | 8,74±0,96 | 4,93±0,45 | <0,0001 |
| HbA _{1c} (%) | 6,03±0,30 | 5,00±0,47 | <0,0001 |
| Koleszterin (mmol/l) | 5,02±1,08 | 5,08±1,01 | 0,779 |
| Triglicerid (mmol/l) | 1,52±0,96 | 1,38±0,55 | 0,413 |
| LDL-koleszterin (mmol/l) | 3,13±0,89 | 3,18±0,98 | 0,818 |
| HDL-koleszterin (mmol/l) | 1,42±0,38 | 1,46±0,76 | 0,724 |
| 24 órás szisztolés átlagvényomás (Hgmm) | 126,14±11,81 | 116,69±10,22 | <0,0001 |
| 24 órás diasztolés átlagvényomás (Hgmm) | 75,14±6,78 | 71,10±6,04 | 0,002 |
| 24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc) | 72,63±9,67 | 77,97±8,92 | 0,005 |
| dohányzás# | 15 (20,3) | 8 (20,0) | 1,000 |

Az adatokat átlag ±SD, illetve n (%) formájában tüntettem fel. A csoportok közti különbségek számítása kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, illetve χ^2 -próba segítségével történt.

A kategorikus változókat % formájában adtam meg

A vizsgálatban résztvevő összes személy sinusritmusban volt, a nyugalmi EKG minden esetben normális volt. A kórelőzmény, a részletes – a neurológiai státuszt is magába foglaló - fizikális vizsgálat, nyugalmi EKG és mellkas röntgen alapján tüdőbetegség, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, vitium és egyéb, az autonóm tesztek eredményét befolyásoló eltérés minden esetben kizárható volt.

A beválasztásra kerülő személyek esetében az aktuálisan vizsgált betegségen kívül (csökkent glukóztolerancia) kizárható volt minden egyéb olyan - endokrin, hepatikus, neurológiai vagy pszichiátriai (beleértve az alkoholizmust is) - kórfolyamat fennállása, ami mai ismereteink szerint neuropathia kialakulásához vezethet. A neuropathia, illetve Cardiotens vizsgálatot megelőző 48 órában a betegek minden olyan gyógyszer szedését kihagyták, ami az autonóm vagy szenzoros funkciót esetleg befolyásolhatta volna. A vizsgált egyének egyike sem szedett olyan gyógyszert, amelyik a vérnyomást illetve a vérzsír értékeket befolyásolta volna, valamint a tanulmányban résztvevő minden személyt felkértünk, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában az erőteljes fizikai terheléstől, a dohányzástól, koffein, és alkoholfogyasztástól tartózkodjon.

3.2. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata

A kardiovaszkuláris autonóm funkciót az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt segítségével értékeltük, a 24 órás ambuláns vérnyomás és szívfrekvencia monitorozást a Meditech CardioTens-01 készülék segítségével végeztük.

3.2.1. A Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek

A Ewing-féle standard teszteként ismertté vált öt kardiovaszkuláris autonóm reflexteszt 1973-tól kezdődő mind szélesebb körű alkalmazása hozzájárult a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentőségének felismeréséhez (29,53,179,180). A reflextesztek egyaránt alkalmasak az autonóm neuropathia szűrésére és a progresszió megítélésére; megbízhatóak, reprodukálhatóak (181), prognosztikus értékűek (180) és az egyes tesztek eredményei egymással korrelációt mutatnak. Nagy előnyük továbbá, hogy alkalmazásuk speciális diagnosztikus háttérrel nem feltétlenül igényel, könnyen elérhetőek, szükség esetén a betegágy mellett is elvégezhető vizsgálmódszerek. Két csoportra oszthatók a tesztek. A szívfrekvencia-változáson alapuló tesztek döntően a paraszimpatikus, míg a vérnyomás-változáson alapuló elsősorban a szimpatikus innervatio zavaráról nyújtanak felvilágosítást. A vizsgálatokat az Innomed Kft. személyi számítógépen alapuló EKG felvevő-kiértékelő rendszere segítségével végeztük és értékeltük (182). A kardiovaszkuláris reflextesztek klinikai célból széles körben elfogadott normális, határ- és kóros értékeit a 3. táblázat tartalmazza.

A legújabb nemzetközi ajánlás (183) a korábbi öt teszt helyett négy teszt elvégzését javasolja: a szimpatikus funkció megítélésére az orthostatikus hypotonia teszt szolgál, míg a tartós kézizomfeszülést kísérő diasztolés vérnyomás mérése (handgrip) kimarad a legújabb ajánlásból. Munkacsoportunk közelmúltban publikált adatai alapján a szimpatikus funkció megítélésére a reflextesztek közül az ajánlásokban is javasolt orthostaticus hypotonia ajánlható, míg a handgrip teszt mellőzése jogosnak tűnik. Eredményeinkből kiemelendő, hogy a handgrip teszt szenzitivitása az orthostaticus hypotonia teszttel igazolt szimpatikus neuropathia kimutatásában

mindösze 22%-nak adódott, ugyanakkor szignifikáns negatív összefüggést mutatott a hipertonia jelenlétével, míg a manővert kísérő vérnyomás-emelkedés a betegek kiindulási diasztolés vérnyomásértékével állt összefüggésben. A handgrip teszt alacsony szenzitivitása és a cukorbetegekben gyakori hypertoniától igazolt függősége miatt nem ajánlott annak használata (184). 2009-ben megkezdett vizsgálataink közben ugyanakkor nem tűnt indokoltnak a metodika módosítása, így a handgrip tesztet is valamennyi beteg esetében elvégeztük.

Mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások

A döntően paraszimpatikus rendszert vizsgáló tesztek közül ez a leggyorsabb és szerencsés módon egyben a legérzékenyebb módszer, mely szükség esetén betegágy mellett is elvégezhető. A vizsgált személy 6/perc frekvenciával – ekkor regisztrálható a maximális szívfrekvencia-változás - végez mély be- és kilégzéseket, miközben folyamatos EKG felvétel készül. Autonóm neuropathia fennállására utal, ha a belégzés alatti maximális és a kilégzés alatti minimális szívfrekvencia különbsége kisebb, mint 10/min. Számos tanulmány megfigyelése szerint a teszt életkorfüggő (179,185), a szívfrekvencia-változás az életkor előrehaladtával csökken.

Felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia-változások (30/15 hányados)

A szívfrekvencia élettani körülmények között felállást követően átmenetileg nő, majd ezt követően csökken. A felállást követő 15. ütés körül regisztrálható a szívfrekvencia növekedés maximuma, majd a 30. ütés körül figyelték meg a relatív bradycardia maximumát. Ennek megfelelően a maximális és minimális R-R távolság hányadosa (30/15 hányados) alkalmas a kardiovaszkuláris autonóm beidegzés értékelésére. A teszt során 3 perc nyugodt fekvést követően a vizsgált személyt megkérjük, hogy 5 másodperc alatt álljon fel, folyamatos EKG monitorozás közben.

Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia változások (Valsalva-hányados)

Fiziológiás körülmények között az ellenállással szemben végzett erőltett kilégzés során a vérnyomás csökken, a szívfrekvencia pedig nő. Az ellenállás megszűnése után közvetlenül a vérnyomás a kiindulási érték fölé emelkedik, a szívfrekvencia lecsökken. Folyamatos EKG monitorozás mellett a vizsgált személy a

szájába vett, gumicsővel összekötött vérnyomásmérőbe 15 másodpercen keresztül, 40 Hgmm nyomást tartva fúj. Eredményként a Valsalva-hányados adható meg, mely a feszülést követő leghosszabb és a feszülés alatti legrövidebb R-R távolság hányadosa.

Tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt)

A tartós kézizomfeszítés során a változatlan perifériás ellenállás melletti szívfrekvencia fokozódás élettani körülmények között vérnyomásemelkedéshez vezet. A teszt során a vizsgált személy maximális akaratlagos erejének körülbelül 30%-ával fejt ki erőt kézi dinamométer segítségével 3-5 percen keresztül. A vizsgálat megkezdése előtt és alatta percenként történik vérnyomásmérés. A kiértékelés során a diasztolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe.

Felállást kísérő szisztolés vérnyomásváltozások

A teszt során a felállást követő kompenzatorikus vazokonstriktor mechanizmusok intakt voltát értékeljük. A vizsgálat során 10 perc fekvést követően megmérjük a beteg vérnyomását, majd a felállást követő 1., 3. és 5. percben is vérnyomásmérés történik. Kiértékelésekor a szisztolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe.

3. táblázat A standard kardiovaszkuláris reflex-tesztek normális, határ és kóros értékei (179)

| | Módszer | Normálérték | Határérték | Kóros érték |
|--|--|--------------------|-------------------|--------------------|
| Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Mélylégzés teszt (ütés/perc) | ≥ 15 | 11-14 | ≤ 10 |
| | Valsalva-hányados | $\geq 1,21$ | 1,11-1,20 | $\leq 1,10$ |
| | Felállásteszt (30/15 hányados) | $\geq 1,04$ | 1,01-1,03 | $\leq 1,10$ |
| Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés (Hgmm) | < 10 | 11-29 | ≥ 30 |
| | Handgrip teszt (Hgmm) | > 16 | 11-15 | ≤ 10 |

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyosságát egy nemzetközileg is elfogadott pontrendszer alapján állapítjuk meg (186). A tesztek során a normális eredmény 0 pontot, a határérték 1 pontot, míg a kóros érték 2 pontot jelent. A vizsgálat végén a kapott pontokat összesítve az kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyossága a következő fokozatokba sorolható:

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

3.2.2. A szívfrekvencia variabilitás elemzése

A szívfrekvencia szimpatikus-paraszimpatikus szabályozása jól jellemezhető a szívfrekvencia variabilitás (heart rate variability - HRV) vizsgálatával (85-87,187). A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a vegetatív idegrendszeri károsodás legkorábbi és legérzékenyebb jele (88-90). Szemben a hagyományos kardiovaszkuláris reflexesztekkel, nagy előnye a vizsgálatnak, hogy kevésbé igényli a beteg kooperációját (33,87,188). A szívfrekvencia-variabilitás idő- és frekvencia tartománybeli paramétereinek elemzése révén mind a paraszimpatikus, mind a szimpatikus károsodás kimutatható és jobban elkülöníthető egymástól (53,189) már olyan betegekben is, akikben a standard kardiovaszkuláris tesztek eredménye normális (53,190).

A vizsgálatban résztvevő személyek 24-órás szívfrekvencia variabilitás vizsgálatát a Meditech CardioTens-01 kombinált ABPM és EKG monitor rendszer alkalmazásával, az értékelést hitelesített Medibase software segítségével végeztük. A folyamatos, kétsatornás, 24-órás valós idejű EKG elemzés az előre beállítható programozással képessé teszi a készüléket a teljes HRV tárolására. A háttér-, illetve izom-zaj kiszűrése automata filter segítségével történt, azonban a felvételt az esetlegesen benne maradó műtermékek, ektópiás ütések és arrhythmias események manuális eltávolítása érdekében vizuálisan is ellenőriztük. Az értékelésbe csak a normál ütések (NN: normal-to-normal) kerültek be.

A vizsgálatból kizárásra kerültek azon személyek, akiknél az össz-ütések számához képest a nem normál ütések aránya a 10 %-ot meghaladta. A HRV jellemzésére az időtartománybeli mutatók közül a geometriai feldolgozás alapján meghatározott, és az össz-variabilitást jellemző HRV trianguláris index-et (az összes R-R intervallum és a leggyakoribb kategóriába eső R-R intervallumok számának hányadosa) határoztuk meg.

3.2.3. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás elemzése

A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) a Brit Hypertónia társaság által előírtaknak megfelelően validált Meditech Cardiotens-01 készülék segítségével történt.

A vizsgálat lehetővé teszi a cirkadián vérnyomásváltozások értékelését is. Mind a normotoniás, mind pedig a kezelt és nem kezelt hypertoniás egyének esetében az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértéke Gauss-féle eloszlást mutat, ebből adódóan a kisebb vérnyomáscsökkenés sem jelez feltétlenül kóros állapotot. Fontos azonban kiemelni, hogy egyes szekunder hypertóniákban az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása gyakoribb előfordulást mutat. A vérnyomás cirkadián ritmusának leírására használt kategóriákat a 4. táblázat tartalmazza (191).

4.táblázat A vérnyomás cirkadián ritmusának leírására használt kategóriák

| Kategória | Definíció |
|------------------|--|
| Dipper | >10 és <20% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest |
| Non-dipper | <10% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest |
| Extrém-dipper | >20% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest |
| Reverz-dipper | az éjszakai vérnyomásértékek a nappali vérnyomásértékeknél magasabbak |

A vérnyomásmérések a nappali (06:00-22:00) periódusban 20 percenként, míg az éjszakai (22:00-06:00) periódusban 30 percenként történtek. A készülék felhelyezésére a vizsgálat napján reggel 8 és 9 óra között került sor, majd 24 óra elteltével szintén ebben az időszakban történt a levétel is. Minden, a vizsgálatban résztvevő személyt arra kértünk, hogy a monitorozás ideje alatt a szokásos napi

tevékenységét végezze. A kiadott eseménynapló alapján ellenőriztük, hogy a nappali és az éjszakai időszak megfelelt-e az előzetes beállításoknak. A kiértékeléskor figyelmen kívül hagytuk azokat a mérési eredményeket, ahol a két egymást követő mérés között a szisztolés értékek között 50 Hgmm-nél nagyobb különbséget mért a gép, ha az egymást követő diasztolés vérnyomásértékek között a különbség meghaladta a 30 Hgmm-t, valamint ha az összetartozó szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek különbsége 20 Hgmm-nél kisebb volt. Az ABPM eredményeket csak akkor fogadtuk el, ha legalább a mérések 70%-a értékelhető volt, ellenkező esetben a vizsgálatot megismételtük.

Vizsgálatainkban az ABPM paraméterek közül a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásokat (RRS, RRD), a nappali időszak szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásait (daytime-RRS, daytime-RRD), az éjszakai periódus szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásait (night-time RRS, night-timeRRD) és a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID) értékeltük, melyek definícióit és normálértékeit az 5. táblázatban foglaltam össze. A normális vérnyomásértékeket a Magyar Hypertonia Társaság 2009-es állásfoglalása és ajánlása alapján állapítottuk meg (192).

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

| ABPM paraméter | Definíció | Normális érték |
|-------------------------------------|--|-----------------------|
| RRS (Hgmm) | A szisztolés vérnyomásértékek 24 órás átlaga | <125 Hgmm |
| RRD (Hgmm) | A diasztolés vérnyomásértékek 24 órás átlaga | <80 Hgmm |
| daytime-RRS (Hgmm) | A nappali periódusban mért szisztolés vérnyomásértékek átlaga | <130 Hgmm |
| daytime-RRD (Hgmm) | A nappali periódusban mért diasztolés vérnyomásértékek átlaga | <85 Hgmm |
| night-time RRS (Hgmm) | Az éjszakai periódusban mért szisztolés vérnyomásértékek átlaga | <120 Hgmm |
| night-time RRD (Hgmm) | Az éjszakai periódusban mért diasztolés vérnyomásértékek átlaga | <70 Hgmm |
| DIS (Systolic Diurnal Indexes) (%) | A nappali és éjszakai szisztolés, vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlag százalékában kifejezve | <10% |
| DID (Diastolic Diurnal Indexes) (%) | A nappali és éjszakai diasztolés vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlag százalékában kifejezve | <10% |

3.3. A szenzoros neuropathia vizsgálata

3.3.1. Kalibrált hangvilla

Kalibrált hangvilla segítségével a vibrációérzésről, azaz hasonlóan a vezetési sebesség méréséhez, a vastag rostok állapotáról tájékozódhatunk. A mindennapi gyakorlatban a 128 Hz-es Rydel-Seiffer féle kalibrált hangvilla használata terjedt el (193). Az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja (NEURODIAB) a vibrációérzet megítélésére ambuláns diagnosztika keretében a kalibrált hangvillát javasolja (194). Továbbá, a neuropathia diagnosztikájában rendelkezésre álló számos vizsgálómódszert alkalmazó, nagy betegszámot felölelő összehasonlító tanulmány adatai alapján a neuropathia szűrésére a kalibrált hangvilla a legalkalmasabb (195).

A vizsgálat egyik nagy előnye, hogy gyorsan elvégezhető és egyszerű az alkalmazása. A vizsgálat során hangvillát rezgésbe hoztuk, és az alsó illetve a felső végtagon csontos alapra (öregujj hegye, malleolus medialis, II. os metacarpale fesztítő oldala) helyeztük. A hangvilla mindkét szárán egy ék alakú beosztás (1-8-ig) található. A kezdeti nagy amplitudójú rezgés következtében a számsor mellett levő ékalakzat megkettőződik, majd a rezgésszám csökkenésével fokozatosan újra egybeolvad. Abban az időpontban olvassuk le a kétágú ék kereszteződését, amikor a vizsgált személy jelezte, hogy már nem érzi a rezgést. Hatos érték a szenzoros neuropathia gyanújeleként, míg 5 vagy azalatti érték a szenzoros neuropathia jeleként értékelendő.

3.3.2. Monofilamentum

Az 5,07/10 grammos Semmes-Weinstein monofilamentum a protektív érzés vizsgálatára alkalmas. Pham és munkatársai által végzett követéses vizsgálat eredményei alapján a monofilamentum bizonyult a legérzékenyebb vizsgálómódszernek a talpi fekély kialakulásának előrejezésében (196). Más vizsgálok is kellő érzékenységűnek találták a módszert a neuropathia diagnosztizálásában (197). A kalibrált hangvillához hasonlóan ez a vizsgálat is gyors és egyszerű, a vizsgált személy vagy érzi a meghajlott monofilamentum által okozott nyomást vagy nem. Az 10 gramm

súlyú eszközt úgy helyeztük a vizsgálni készült felületre, hogy a damil 1,5 másodpercig 90 fokos szöget zárjon be vele. A klasszikus vizsgálati pontoknak megfelelően a halluxra, a lábhátra az I. és a II. metatarsus között, és a talpra helyeztük a damilt az I. és az V. metatarsusnak megfelelően (198).

3.3.3. Neurometer készülék

A Neurometer diagnosztikus készülékkel (Neurotron Incorporated, Baltimore MD, USA) történő vizsgálat előnye, hogy egyszerű, nem-invazív, számszerű eredményt ad és reprodukálható. A neuropathia diagnosztikájában az első olyan eszköz, amely alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség – a vastag és vékony mielinizált valamint a vékony nem mielinizált rostok – vizsgálatára. Kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva az áramérzet küszöbértéket (current perception threshold – CPT) határozzuk meg, leggyakrabban a nervus medianuson és a nervus peroneuson (199-201). A vizsgálat három különböző frekvencián (2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz) történik. Összehasonlító tanulmányokban igazolták, hogy míg a magas frekvencián mért áramérzet küszöbértékek a vibrációs ingerküszöb értékével korrelálnak, így a vastag rostok állapotát tükrözik, addig az alacsony frekvencián mért értékek a vékony rostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást és a hőérzet vizsgálatok eredményeivel mutatnak összefüggést. (199,202). Az áramérzet küszöbérték a vizsgálat frekvenciájával párhuzamosan nő, és a felső végtaghoz viszonyítva az alsó végtagon magasabbak az értékek. A nervus peroneuson és nervus medianuson három különböző frekvencián mért áramérzet küszöbértékek normális tartományát a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. táblázat A nemzetközileg elfogadott áramérzet küszöbértékek (Current Perception Threshold – CPT) normáltartománya (203)

| n. medianus | frekvencia | n. peroneus |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 120-398 mA | 2000 Hz | 179-523 mA |
| 22-189 mA | 250 Hz | 44-208 mA |
| 16-101 mA | 5 Hz | 18-170 mA |

mA: milliamper

A felső végtagon a mutatóujjra, az alsó végtagon pedig a nagylábujjra helyeztük az elektródákat minden vizsgálatban résztvevő személy esetében. A vizsgálat megkezdése előtt a készülék egy 20 másodperces önellenőrzést végez. Ezt követően az 1 cm átmérőjű elektródapárt az ujjak distalis végperceire helyeztük fel. A készülék, a szupramaximális elektromos stimulust alkalmazó elektrofiziológiai vizsgálómódszerekkel szemben, csupán minimális stimulust alkalmaz, az áramerősség 0,01 és 9,99 mA között változtatható. Az áramerősség fokozatosan emeltük, míg a vizsgált személy nem jelezte, hogy érzi az impulzust. Ezután pár másodpercig tartó rövid impulzusok formájában fokozatosan addig csökkentettük az áramerősséget, ahol már nem váltott ki áramérzetet. A méréseket az amplitudó fokozatos változtatásával többször megismételtük, hogy ezzel is pontosítsuk a meghatározott áramérzet küszöbértéket. A készülék rendelkezik egy olyan kapcsolóval is, mely nem ad le impulzust, így a valódi és az ál-ingerlés felváltva történő alkalmazásával a minimálisra csökkenthető a szenzoros funkció értékelése során teljes mértékben sohasem kizárható szubjektivitás. A méréseket mind az alsó, mind pedig a felső végtagon minhárom frekvencián elvégeztük.

3.4. Statisztikai módszerek

Az adatok statisztikai feldolgozását SPSS 14.0 szoftver segítségével végeztük. A normális eloszlású adatokat átlag \pm SD formájában, a normál eloszlástól eltérő adatokat median (interquartilis tartomány) formájában tüntettük fel. Az utóbbi adatokat log-transzformáltuk a normalitás javítása céljából. A vizsgált beteg- és kontrollcsoport összehasonlításakor kétmintás t-próbát, ill. szükség szerint Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk, a kategorikus változók esetében a különbségeket χ^2 -próba segítségével értékeltük.

Annak megítélésére, hogy a talált eredmények az IGT és a kontrollcsoport között függetlenek-e a BMI-től és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenlététől többszörös logisztikus (kategorikus kimeneteli változó), ill. többszörös lineáris regresszió (folyamatos kimeneteli változó) alkalmaztunk úgy, hogy kimeneteli változóként az aktuálisan vizsgált paramétert (szükség szerint log-transzformálva), prediktorokként pedig a BMI, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte, valamint a vizsgált csoportbeosztás (IGT/kontroll) szerepelt.

Az IGT és az autonóm neuropathia hatásának elkülönítésére további szenzitivitási vizsgálatot is végeztünk, aminek során az ABPM során nyert adatokat hasonlítottuk össze a kontrollcsoportban az IGT-s autonóm neuropathiás és az IGT-s autonóm neuropathia mentes csoportokkal ANOVA teszttel előre definiált kontrasztok alkalmazásával.

A teljes vizsgálati populációban az ABPM és a standard kardiovaszkuláris reflextesztek közötti összefüggések vizsgálata Spearman-féle korrelációs számítás segítségével történt.

A szenzoros neuropathia és az IGT közötti kapcsolat vizsgálatára logisztikus regressziót használtunk, aminek során a szenzoros neuropathia volt a függő és az IGT a független változó. A további potenciális magyarázó tényezők elemzésére az előző modellhez lépésenként kardiovaszkuláris rizikófaktorok csoportjait adtuk hozzá. Utolsó lépésként az összes kardiovaszkuláris rizikófaktort tartalmazó modellhez egyesével adtuk hozzá a vizsgált glikémiás paramétereket.

A szenzoros neuropathiával univariációs tesztekben összefüggést ($p < 0,1$) mutató paraméterek mindegyikét elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell

számára, majd a paraméterek lépésenkénti eltávolításával határoztuk meg a szenzoros neuropathia független meghatározóit.

A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az autonóm neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

Korábbi, kisebb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában a vizsgált személyek mintegy kétharmadában igazolódott autonóm neuropathia. A jelenlegi, nagyobb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája 57,3% volt. Harminckét esetben enyhe, míg tizenegy esetben kifejezett autonóm idegrendszeri károsodást tudtunk kimutatni. A 43 autonóm neuropathiában szenvedő személy közül 15 esetben izoláltan paraszimpatikus funkciózavar, 28 esetben pedig egyidejűleg szimpatikus és paraszimpatikus károsodás igazolódott.

A paraszimpatikus funkciót jellemző tesztek közül leggyakrabban, a vizsgált IGT-s egyének 56%-ában, a mélylégzés teszt bizonyult kórosnak. A szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek közül a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásemelkedés mutatott gyakrabban (28%-ban) a normálistól eltérő eredményt. Az egyes kardiovaszkuláris reflextesztek normál, határérték illetve kóros eredmények gyakoriságát IGT-ben a 7. táblázatban tüntettem fel.

A kontrollcsoportban kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nem fordult elő.

Mind az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt eredményeinek esetében szignifikáns különbség volt kimutatható a csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. A mély be- és kilégzést kísérő szívfrekvencia-változás, a Valsalva-hányados, a 30/15 hányados és a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés átlagértéke szignifikánsan alacsonyabb, míg a felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb volt IGT-ben a kontrollcsoportban mérthez képest. A két csoport kardiovaszkuláris reflextesztjeinek átlagértékeit és a különbségek p értékeit a 8. táblázat tartalmazza.

Az autonóm funkciót a 24 órás szívfrekvencia variabilitással értékelve a csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a HRV trianguláris index értéke szignifikánsan

alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest $27,95 \pm 8,42$ [\pm SD] vs. $39,5 \pm 9,28$; $p < 0.0001$.

7.táblázat A standard kardiovaszkuláris reflextesztek normal, határ és kóros eredményeinek prevalenciája csökkent glukóztoleranciában (n=75)

| | Módszer | Normálérték | Határérték | Kóros érték |
|--|--------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Mélylégzés teszt | 33 (44,0) | 17 (22,7) | 25 (33,4) |
| | Valsalva-hányados | 57 (76,0) | 13 (17,4) | 5 (6,7) |
| | Felállásteszt (30/15 hányados) | 74 (98,7) | 1 (1,4) | 0 |
| Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés | 65 (86,7) | 10 (13,4) | 0 |
| | Handgrip teszt | 54 (72,0) | 10 (13,4) | 11 (14,7) |

A kategorikus változókat n (%)-ban adtam meg

8.táblázat A standard kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél és a kontrollcsoportban

| Módszer | | IGT (n=75) | Kontroll (n=40) | p érték | BMI korrigált p érték |
|---|--|------------|-----------------|----------|-----------------------|
| Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Mélylégzés teszt (ütés/perc) | 11,7±6,3 | 19,8±4,1 | p<0,0001 | p<0,0001 |
| | Valsalva-hányados | 1,2±0,2 | 1,5±0,2 | p<0,0001 | p<0,0001 |
| | Felállásteszt (30/15 hányados) | 1,2±0,1 | 1,2 ±0,2 | p=0,35 | p=0,04 |
| Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek | Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés (Hgmm) | 4,8±6,2 | 0,7±2,2 | p<0,0001 | p=0,0002 |
| | Handgrip teszt (Hgmm) | 17,8±7,6 | 24,0±6,3 | p<0,0001 | p=0,0003 |

Az adatokat átlag±SD formájában tüntettem fel. A BMI korrigált p-értékeket a többszörös lineáris regresszió alapján adtam meg, a kimeneteli változó szükség szerinti transzformációját követően.

4.2. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában.

Jóllehet az anamnézis és az eseti vérnyomásmérések alapján a vizsgálatban részt vevő összes személy normotóniásnak bizonyult, a 125 Hgmm-t elérő vagy azt meghaladó 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek alapján IGT-s egyének csoportjában 35 (46,7%) személy esetében derült fény korábban fel nem ismert magasvérnyomásra, ebből 25 (33,3%) egyén esetében egyidejűleg kardiovaszkuláris autonóm neuropathia is fennállt. A kontrollcsoportban 9 (22,5%) esetben igazolódott hypertonia. Szignifikánsan magasabb volt a fel nem ismert magasvérnyomás előfordulása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes IGT-s egyének csoportjához és a kontrollcsoportéhoz viszonyítva egyaránt (9.táblázat).

9.táblázat A korábban fel nem ismert magasvérnyomás prevalenciája a 24 órás átlagvérnyomás értékek alapján IGT-ben és a kontrollcsoportban

| | IGT (n=75) | | Kontrollcsoport (n=40) | p érték |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| | (1-es csoport) CAN+ (n=43) | (2-es csoport) CAN- (n=32) | (3-as csoport) | |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás ≥125 | 25 (58,1) | 10 (31,3) | 9 (22,5) | 1 vs 2 p=0,021 1 vs 3 p=0,001 |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás ≥80 | 12 (27,9) | 5 (15,6) | 5 (12,5) | 1 vs 2 p=0,209 1 vs 3 p=0,082 |

A kategorikus változókat n (%)-ban adtam meg, melyek összehasonlítása χ^2 -próbával történt

A csökkent glukóztoleranciájú személyek és a kontrollcsoport ABPM paramétereinek összehasonlításakor látszik, hogy a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékek szignifikánsan magasabbak voltak IGT-s egyének csoportjában összehasonlítva a kontrollcsoporttal. A vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális index értékek esetében szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a kontrollhoz képest csökkent glukóztoleranciában, azaz a vérnyomás cirkadián ritmusa beszűkült volt IGT-ben. A szívfrekvenciát szintén szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk IGT-s csoportban a kontrollhoz viszonyítva, míg a non-dipperek aránya szignifikánsan magasabb volt IGT-s egyének körében a kontrollcsoportéhoz képest (10. táblázat).

Tekintettel arra, hogy a két csoport BMI-je szignifikánsan különbözött, adatainkat BMI-re korrigálva a különbségek nagyrésze a két csoport között szignifikáns maradt, kivéve a szisztolés és diasztolés diurnális index értékeket (11. táblázat).

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathiára való további korrigálás során elveszett a szignifikancia a 24 órás szisztolés átlag vérnyomásértékek és az éjszakai periódus során mért diasztolés átlagvérnyomás értékek tekintetében a csökkent glukóztoleranciájú egyének és a kontrollcsoport között (12. táblázat).

10.táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontrollcsoportban

| | IGT (n=75) | Kontroll (n=40) | Átlagos különbség | 95%-os Konfidencia Intervallum |
|--|-------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc) | 73±10 | 78±9 | 5,3* | 1,6;9,0 |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 126±12 | 117±10 | -9,4* | -14,0;-5,0 |
| Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 133±14 | 121±9 | -11,6* | -16,7;-6,5 |
| Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 119±18 | 105±11 | -15,9* | -22,0;-9,8 |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 75±7 | 71±6 | -4,0* | -6,6;-1,5 |
| Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 80±11 | 77±6 | -2,0 | -5,0;1,0 |
| Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 68±10 | 62±7 | -5,4* | -9,2;-1,5 |
| Szisztolés diurnális index | 9,1±7,8 | 13,2±5,4 | 4,1* | 1,2;6,9 |
| Diasztolés diurnális index | 14,5±9,7 | 18,4±7,1 | 3,9* | 0,4;7,4 |
| Non-dipperek | 50 (66,7) | 12 (30) | 0,2* | 0,09;0,5 |

11.táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontrollcsoportban BMI-re történt korrekciót követően

| | IGT (n=75) | Kontroll (n=40) | BMI-re igazított átlagos különbség | 95%-os Konfidencia Intervallum |
|--|-------------------|------------------------|---|---------------------------------------|
| 24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc) | 73±10 | 78±9 | 5,8* | 1,7;9,9 |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 126±12 | 117±10 | -8,3* | -13,3;-3,4 |
| Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 133±14 | 121±9 | -11,1* | -17,3;-5,0 |
| Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 119±18 | 105±11 | -15,0* | -22,1;-8,0 |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 75±7 | 71±6 | -3,5* | -6,3;-0,6 |
| Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 80±11 | 77±6 | -1,7 | -5,2;1,8 |
| Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 68±10 | 62±7 | -4,8* | -9,3;-0,4 |
| Szisztolés diurnális index | 9,1±7,8 | 13,2±5,4 | 2,7 | -0,3;5,8 |
| Diasztolés diurnális index | 14,5±9,7 | 18,4±7,1 | 2,7 | -1,1;6,6 |
| Non-dipperek | 50 (66,7) | 12 (30) | 0,29* | 0,1;0,7 |

12.táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontrollcsoportban BMI-re és CAN-ra történt korrekciót követően

| | IGT (n=75) | Kontroll (n=40) | BMI és CAN-ra igazított átlagos különbség | 95%-os Konfidencia Intervallum |
|--|-------------------|------------------------|--|---------------------------------------|
| 24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc) | 73±10 | 78±9 | 8,0* | 3,4;12,6 |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 126±12 | 117±10 | -5,1 | -10,5;0,4 |
| Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 133±14 | 121±9 | -7,3 | -14,9;0,3 |
| Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 119±18 | 105±11 | -10,7* | -19,3;-2,0 |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 75±7 | 71±6 | -3,2* | -6,5;-0,01 |
| Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 80±11 | 77±6 | -2,2 | -6,5;2,2 |
| Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 68±10 | 62±7 | -4,5 | -10,0;1,0 |
| Szisztolés diurnális index | 9,1±7,8 | 13,2±5,4 | 2,3 | -1,1;5,8 |
| Diasztolés diurnális index | 14,5±9,7 | 18,4±7,1 | 2,3 | -2,2;6,6 |
| Non-dipperek | 50 (66,7) | 12 (30) | 0,2* | 0,08;0,7 |

A 10., 11. és 12. táblázatban az adatokat átlag \pm SD formájában tüntettem fel. Az odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum számolása kétmintás t-próba segítségével, míg a BMI illetve a BMI és CAN korrigált odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum számítása többszörös lineáris regresszió alapján történt.

A kategorikus változókat százalékok formájában adtam meg, az odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallumot kalkulálása χ^2 -próbával, míg a BMI illetve a BMI és CAN korrigált odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum meghatározása többszörös lineáris regresszió alapján történt.

* $p < 0.05$

A teljes vizsgálati populációban a paraszimpatikus funkciót jellemző reflexesztek közül a mélylégzés teszt szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás vérnyomásmonitorozás során általunk megadott összes paraméterrel. Az összefüggés szignifikánsan pozitívnak bizonyult a szívfrekvencia 24 órás átlagértékével és a szisztolés és diasztolés diurnális index értékekkel kapcsolatban, illetve negatív korrelációban volt a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékével. A szívfrekvencia 24 órás átlagértéke negatív összefüggésben volt a 30/15 hányadossal valamint az orthostasis teszttel, azaz a magasabb szívfrekvenciához nagyobb mértékű felállást követő vérnyomásesés tartozott. A 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek pozitív összefüggést mutattak az orthostasis teszt eredményeivel, míg a handgrip teszt értékeivel negatívan korreláltak. Pozitív összefüggés igazolódott a 24 órás diasztolés átlagvérnyomás értékek és az orthostasis teszt eredményei között. A magasabb 24 órás átlagvérnyomás értékekhez nagyobb felállást követő vérnyomásesések tartoztak, azaz akinek nagyobb volt a vérnyomása, annak nagyobb mértékű volt az ortostasisa. Az egyes paraméterek közötti összefüggéseket a korrelációs koefficiensekkel és a szignifikanciaszintekkel együtt a 13. táblázatban tüntettem fel.

13.táblázat A kardiovaszkuláris reflexesztek és a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás közötti korreláció

| | Mélylégzés teszt | Valsalva hányados | 30/15 hányados | Orthostasis teszt | Handgrip teszt |
|--|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 24 órás átlag szívfrekvencia | 0,24* | 0,12 | -0,22* | -0,24* | -0,03 |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás | -0,20* | -0,16 | 0,11 | 0,35* | -0,32* |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás | -0,22* | -0,14 | 0,13 | 0,18* | -0,02 |
| Szisztolés diurnális index | 0,32* | 0,12 | -0,08 | -0,09 | 0,10 |
| Diasztolés diurnális index | 0,19* | 0,06 | -0,07 | -0,13 | 0,10 |

A táblázatban feltüntetett értékek a Spearman-korrelációs együtthatók

* $p < 0.05$

4.3. Az autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában, a kardiovaszkuláris rizikófaktorok potenciális kóroki szerepe.

Az egyes csoportok HRVti és ABPM paramétereinek összehasonlításakor jól megfigyelhető, hogy kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában szignifikánsan emelkedett volt a 24 órás diasztolés átlagvérnyomás és a non-dipper jelenség előfordulása a kontrollesoporthoz viszonyítva. Hasonló, de sokkal jelentősebb mértékű különbségeket észleltünk a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének és a kontrollesoport összehasonlításakor. Továbbá, a vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális index értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak,

míg a 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek szignifikánsan magasabbak voltak kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének esetében a kontrollesoportéhoz képest. Az adatokat a 14. táblázatban tüntettem fel, valamint egy részüket oszlopdiagrammon is ábrázoltam a 2., 3. és 4. ábrán.

A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok közül a szérum összkoleszterin, a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin és a triglicerid szintek tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csökkent glukóztoleranciában szenvedők adatai a kontrollesoport értékei között, valamint az IGT-s csoporton belül a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiás és neuropathia mentes csoportok között sem. Hasonlóan nem volt szignifikáns különbség a dohányzás tekintetében sem a csoportok között.

14.táblázat HRVti és a 24 órás vérnyomásparaméterek IGT-ben (kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes csoportban) és a kontrollcsoportban

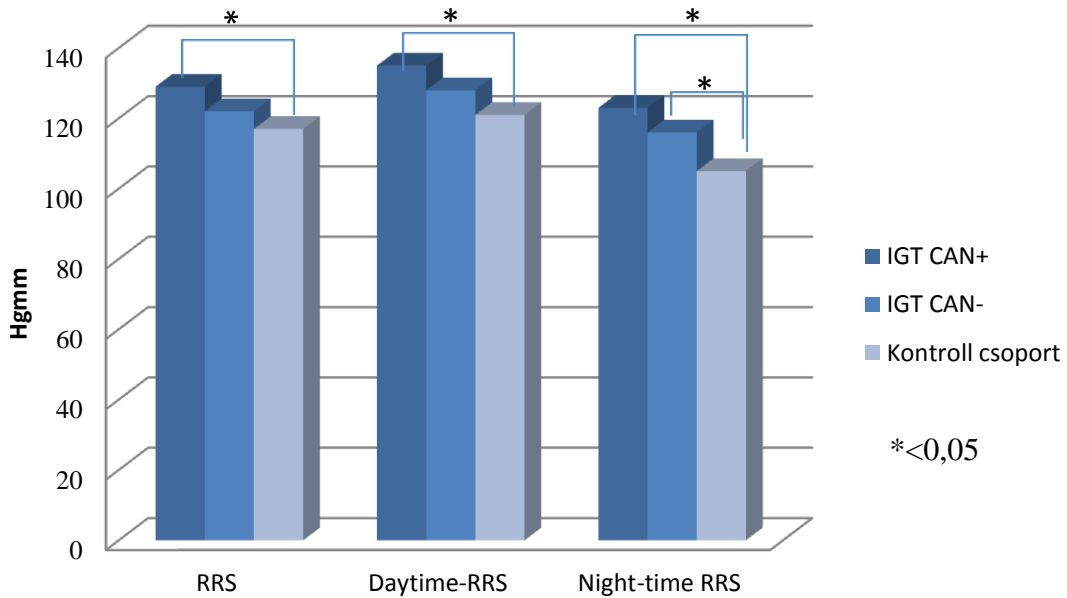
| | IGT CAN+ (n=43) | IGT CAN- (n=32) | Kontroll (n=40) |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Szívfrekvencia variabilitás trianguláris index értéke | 28,8±8,9* | 26,7±7,7* | 39,5±9,3 |
| 24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc) | 74,5±9,4 | 70±10* | 78±9 |
| 24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 129±13* | 122±8 | 117±10 |
| Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 135±15* | 128±11 | 121±9 |
| Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 123±17* | 116±13* | 105±11 |
| 24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 75±7* | 75±6* | 71±6 |
| Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 79±8 | 79±7 | 77±6 |
| Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm) | 68±10* | 67±8 | 62±7 |
| Szisztolés diurnális index | 8,5±8,7* | 10,0±6,4 | 13,2±5,4 |
| Diasztolés diurnális index | 13,8±10,0* | 15,4±9,4 | 18,4±7,1 |
| Non-dipperek # | 27 (62,7) * | 22 (68,8) * | 12 (30) |

Az adatokat átlag ±SD formájában tüntettem fel. A p értékek meghatározása egyszempontos varianciaanalízis (one-way ANOVA) módszer segítségével történt.

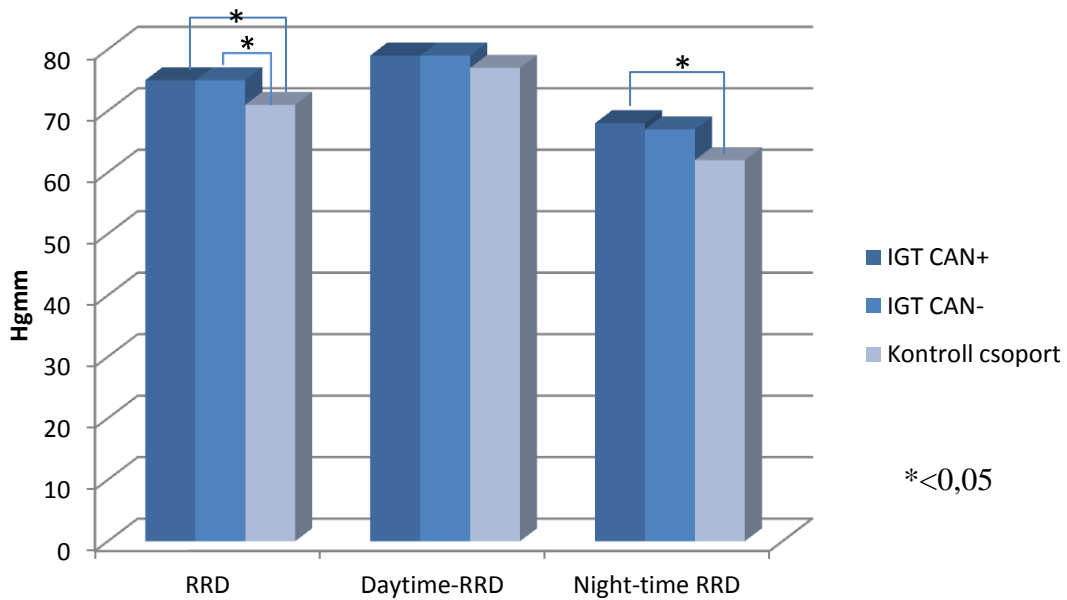
A kategorikus változókat százalékok formájában adtam meg, a p értékek kalkulálása χ^2 -próbával és többszörös logisztikus regresszió segítségével történt.

* előre definiált kontraszt: $p < 0.05$ vs. kontrollcsoport

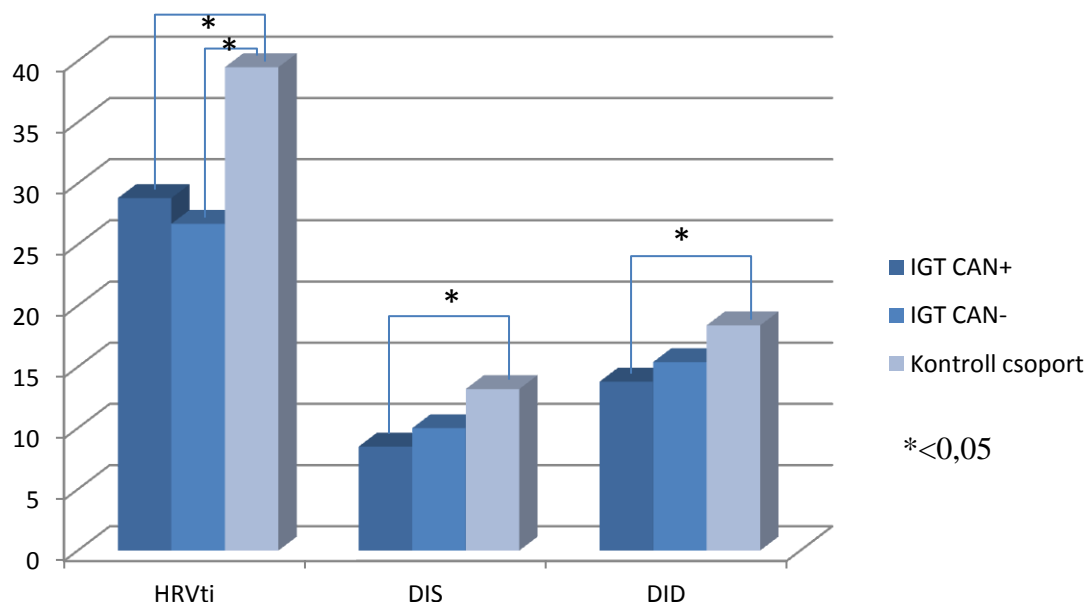
2.ábra Az ABPM során mért szisztolés átlagvérvnyomás értékek összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportja és a kontrollcsoport között



3.ábra Az ABPM során mért diasztolés átlagvérvnyomás értékek (RRD) összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportjában és a kontrollcsoportban



4.ábra A HRVti és az ABPM során mért szisztolés (DIS) és diasztolés diurnális index (DID) értékek összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportjában és a kontrollcsoportban



4.4. A szenzoros neuropathia előfordulása és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában

Korábbi, kisebb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában a vizsgált személyek mintegy kétharmadában igazolódott szenzoros neuropathia. A jelenlegi, nagyobb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének körében a szenzoros neuropathia prevalenciája 58,3%, míg a kontrollcsoportban 10,3% volt.

IGT-s egyének csoportjában izoláltan hyperaesthesiára jellemző alacsonyabb áramérzet-küszöbértékek 5 esetben, izoláltan hypaesthesiára jellemző magasabb áramérzet küszöb-értékeket 21 esetben fordultak elő, míg 16 esetben hyper- és hypaesthesiás károsodás egyaránt fennállt. A kontrollcsoportban talált szenzoros neuropathiás esetek mindegyike hypaesthesiás típusú károsodás volt.

4.5. A szenzoros neuropatia kialakulásának rizikófaktori csökkent glukóztoleranciában

Csökkent glukóztoleranciában mind a kardiovaszkuláris autonóm, mind pedig a szenzoros neuropathia prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest. A két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereit összehasonlítva szignifikánsan magasabb HbA_{1c}, éhomi vércukorérték, 120' vércukorérték, súly, BMI, 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvéryomás és átlag szívfrekvencia értékeket találtunk IGT-ben a kontrollcsoporttal szemben (2. táblázat).

A 15. táblázatban azt a logisztikus regressziós modellt ábrázoltam, melynek segítségével azt próbáltuk meghatározni, hogy a csökkent glukóztoleranciával összefüggő paraméterek közül melyek magyarázzák a szenzoros neuropathia jelenlétét IGT-ben. A szenzoros neuropathia prevalenciája 11x magasabb volt csökkent glukóztoleranciában (OR: 11,23; 95%CI: 3,57-35,35) összehasonlítva a kontrollcsoporttal. Ezt az összefüggést nem magyarázta sem az elhízás (BMI) (OR: 12.97, 95%CI: 3.65-46.00), sem a szívfrekvencia vagy a vérnyomásparaméterek (OR: 17.10, 95%CI: 4.28-68.28), sem pedig az autonóm neuropathia fennállása (OR: 13.87, 95%CI: 3.18-60.58), csupán a vércukoparaméterekre való további korrekció (OR: 1.58, 95%CI: 0.07-35.68). Következő lépésként a vércukorparamétereket külön-külön hozzáadva a modellhez a HbA_{1c}-nek nem volt jelentős hatása a szenzoros neuropathia és az IGT közötti kapcsolatra (OR: 13.94, 95%CI: 1.84-105.5), míg az éhomi vércukor jelentősen gyengítette a kapcsolatot (OR:6.75, 95% CI: 1.33-34.27), és a szignifikanciát az összefüggés a 120' vércukorra történő korrekció során veszítette el (OR: 3.76, 95%CI: 0.26-54.10) (15. táblázat).

15.táblázat A szenzoros neuropathia és a csökkent glukóztolerancia közötti összefüggést magyarázó lehetséges változók

| | Odds Ratio | 95%Konfidencia Intervallum | p érték |
|---|-------------------|-----------------------------------|----------------|
| Modell 1 = IGT | 11,23 | 3,57-35,35 | <0,0001 |
| Modell 2 = Modell 1 + BMI | 12,97 | 3,65-46,00 | <0,0001 |
| Modell 3 = Modell 2 + RRS;RRD;Szívfrekvencia | 17,10 | 4,28-68,28 | <0,0001 |
| Modell 4 = Modell 3 + Autonóm neuropathia | 13,87 | 3,18-60,58 | <0,0001 |
| Modell 5 = Modell4 + HbA _{1c} ; Éhomi vércukor; 120' vércukor | 1,58 | 0,07-35,68 | 0,77 |
| Modell 6 = Modell 4 + HbA _{1c} | 13,94 | 1,84-105,50 | <0,0001 |
| Modell 7 = Modell 4 + Éhomi vércukor | 6,75 | 1,33-34,27 | 0,021 |
| Modell 8 = Modell 4 + 120 120' vércukor | 3,76 | 0,26-54,10 | 0,33 |

Logisztikus regressziós modell (kimeneteli változó – szenzoros neuropathia)

A 16. táblázatban foglaltam össze a fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereket a teljes vizsgálati populációt szenzoros neuropathiában szenvedő (n=65) és szenzoros neuropathia mentes (n=46) csoportokra bontva. A szenzoros neuropathiában szenvedő csoportban szignifikánsan magasabb volt az életkor (p=0,003), a BMI (p=0,003), a testsúly (p=0,001), a testmagasság (p=0,033), a HbA_{1c} érték (p<0,0001), az éhomi vércukorérték (p<0,0001), a 120' vércukorérték (p<0,0001), az összkoleszterin (p=0,031) és az LDL-koleszterin szint (p=0,027) a szenzoros neuropathia mentes csoporthoz képest. A szenzoros neuropathia szignifikánsan gyakoribb volt kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő egyének körében (p<0,0001), csökkent glukóztoleranciában (p<0,0001) és férfiakban (p=0,053). Nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két csoport között a dohányzásban, a szisztolés és a diasztolés átlagvérnyomás értékekben valamint a triglicerid és a HDL-koleszterin szintekben.

16.táblázat Szenzoros neuropathiában szenvedő és szenzoros neuropathia mentes csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paraméterei

| | SN+ (n=65) | SN- (n=46) | p |
|--|--------------|--------------|---------|
| Dohányzás# | 15 (23,4) | 8 (17,4) | 0,485 |
| Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia# | 16 (24,6) | 26 (56,5) | 0,001 |
| Férfi# | 24 (36,9) | 26 (56,5) | 0,053 |
| IGT# | 30 (46,2) | 42 (91,3) | <0,0001 |
| Életkor (év) | 54,95±10,39 | 61,00±10,61 | 0,003 |
| HbA _{1c} (%) | 5,47±0,67 | 5,91±0,38 | <0,0001 |
| Testmagasság (cm) | 166,90±8,96 | 170,50±8,00 | 0,033 |
| Testsúly (kg) | 76,10±15,40 | 85,62±14,36 | 0,001 |
| BMI (kg/ m ²) | 27,36±5,34 | 29,33±4,41 | 0,043 |
| Éhomi vércukor (mmol/l) | 5,05±0,71 | 5,63±0,58 | <0,0001 |
| 120' vércukor (mmol/l) | 6,70±2,02 | 8,44±1,50 | <0,0001 |
| Összkoleszterin (mmol/l) | 5,20±1,12 | 4,78±0,90 | 0,031 |
| Triglicerid (mmol/l) | 1,45±0,80 | 1,49±0,92 | 0,793 |
| LDL-koleszterin (mmol/l) | 3,29±0,96 | 2,88±0,72 | 0,027 |
| HDL-koleszterin (mmol/l) | 1,46±0,63 | 1,40±0,42 | 0,573 |
| RRS (Hgmm) | 122,05±11,77 | 124,10±12,87 | 0,398 |
| RRD (Hgmm) | 72,86±6,17 | 74,98±7,61 | 0,112 |
| Szívfrekvencia (ütés/perc) | 75,22±9,15 | 73,29±10,35 | 0,307 |

Az adatokat átlag ±SD, illetve n (%) formájában tüntettem fel. A csoportok közti különbségek számítása kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, illetve χ^2 -próba segítségével történt.

Kategorikus változókat % formájában adtam meg

A szenzoros neuropathiával univariációs tesztekben összefüggést ($p < 0,1$) mutató paraméterek mindegyikét elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell számára, majd a paraméterek lépésenkénti eltávolításával határoztuk meg a szenzoros neuropathia független meghatározóit. A szenzoros neuropathia független prediktorai a vizsgálati populációban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, az életkor, a 120' vércukor és a testmagasság voltak (17. táblázat).

17.táblázat A szenzoros neuropathia független prediktorainak vizsgálata backward stepwise eliminációs eljárással végzett logisztikus regresszió által

| | Odds Ratio | 95% Konfidencia Intervallum | p érték |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------|
| Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia | 3,28 | 0,99-10,90 | 0,052 |
| Életkor (év) | 1,06 | 1,00-1,12 | 0,037 |
| 120' vércukor (mmol/l) | 1,78 | 1,20-2,63 | 0,004 |
| Testmagasság (cm) | 1,12 | 1,04-1,21 | 0,004 |

A modell számára azok a változók voltak elérhetőek, ahol a $p < 0,1$ volt a 16. táblázatban

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az autonóm neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

Ellentmondásos adatokat találhatunk az irodalomban arra vonatkozóan, hogy csökkent glukóztoleranciában gyakoribb-e az autonóm neuropathia előfordulása az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Egyes vizsgálatok a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szignifikánsan magasabb előfordulásáról számolnak be csökkent glukóztoleranciában (166,167,170), míg más tanulmányok ezt a megfigyelést nem tudták megerősíteni (169,205). Munkacsoportunk korábbi tanulmányában az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt közül négy bizonyult károsnak IGT-s egyének csoportjában, valamint szignifikánsan alacsonyabb szívfrekvencia-variabilitás igazolódott a kontrollesoporthoz viszonyítva (166).

Jelen tanulmányunkban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulása 57,3%-nak adódott a csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában. Kiemelendő, hogy a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióban szenvedők negyedében a károsodás már kifejezett mértékű volt.

Egyes irodalmi adatok szerint a paraszimpatikus károsodás mellett igen korán megjelenhet a szimpatikus diszfunkció is (30,206,207). Vizsgálatunk során a 43 autonóm neuropathiában szenvedő személy közül 15 esetben izoláltan paraszimpatikus funkciózavar, 28 esetben pedig egyidejűleg szimpatikus és paraszimpatikus károsodás is igazolódott.

A szívfrekvencia variabilitás trianguláris index értéke szignifikánsan alacsonyabb volt csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében a kontrollesoporthoz képest. E megfigyelés klinikai jelentőségét az adja, hogy a szívfrekvencia variabilitás csökkenése önmagában is hozzájárul az emelkedett halálozáshoz, beszűkülése szoros korrelációt mutat az autonóm neuropathia prognózisával (91).

Az autonóm neuropathia önmagában is a fokozott kardiovaszkuláris kockázat markere (208) nemcsak cukorbetegségben, hanem már csökkent glukóztoleranciában is (174).

Eredményeink alapján felvetődik, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte csökkent glukóztoleranciában fokozott kardiovaszkuláris és összhalálozással járhat együtt.

5.2. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél.

Jóllehet egyetlen egyén kórelőzményében sem szerepelt magasvérnyomás a vizsgálati populációban, illetve az eseti vérnyomásértékek is a normáltartományban voltak, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében a 24 órás szisztolés átlag vérnyomásértékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes és az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének több, mint felében korábban fel nem ismert magasvérnyomás igazolódott a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy csökkent glukóztoleranciában kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a korábban fel nem ismert magasvérnyomás fennállásának valószínűsége szignifikánsan magasabb, mint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő egyéneknél.

A teljes vizsgálati populáció adatait elemezve a döntően paraszimpatikus funkciót tükröző mélylégzés teszt szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás vérnyomásmonitorozás során általunk vizsgált összes paraméterrel (a szívfrekvencia 24 órás átlagértékével, a szisztolés és diasztolés diurnális index értékekkel, és a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékekkel). A mélylégzés teszt egyértelmű pozitív összefüggést mutatott a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülésével, mely arra utal, hogy a domináló paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus túlsúly játszhat szerepet a non-dipper jelenség, és ezen keresztül a hipertónia kialakulásában.

Jól ismert, hogy diabetes mellitusban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szerepet játszik a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülésében (58,81,209,210), amely feltehetően hozzájárul az autonóm neuropathia, illetve a cukorbetegség rossz

prognózisához (58). Jelen tanulmányunk igazolja, hogy a csökkent vérnyomás-variabilitás már csökkent glukóztoleranciában is jelen van, kimutatható a szisztolés és diasztolés diurnális index beszűkülése kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyéneknél. Egy korábbi tanulmány a prediabetes és a vérnyomás cirkadián ritmusának megváltozása között igazolt összefüggést (211), csakúgy mint Frontoni és munkatársai, akik 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők inzulinrezisztens utódaiban találtak összefüggést a vérnyomás megváltozott diurnális ritmusa és a fokozott szimpatikus aktivitás között (212). Ugyanakkor voltak ezzel ellentétes közlések is, ahol magasvérnyomásban szenvedő betegek körében nem tudtak összefüggést kimutatni a metabolikus szindróma és az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása között (213).

Tekintettel arra, hogy a csökkent glukóztoleranciájú egyének BMI-je szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, adatainkat BMI-re korrigáltuk. Ekkor elveszett a statisztikailag értékelhető különbség mind a szisztolés mind pedig a diasztolés diurnális index értékek tekintetében a két csoport között. Ez az eredmény nem meglepő, hiszen korábbi tanulmányunkban a BMI-re történő korrekciót követően szintén elveszett az IGT-s és a kontrollcsoport közötti statisztikailag értékelhető különbség az egyes autonóm és szenzoros funkciókat tükröző paramétereket illetően (166). Számos tanulmány igazolt összefüggést az elhízás és az autonóm funkciózavar között mind diabéteszes (214), mind nem diabéteszes (215), mind pedig csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében (216), valószínűsítve, hogy az elhízás kulcsszerepet játszhat csökkent glukóztoleranciában az autonóm funkciózavarban és a cirkadián vérnyomás variabilitás csökkenésében egyaránt. Jóllehet a BMI nem ad teljes mértékben magyarázatot a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulására IGT-ben a kontrollcsoporttal szemben.

Jól ismert a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése közötti összefüggés 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben egyaránt (209,218,219). Ismert továbbá a kapcsolat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyossága és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulása között cukorbetegben (73). Eredményeink alátámasztják és kiterjesztik ezt a megfigyelést: kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő IGT-s egyének csoportjában emelkedett átlagvérnyomás értékeket és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulását igazoltuk. Ez a megfigyelés BMI-re történő korrekciót követően is fennállt, sugallva

ezzel, hogy a glukóz intoleranciának önmagában is kedvezőtlen hatása van a vérnyomásértékekre.

Eredményeink arra utalnak, hogy csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szisztolés és a diasztolés diurnális index értékének csökkenése a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következménye lehet. A magasabb testsúly egy fontos patogenetikai faktornak tűnik a cirkadián vérnyomás-változások beszűkülésének kialakulásában. További vizsgálatokat igényel annak megítélése, hogy vajon a testsúly csökkentésével elérhető-e ezen paraméterek javulása. Emelkedett vérnyomásértékeket és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulását igazoltuk csökkent glukóztoleranciában a kontrollcsoporthoz viszonyítva, függetlenül a BMI-től és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállásától. A 24-órás vérnyomás monitorozás kiegészítő vizsgálatként szolgálhat a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező IGT-s egyének esetében. Ez az eredmény fontos lehet hipertóniás csökkent glukóztoleranciájú egyének antihipertenzív kezelése szempontjából is.

5.3. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében, és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kóroki szerepe.

Korábbi tanulmányokkal megegyezően jelen vizsgálatunk is igazolja a mérsékelt autonóm diszfunkció jelenlétét IGT-s egyéneknél (116,166,205,217). A szisztolés és diasztolés átlag vérnyomásértékek magasabbak voltak csökkent glukóztoleranciában. Mindezen eredmények, a magasabb vérnyomásértékeket is beleértve, elsősorban paraszimpatikus autonóm funkciózavarra utalnak, amelyről jól ismert, hogy cukorbetegségben (58,81,171,209,210,218) és csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél (211,217) egyaránt a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia korai jellemzője. A hipertónia, mint hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktor, szerepet játszhat az autonóm neuropathia kialakulásában csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében is.

5.4. A szenzoros neuropathia előfordulása és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában

A szenzoros neuropathia és az IGT közötti összefüggést illetően is ellentmondásos az irodalom. Számos nem kontrollált, obszervációs vizsgálatban gyakoribbnak találták az IGT előfordulását idiopathiás polyneuropathiában szenvedő egyének körében (148-153), ezt a megfigyelést kontrollált tanulmányban az adatok életkorra és nemre történt korrekcióját követően nem sikerült megerősíteni. Neuropathiában szenvedő egyéneknél szignifikánsan magasabb szérumszintű triglicerid szintet igazoltak (154).

Jelen vizsgálatunkban nem volt statisztikailag értékelhető különbség a vérszírparaméterek tekintetében IGT-ben a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Singleton és munkatársai ismeretlen eredetű neuropathiában (idiopathiás polyneuropathia, axonális polyneuropathia vagy vékonyrost neuropathia) szenvedő betegeket vizsgálva a betegek 25 %-ában szénhidrátanyagcsere-zavart (IFG vagy IGT) igazoltak. Külön alcsoportként vizsgálva a fájdalmas neuropathiát az IGT vagy IFG előfordulása 35%-nak bizonyult (149). Hoffman és munkatársai krónikus idiopathiás axonális polyneuropathiában szenvedő egyének vizsgálata során közel kétszer gyakoribbnak (62%) találták a szénhidrátanyagcsere-zavar valamilyen formájának az előfordulását a korban illesztett neuropathiában nem szenvedő populációval összehasonlítva (148).

A szenzoros neuropathia prevalenciájára vonatkozóan csökkent glukóztoleranciában kevés adat áll rendelkezésünkre. Korábbi epidemiológiai vizsgálatok a polyneuropathia gyakoribb előfordulásáról számoltak be (31,162), míg más tanulmányok nem tudták megerősíteni ezt az összefüggést (163,220,221). Ziegler és munkatársai a disztális szimmetrikus polyneuropathia gyakoribb előfordulását igazolták csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél (116). A San Luis Valley Diabetes tanulmányban csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a polyneuropathia előfordulása 11,2 %-nak (31), míg az AusDiab tanulmányban ennél alacsonyabbnak, 3,9-6,1 %-nak bizonyult (157). Isak és munkatársai azonban újonnan felismert csökkent glukóztoleranciájú egyéneket vizsgálva nem tudták összefüggést igazolni a szenzoros

neuropathia gyakoribb előfordulása és csökkent glukóztolerancia között (205). Ennek magyarázata feltehetően egyrészt a vizsgált csoportok közti eltérésekben, másrészt a neuropathia kimutatására használt különböző vizsgálmódszerekben rejlik.

Jelenlegi, nagyobb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének körében a szenzoros neuropathia prevalenciája 58,3% volt. Ez a prevalenciában megmutatkozó jelentős eltérés valószínűleg annak köszönhető, hogy a Neurometer készülék az előző vizsgálatokban alkalmazott vizsgálo módszerekkel szemben a vastag rostok működésén kívül a vékony szenzoros rostok működéséről is információt ad (200,202,222). Ennek megfelelően alkalmas lehet a csökkent glukóztoleranciához csatlakozó vékonyrost neuropathia kimutatására. A vékonyrost károsodás mind cukorbetegben, mind IGT-s egyénekben az idegkárosodás legkorábban kimutatható formája.

5.5. A szenzoros neuropathia rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában

Számos keresztmetszeti tanulmány igazolta, hogy a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak szerepük lehet cukorbetegségben a neuropathia kialakulásában (26,27,103). 1-es típusú cukorbetegségben az alacsony HDL-koleszterin szint összefüggést mutatott a polyneuropathia gyakoriságával (111), ugyancsak prediktív értéke volt a hypertóniának (118). Továbbá, az egyik legátfogóbb tanulmányban, az EURODIAB Prospektív Szövödmény Vizsgálatban több mint 3000 inzulin-dependens cukorbeteg vizsgálata során igazolták, hogy a szénhidrátanyagcsere helyzettől függetlenül a szenzoros neuropathia előfordulása összefüggést mutat az emelkedett triglicerid értékekkel, a BMI-vel, a dohányzással és a magasvérnyomással (104).

A diabeteses perifériás neuropathia szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral, a diabetes tartammal, az anyagcserehelyzettel, a testmagassággal, a diabeteses retinopathiával, a dohányzással, a triglicerid és koleszterin szinttel és az emelkedett diasztolés vérnyomással (26). Adler és munkatársai hasonló összefüggést találtak a diabeteses perifériás neuropathia és az életkor, az anyagcserehelyzet és a testmagasság között (223).

Tanulmányunkban nem-diabetese populáció esetében igazoltuk, hogy az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a testmagasság a szenzoros neuropathia kialakulásának független meghatározója. Vizsgálatunkban a szenzoros neuropathia gyakoribb előfordulását csökkent glukóztoleranciában nem a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, sokkal inkább a glikémiás paraméterek magyarázták. Ezen belül a HbA_{1c} érték nem, a glukóz intolerancia, és ezen belül is a 120' vércukor érték viszont jelentős mértékben befolyásolta a szenzoros neuropathia prevalenciáját. A 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, az életkor és a testmagasság a szenzoros neuropathia független előrejelzőjének bizonyult nem diabetese egyénekben.

A KORA F4 populációs vizsgálat összefüggést igazolt a 120' vércukorérték és a disztális szenzomotoros polyneuropathia jelenléte között mind prediabetesben, mind diabetesben (224). Eredményeink részben megerősítik ezt a megfigyelést, illetve új adatként igazoltuk izolált csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében.

Az életkor, a derékkörfogat és a cukorbetegség a polyneuropathia független meghatározójának bizonyult a Ziegler és munkatársai által tanulmányozott teljes vizsgálati populációban – beleértve normál glukóztoleranciájú, IFG-s, IGT-s és cukorbeteg alcsoportokat –, míg a perifériás artériás betegség (PAD) határérték szignifikanciát mutatott (116). Jelen tanulmányunkban a perifériás artériás betegséget nem vizsgáltuk, azonban univariációs modellünkben (16. táblázat) a PAD ismert rizikófaktorai közül az összkoleszterin és az LDL-koleszterin értékek szignifikánsan magasabbak voltak szenzoros neuropathiában szenvedő egyének csoportjában, azonban a logisztikus regressziós eljárás alapján nem független prediktorai a szenzoros neuropathiának.

Ismert, hogy az autonóm neuropathia összefügg a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal. Az EURODIAB Prospektív Szövödmény Vizsgálatban az autonóm neuropathia korrelációt mutatott az életkorral, a diabetes tartammal, a diasztolés vérnyomásértékkel, koleszterin és triglicerid értékkel, az albuminuriával és a dohányzással 1-es típusú cukorbetegségben (27). Spallone és munkatársai összefüggést igazoltak az autonóm neuropathia és az életkor között 2-es típusú cukorbetegségben, valamint egyrészt az autonóm neuropathia, másrészt a diabetes tartam és az anyagcserehelyzet között 1-es típusú cukorbetegségben. A

retinopathia és a vérnyomásértékek igen, míg a dohányzás és az elhízás nem mutattak korrelációt az autonóm neuropathiával (103).

Saját eredményeink arra utalnak, hogy csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szisztolés és diasztolés diurnális index értékének csökkenése a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következménye lehet (225).

Újabb keletű tanulmányban az intraepidermális idegrostok lineáris sűrűsége (IENFD) szoros korrelációt mutatott az éhomi és sz OGTT során mért 120' vércukorértékekkel csökkent glukóztoleranciában. Egy év elteltével életmód-kezelés hatására az éhomi és a 120' vércukorértékek szignifikáns csökkenést, az IENFD pedig szignifikáns javulást mutattak (164). Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az idegrostok részben képesek lehetnek a regenerációra. Kézenfekvő lenne tehát, hogy az életmódkezelés, mely elsősorban az anyagcserehelyzet normalizálására épül, az idegi funkciók javulását eredményezheti.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben is előfordulhat, kifejezett mértékű is lehet, és egyaránt érintheti a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszert.
2. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben. Autonóm neuropathia fennállása esetén csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében indokolt az ABPM vizsgálat elvégzése a fel nem ismert hypertoniás betegek kiszűrése céljából, illetve fordítva, hypertoniás IGT-s egyének esetében indokoltnak tűnik az autonóm funkció vizsgálata.
3. A hypertonia, mint hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktor, szerepet játszhat az autonóm neuropathia kialakulásában csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében is.
4. A vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben szenvedő betegekben is kimutatható, adataink arra engednek következtetni, hogy kialakulásában feltehetően a domináló paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus idegrendszeri túlsúly játszhat szerepet. Vélhetően ugyanezek a tényezők magyarázhatják az IGT-s betegekben észlelt, az egészséges kontrollokénál magasabb, de még a normális tartományban levő átlagos vérnyomásértékeket.
5. Az elhízás kulcsszerepet játszhat csökkent glukóztoleranciában az autonóm funkciózavar kialakulásában és a cirkadián vérnyomás variabilitás csökkenésében egyaránt.
6. Szenzoros neuropathia már IGT-ben is igazolható, kialakulásában meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége.
7. A szenzoros neuropathia kialakulásának független prediktorai a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte és a testmagasság.

8. Eredményeim összességében a neurális funkciók korai eltéréseit igazolják IGT-ben szenvedő betegekben. A hipertóniával, az obesitással és a glukóz intoleranciával igazolt összefüggések a neuropathia életmódkezeléssel elérhető prevenciójára hívják fel a figyelmet.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Cukorbetegekben végzett követéses vizsgálatok igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása ötszörösére emeli a halálozást. A szenzoros neuropathia több utánkövetéses vizsgálat során a halálozás független előrejelzőjének bizonyult.

Számos klinikai megfigyelés utal arra, hogy diabeteses microangiopathiás szövödmények (retinopathia, nephropathia és neuropathia) már csökkent glukóztoleranciában, azaz a cukorbetegség kórmegelőző stádiumában is jelen lehetnek. A praediabetes és a neuropathia összefüggését több tanulmány igazolta, más vizsgálatokban az összefüggést nem tudták megerősíteni. Több nagy epidemiológiai vizsgálateredményei szerint cukorbetegekben a kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek jelentős szerepe van a neuropathia létrejöttében.

Munkám során értékeltém az autonóm és szenzoros neuropathia gyakoriságát, jellegzetességeit, és potenciális rizikófaktorait csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

Eredményeim szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a csökkent glukóztolerancia gyakori szövödménye. Új adatként igazoltam a szisztolés és a diasztolés diurnális index értékének beszűkülését IGT-ben. Ugyanakkor magasabb vérnyomásértékek és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulása volt igazolható a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállásától függetlenül. Ez utóbbi adat arra enged következtetni, hogy az IGT-ben észlelhető magasabb vérnyomásértékek csak részben magyarázhatók az autonóm diszfunkcióval.

Új adatként igazoltam, hogy már csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben számolnunk kell a szenzoros neuropathia gyakori előfordulásával. Ennek kialakulásában igazoltam a glukóz intolerancia elhízástól és egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól független szerepét. Kimutattam, hogy a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a testmagasság a szenzoros neuropathia kialakulásának független meghatározói.

Eredményeink összességében a neurális funkciók korai eltéréseit igazolják IGT-ben szenvedő betegekben. A hipertóniával, az obesitással és a glukóz intoleranciával igazolt összefüggések a neuropathia életmódkezeléssel elérhető prevenciójára hívják fel a figyelmet.

SUMMARY

Several prospective studies confirmed that the presence of cardiovascular autonomic neuropathy carries a fivefold risk of mortality to diabetic patients. Sensory neuropathy was proven to be a reliable prognostic marker for mortality due to some follow-up studies.

Several clinical observations recognized that diabetes-specific microangiopathic complications (diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy) might be observed even in subjects with prediabetes. The association between prediabetes and neuropathy has proven by several studies, although other studies couldn't confirm the association. Some epidemiological studies have justified the role of traditional cardiovascular risk factors in the pathogenesis of neuropathy in diabetic patients.

The aim of my study was to evaluate the prevalence, the clinical symptoms as well as the potential risk factors of the pathogenesis of cardiovascular autonomic and peripheral sensory neuropathy in patients with impaired glucose tolerance.

According to my results, autonomic neuropathy is frequent complication among patients with impaired glucose tolerance. As a novel finding we proved diminished systolic and diastolic diurnal indices in IGT. Elevated blood pressure values and the higher frequency of non-dippers were found, independent of the presence of cardiovascular autonomic neuropathy, suggesting that autonomic neuropathy is partly account for elevated blood pressure values in impaired glucose tolerance.

As a novel observation we verified that the higher prevalence of sensory neuropathy among people with impaired glucose tolerance is driven by glucose intolerance, independent from obesity and traditional cardiovascular risk factors. According to our results the presence of cardiovascular autonomic neuropathy, and increasing age, 120 min plasma glucose and height seemed to be an independent risk factor of sensory neuropathy in non-diabetic population.

Our results prove an early neural dysfunction in IGT. The associations with hypertension, obesity and glucose intolerance draw attention to the prevention of neuropathy with lifestyle intervention.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G. (2011) A neuropathiák etiológiája. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.). Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Zafir Press, Budapest, 1-9.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. (2010) Diabetic neuropathies. Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 33: 2285-2293.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 362: 837-853.
5. Kaise N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL. (1993) Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 42: 80-89.
6. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. (1995) Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 96: 1802-1814.
7. Gabbay KH, Merola LO, Field RA. (1996) Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 151: 209-210.
8. Brownlee M. (2009) Diabetic complications: pathobiology of hyperglycaemic damage and potential impact on treatment (in: Thornalley PJ, Kempler P /eds/: *Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart) pp. 1-8.

9. Tomlinson DR, Gardiner NJ. (2008) Diabetic neuropathies: components of etiology. 2007 PNS plenary lecture and review. *J Periph Nerv Syst* 13: 112-121.
10. Ceriello A. (2003) New insight on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 26: 1589-1596.
11. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. (1996) Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19: 257-267.
12. Hounsom L, Corder R, Patel J, Tomlinson DR. (2001) Oxidative stress participates in the breakdown of neural phenotype in experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44: 424-428.
13. Kles KA, Vinik AI. (2006) Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as essential component. *Curr Diab Reev* 2: 131-145.
14. Greene DA, Stevens MJ. (1995) 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. 37-41.
15. Karasu C, Dewhurst M, Stevens EI, Tomlinson DR. (1995) Effects of antioxidant treatment on sciatic nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats: comparison with essential fatty acids. *Diabetologia*. 38: 129-1341.
16. Udvardy M. (1995) Diabetes és haemostasis. *Diabetol Hung.* 3:5-10.
17. Said G. (2007) Diabetic neuropathy – A review. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 331-340.
18. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. (2005) Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956–962.
19. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. (1986) Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35: 1332-1339.
20. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O’Brian PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. (1993) The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in

- a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43: 817-824.
21. Harris M, Eastman R, Cowie C. (1993) Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 16: 1446-1452.
 22. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. (1992) The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med* 9: 349-353.
 23. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, Burt V, Curtin L, Engelgau M, Geiss L; 1999-2000 national health and nutrition examination survey. (2004) Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27: 1591-1597.
 24. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ; AusDiab Study Group. (2003) Foot complications in type 2 diabetes: an Australian population based study. *Diabet Med* 20: 105-113.
 25. Hanley AJ, Harris SB, Mamakeesick M, Goodwin K, Fiddler E, Hegele RA, Spence JD, House AA, Brown E, Schoales B, McLaughlin JR, Klein R, Zinman B. (2005) Complications of type 2 diabetes among Aboriginal Canadians: prevalence and associated risk factors. *Diabetes Care* 28: 2054-2057.
 26. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD and the EURODIAB IDDM Study Group. (1996) Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1377-1384.
 27. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton SEM, Kerényi Zs, Tamás Gy, Ward JD, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. (2002) Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 19: 900-909.
 28. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. (1977) Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 26: 546-551.

29. Kempler P, Váradi A, Tamás Gy. (1993) Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 848-849.
30. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. (1992) Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-911.
31. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. (1990) Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131: 633-643.
32. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW. (1998) Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 21: 72-80.
33. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579.
34. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, Lee YS, Weih MJ, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT. (2001) Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18: 268-272.
35. Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CDA. (2001) 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* 24: 1793-1798.
36. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ. (2002) Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 58: 131-138.
37. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. (2003) The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 26: 1895-1901.
38. Lee Kh, Jang H, Kim Y, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, Lee MG, Lee SH, Kim B. (2003) Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92: 1458-1461.

39. Jermendy Gy, Tóth L, Vörös P, Király M, Perényi J, Kammerer L, Pogátsa G. (1990) Impairment of cardiorespiratory reflexes and its association with distal somatic neuropathy in diabetic patients free from clinical symptoms of autonomic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol.* 96(2): 199-206.
40. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNalley PG, Potter JF, Thurston H. (1998) Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* 42: 141-148.
41. Ziegler D. (1999) Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 7: 300–315.
42. Gilman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. (1993) Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J* 25: 1148-1154.
43. Singh N. (2002) Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 7: 117-129.
44. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Koistinen JM, Kauma H, Kesäniemi AY, Majahalme S, Niemelä KO, Frick MH. (1999) Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1979-1985.
45. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grumberger G. (1999) Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 100: 813-819.
46. Löwel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E. (1996) Herzinfarkt und Diabetes. Ergebnisse der Augsburger Herznifarkt-follow-up Studie 1985 bis 1990. *Diab Stoffw* 5: 19-23.
47. Kahn J, Zola B, Juni J, Vinik AI. (1986) Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 9: 389–394.
48. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, Rothchild AH, Samols E, Pfeifer MA. (1989) Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 87: 382–388.

49. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. (1989) Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70: 591–597.
50. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. (2000) Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 92: 1311–1318.
51. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, Marantz PR, Wassertheil-Smoller S. (2001) Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 38: 246-252.
52. Purewal TS, Watkins PJ. (1995) Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabetic Med* 12: 192-200.
53. Spallone V, Menzinger G. (1997) Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 46 (Suppl 2): 67-76.
54. Marton A, Kempler P, Barna I, Keresztes K, Kádár É, Hermányi Zs, Fazakas Á, Vargha P, de Chatel R. (1997) Impaired blood pressure response to standing is associated with diminished diurnal blood pressure indices in IDDM. *Diabetologia* 40 (Suppl 1): A572.
55. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. (2000) Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-96. *Stroke* 31: 2307-2313.
56. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett DK, Light KC, Rosamund W, Sharrett AR, Szklo M. (2000) Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the atherosclerosis risk in community study. *Am J Hypertens* 13: 571-578.
57. Masaki KH, Schatz IJ, Burchffiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, Curb DJ. (1998) Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 98: 2290-2295.
58. Vinik AI, Ziegler D. (2007) Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115(3): 387-97.
59. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. (2001) Predictive value of cardiac autonomic

- neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischaemia. *Diabetes Care* 24: 339-343.
60. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, DIAD Investigators. (2009) Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 301: 1547-1555.
 61. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. (1980) The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 49: 95–108.
 62. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. (1991) The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 79: 495–502.
 63. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. (1993) Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10: 820–824.
 64. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. (1993) Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10: 920–924.
 65. Jermendy Gy, Tóth L, Vörös P, Koltay MZ, Pogátsa G. (1991) Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length- a follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol (Bruxelles)* 46: 189-200.
 66. Kempler P, Váradi A, Hermányi Zs, Keresztes K, Petrik J, Tamás Gy. (1993) A QT távolság megnyúlása autonom neuropathia következtében insulindependens és nem insulindependens diabetes mellitusban. *Magy Belorv Arch* 46: 281-283.
 67. Kempler P, Váradi A, Szalay F. (1992) Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet* 340: 318.
 68. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, Morris AD, Struthers AD. (2005) 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* 91: 44-50.
 69. Lieb DC, Parson HK, Mamikunian G, Vinik AI. (2012) Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation. *Exp Diabetes Res.* 878760.

70. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, Katalinic A, Hahn EG. (1998) Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: The role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 11: 14-19.
71. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. (1996) Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1372–1376.
72. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo, KD, Park YM, Ko SH. (2014) Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year-follow-up study. *Diabetes Care* 37(1): 235-241.
73. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. (1994) Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 17: 578-584.
74. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratino P, Menzinger G. (1996) Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin Sci* 91(Suppl): 105-107.
75. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. (1994) Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 15: 239-246.
76. Vinik AI, Erbas T. (2006) Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Current Diabetes Reports* 6: 424-430.
77. Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozáková M, Palombo C, Emdin M. (2003) Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 21: 445-451.
78. Gambardella S, Frontoni S, Spallone V, Maiello MR, Civetta E, Lanza G, Menzinger G. (1993) Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Hypertens* 6: 97-102.

79. Sturrock NDC, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. (2000) Nondipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 17: 360-364.
80. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. (1997) Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 10: 1201-1207.
81. Jermendy Gy, Ferenczy J, Hernandez E, Farkas K, Nádas J.(1996) Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 34: 107-114.
82. Keresztes K, Tamás Gy, Barna I, Hermányi Zs, Vargha P, Istenes I, Kempler P. (2000) Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 50 (Suppl 1): S83.
83. Kempler P, Barna I, Marton A, Kádár É, Keresztes K, Hermányi Zs, Fazekas Á, Vargha P, De Chatel R. (1997) Autonomic neuropathy and hypertension in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 40 (Suppl 1): A565.
84. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. (2008) Relationship between autonomic neuropathy and hypertension – are we underestimating the problem? *Diabet Med.* 25(7): 863-866.
85. Batin PD, Nolan J. (1996) Assessment of autonomic function: reflex testing or variability analysis? *J Amb Monitoring* 9: 255-273.
86. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. (1996) Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 32: 208-216.
87. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. (1996) Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043-1065.
88. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. (1991) Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 48: 185-190.
89. Malpas SC, Maling TJB. (1990) Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 39: 1177-1181.

90. Barron SA, Rogovski Z, Kanter Y, Hemli Y. (1994) Parasympathetic autonomic neuropathy in diabetes mellitus: the heart is denervated more often than the pupil. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 34: 467-469.
91. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. (2002) Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* 4: 120-127.
92. Fenyvesi T. (1997) A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata és klinikai jelentősége. *Magy Belorv Arch* 50: 424-430.
93. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ, on behalf of GISSI-2 Investigators. (1996) Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 94: 432-436.
94. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351: 478-484.
95. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. (1994) Reduced heart rate variability and mortality in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90: 878-883.
96. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 94: 2850-2855.
97. Bellavere F, Cacciatori V, Moghetti P, Gemma ML, Delleria A, Tosi F, Negri C, Thomaseth K, Muggeo M. (1996) Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis. *Diabet Med* 13: 709-714.
98. May O, Arildsen H. (2011) Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population. *Acta Diabetol* 48(1): 55-59.
99. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. (2010) Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol Img* 3: 1207-1215.

100. Istenes I, Körei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, Kempler MS, Erzsébet VO, Vargha P, Kempler P. (2014) Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 30(4): 305-312.
101. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. (1998) Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 21: 2116–2122.
102. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller RH, Becker DJ, Orchard TJ. (1990) Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 150: 1218-1222.
103. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. (1997) Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diab Res Clin Pract* 34: 169-179.
104. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350.
105. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. (2005) Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 48: 164-171.
106. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brian PC. (1999) Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 22: 1479-1486.
107. Kempler P. (2002) A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orv Hetil* 143: 1113-1120.
108. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, Laasonen L, Summanen P, Lepäntalo M, Laatikainen L, Matikainen E, Teppo AM, Koskimies S, Groop L. (1998) Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 41: 1253-1262.

109. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. (2000) Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 53: 519-523.
110. Sosenko JM, Gaida MT, Fournier AM, O’Connell MT, Aguiar MC, Skyler JS. (1986) Body stature as a risk factor fo diabetic sensory neuropathy. *Am J Med* 80: 1031-1034.
111. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ. (1989) Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes* 38: 1456-1461.
112. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. (1990) Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 13: 434-437.
113. Maser RE, Nielsen VK, Dorman JS, Drash AL, Becker DJ, Orchard TJ. (1991) Measuring subclinical neuropathy: Does it relate to clinical neuropathy? Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study –V. *J Diabet Complications* 5: 6-12.
114. Bergenheim T, Borssen B, Lithner F. (1992) Sensory thresholds for vibration, perception and pain in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabetes Res Clin Pract* 16: 47-52.
115. Elliott J, Tesfaye S, Chatuverdi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, Fuller JH, on behalf of the EURODIAB Prospective Complication Study Group. (2009) Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32: 1896-1900.
116. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. (2008) Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 31: 464-469.
117. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. (2009) Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 58: 1634-1640.

118. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. (1997) Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 46: 665-670.
119. Jermendy Gy. (1999) Diabetikus láb. In: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárady Zs (szerk.): *Belgyógyászati angiológia*, Melánia Kiadó, Budapest, 287-292.
120. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. (2005) Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Med Assoc* 293: 217-228.
121. International Diabetes Federation. (2005) *Time to Act: diabetes and foot care*. Brussels: International Diabetes Federation.
122. Boulton AJ. (1996) The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 13: 12-16.
123. Kempler P. (2000) Lábszövődmények diabetesben. *Orvostovábbképző Szemle* 7: 18-21.
124. Richardson JK, Hurvitz EA. (1995) Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50: M211-215.
125. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. (1999) Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 827-831.
126. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. (2004) Diabetic somatic neuropathies. (Technical review) *Diabetes Care* 27: 1458-1486.
127. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. (1992) Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819.
128. Ward JC, Bames CG, Fisher DJ, Jessop JD, Baker RWR. (1971) Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet* 1: 428-431.
129. Ziegler D, Cicmir I, Mayer P, Wiefels K, Gries FA. (1986) Peripheral and autonomic nerve dysfunction in newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Transplant Proc* 18: 1593-1594.
130. Porte D, Graf RJ, Halter JB, Pfieffer MA, Halar E. (1981) Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am J Med* 70: 195-200.
131. Ziegler D, Mayer P, Gries FA. (1988) Evaluation of thermal, pain and vibration sensation threshold in newly diagnosed Type 1 diabetic patient. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 51: 1420-1424.

132. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. (1989) Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 38: 1307-1313.
133. Pirart J. (1977) Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl). *Diabetes Metab* 3: 97-107.
134. Ziegler D, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Gries FA. (1992) Prevalence of cardiovascular autonomic nerve dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-911.
135. Keresztes K, Istenes I, Hermányi Zs, Vargha P, Barna I, Kempler P. (2003) Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2213-2214.
136. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. (1995) Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 89-94.
137. Kempler P, Keresztes K, Marton A, Hermányi Zs, Vargha P, Tamás Gy. (1995) Perifériás szenzoros neuropathia átfogó vizsgálata Neurometer segítségével régóta fennálló és frissen felfedezett nem inzulindependens diabetes mellitusban. *Magyar Belorv Arch* 3: 163-167.
138. Keresztes K, Istenes I, Vargha P, Kempler P. (2006) Az autonóm és szenzoros neuropathia előfordulása és rizikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 14: 321-329.
139. Thomas PK. (1997) Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46 Suppl 2: 54-57.
140. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddiqueet I, Sharma AK, Boulton AJ, King RH, Thomas PK, Ward JD. (2005) Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 48: 578-585.
141. Körei AE, Istenes I, Papanas N, Kempler P. (2015) Small-Fiber neuropathy: A Diabetic Microvascular Complication of Special Clinical, Diagnostic, and Prognostic Importance. *Angiology* Accepted for publication.

142. World Health Organization, International DF. (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization.
143. American Diabetes Association. (2011) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34 (Suppl 1): S62–S69.
144. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378: 31–40.
145. Katikireddi SV, Morling JR, Bhopal R. (2011) Is there a divergence in time trends in the prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes? A systematic review in South Asian populations. *Int J Epidemiol* 40: 1542–53.
146. International Diabetes Federation. (2011) *IDF Diabetes Atlas*. 5. Brussels: International Diabetes Federation.
147. Smith AG, Singleton JR. (2006) Idiopathic neuropathy, prediabetes and metabolic syndrome. *J. Neurol. Sci.* 242: 9-14.
148. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. (2001) The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 24: 1229-1231.
149. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. (2001) Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 24:1448-1453.
150. Sumner C, Seth S, Griffin J, Cornblath D, Polydefkis M. (2003) The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60: 108-111.
151. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. (1998) Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 21: 518-524.

152. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. (2001) Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 24(9): 1225-1228.
153. Hoffman SH, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. (2006) Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 63: 1075-1079.
154. Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS. (2004) A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain* 127: 1723-1730.
155. Smith AG, Singleton JR. (2004) The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 164: 1021-1025.
156. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A: KORA Study Group. (2009) Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 13: 582-587.
157. Barr EL, Wong TY, Tapp RJ, Harper CA, Zimmet PZ, Atkins R, Shaw JE. AusDiab Steering Committee. (2006) Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care* 29: 1114-1116.
158. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. (2011) Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 34: 1642-1647.
159. Bruce SG, Young TK. (2008) Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. *Diabetes Care* 31: 1837-1841.
160. Gregg EW, Gu Q, Williams D, de Rekeneire N, Cheng YJ, Geiss L, Engelgau M. (2007) Prevalence of lower extremity disease associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 485-488.
161. Dahlin LB, Thrainsdottir S, Cederlund R, Thomsen NO, Eriksson KF, Rosén I, Speidel T, Sundqvist G. (2008) Vibrotactile sense in median and ulnar nerve

- innervated fingers of men with Type 2 diabetes, normal or impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 25: 543-549.
162. de Neeling JN, Beks PJ, Bertelsmann FW, Heine RJ, Bouter LM.(1996) Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabet Med* 13: 960–966.
 163. Eriksson KF, Nilsson H, Lindgärde F, Osterlin S, Dahlin LB, Lilja B, Rosén I, Sundqvist G. (1994) Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabet Med* 11: 279-285.
 164. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton J. (2006) Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 29: 1294-1299.
 165. Grandinetti A, Chow DC, Sletten DM, Oyama JK, Theriault AG, Schatz IJ, Low PA. (2007) Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clin Auton Res* 17: 231-233.
 166. Putz Z, Tabák AG, Tóth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA, Hermányi Z, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye S, Kempler P. (2009) Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 32: 181-183.
 167. Rezende KF, Melo A, Pousada J, Rezende ZF, Santos NL, Gomes I. (1997) Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance. *Arg Neurosiquiatr* 55: 703-711.
 168. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, Wu CH, Chang CJ. (2007) Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3885-3889.
 169. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. (2000) Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 43: 561-570.
 170. Keresztes K, Barna I, Hermányi Zs, Vargha P, Istenes I, Kempler P. (2001) Az autonóm dysfunctio és a hypertonia összefüggése csökkent glükóztoleranciában. *Hypertonia és Nephrologia* 5: 231-236.

171. Chen JW, Jen SI, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ. (1998) Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. *Diabetes Care* 21: 1743-1748.
172. Barret CE, Ferrara A. (1998) Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21: 1236-1239.
173. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova KK. (1999) Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 144: 229-235.
174. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924.
175. Kuller LH, Velentgas P, Brazilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. (2000) Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 823-829.
176. The European Diabetes Epidemiology Group. (2001) Devode Study Group, Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405.
177. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. (2001) Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 11: 99-108.
178. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. (2003) Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 46: 330-338.

179. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. (1985) The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8: 491-498.
180. Ziegler D. (1994) Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10: 339-383.
181. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. (1992) Assessment of cardiovascular autonomic function: Age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vectos analysis, and standard test of heart rate variation and blood pressure response. *Diabetic Med* 9: 166-175.
182. Jermendy Gy, Hargittai S. (1995) A diabeteses cardialis autonom neuropathia vizsgálata számítógéppel. *Diabetol Hung* 3: 23-26.
183. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. (2011) Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 27(7): 639-653.
184. Körei A, Putz Zs, Istenes I, Vági O, Kempler M, Martos T, Nagy R, Darai Zs, Keresztes K, Vargha P, Kempler P. (2015) A hangrip teszt helye a hagyományos cardiovascularis reflexesztek között az autonóm neuropathia értékelésében diabeteses betegekben. *Diabetológia Hungarica XXIII, Suppl. 1.*
185. Wieling W, Van Brederode JFM, De Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. (1982) Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 22: 163-166.
186. Ewing DJ. (1994) Autonomic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Chronic complications of diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications p:124-136.
187. Bellavere F. (1995) 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, pp. 507-516.
188. Howorka K, Pumplrla J, Schabmann A. (1998) Optimal parameters for short-term heart rate spectogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 69: 164-172.

189. Stys A, Stys T. (1998) Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 21: 719-724.
190. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. (2001) Time and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 11(6): 369-376.
191. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. (2003) European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21: 821-848.
192. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. (2009) A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 13(S2): 81-168.
193. Claus D, Spitzer A, Hilz MJ. (1992) Diagnose der peripherien diabetischen Polyneuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1: 34-41.
194. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. (1998) Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 15: 508-514.
195. Meijer JW, Smit AJ, Lefrandt JD, Van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP. (2005) Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork. *Diabetes Care* 28: 2201-2205.
196. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. (2000) Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 23: 606-11.
197. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. (2001) Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24(2): 250-256.
198. McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. (1999) Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. *Diabetes Care* 22: 598-602.
199. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJM. (1989) Current perception threshold: a new, quick and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 724-728.

200. Rendell MS, Katims JJ, Rowland F, Richter R. (1989) Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care* 12: 636-640.
201. Masson EA, Boulton AJM. (1991) The Neurometer: Validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 8: S63-66.
202. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME. (1994) The value of the Neurometer CPT in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabetic Med* 11: 872-876.
203. Evans ER, Rendell MS, Bartek JP. (1992) Current perception thresholds in ageing. *Age and Ageing* 21: 273-279.
204. Zinman L, Bril V, Bruca A. (2004) Cooling Detection Threshold in the Assessment of diabetic sensory polyneuropathy. *Diabetes Care* 27: 1674-1678.
205. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. (2008) Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 24(7): 563-569.
206. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 71: 1-2.
207. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E. (1996) Reduced myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 45: 801-805.
208. Kempler P. (2003) Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* 3: 84-90.
209. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. (1993) Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 42: 1745-1752.
210. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, Mandica S, Frajese G. (2007) Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens* 21: 381-386.

211. Gupta AK, Greenway FL, Cornelissen G, Pan W, Halberg F. (2008) Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 22: 627-633.
212. Frontoni S, Bracaglia D, Baroni A, Pellegrini F, Perna M, Cicconetti E, Ciampittiello G, Menzinger G, Gambardella S. (2003) Early autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension* 41: 1223-1227.
213. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Sala C, Magrini F, Zanchetti A. (2004) Is the nocturnal fall in blood pressure reduced in essential hypertensive patients with metabolic syndrome? *Blood Press*. 13: 230-235.
214. Valensi P, Pariés J, Attali JR, and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. (2003) Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: Influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications - The French Multicenter Study. *Metabolism* 52: 815-820.
215. Valensi P, Thi BN, Lormeau B, Pariés J, Attali JR. (1995) Cardiac autonomic function in the obese patients. *Int J Obes* 19: 113-118.
216. Laitinen T, Lindström J, Eriksson J, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Tuomilehto J, Uusitopa M. (2011) cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in person with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* 28: 699-704.
217. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379: 2279-2290.
218. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. (2001) Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 15: 239-246.
219. Stella P, Tabak AG, Zgibor JC, Orchard TJ. (2006) Late diabetes complications and non-dipping phenomenon in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 71(1): 14-20.
220. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW. (1987) Prevalence of complications among second-generation Japanese-

- American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes* 36: 730-739.
221. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KGMM, Zimmet PZ. (1998) Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Prac* 42: 131-139.
222. Masson EA, Boulton AJM. (1991) The Neurometer: Validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 8: S63-66.
223. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. (1997) Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 20(7): 1162-1167.
224. Bongaerts BWC, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. (2012) Postchallenge hyperglycaemia is positively associated with diabetic polyneuropathy. The KORA F4 study. *Diabetes Care* 35(9): 1891-1893.
225. Putz Z, Németh N, Istenes I, Martos T, Gandhi RA, Körei AE, Hermányi Z, Szathmári M, Jermendy G, Tesfaye S, Tabák ÁG, Kempler P. (2013) Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.* 30(3): 358-62.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

Putz Z, Németh N, Istenes I, Martos T, Gandhi RA, Körei AE, Hermányi Z, Szathmári M, Jermendy G, Tesfaye S, Tabák ÁG, Kempler P. (2013) Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. Diabet Med. 30(3): 358-62.

IF: 3,064

Putz Z, Tabák AG, Tóth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA, Hermányi Z, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye S, Kempler P. (2009) Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 32: 181-183.

IF: 6,718

9.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

Putz Z, Martos T, Németh N, Korei AE, Vagi OE, Kempler MS, Kempler P. (2014) Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin d levels? Curr Diab Rep. 14(10): 537.

P Putz Z, Martos T, Németh N, Korei AE, Vagi OE, Kempler MS, Kempler P. (2013) D-vitamin és neuropathia. Orvosi Hetilap 154(51): 2012-2015.

Istenes I, Körei AE, Putz Z, Németh N, Martos T, Keresztes K, Kempler MS, Erzsébet VO, Vargha P, Kempler P. (2014) Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. Diabetes Metab Res Rev. 30(4): 305-312.

IF: 3,553

Körei AE, Putz Zs, Istenes I, **Németh N**, Martos T, Kempler MS, Vági OE, Keresztes K, Kempler P. (2014) A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. Diabetologia Hungarica 22(1): 15-23.

Katona G, Keresztes K, **Németh N**, Sallai L, Martos T, Körei AE, Harasztik R, Szalay F, Kempler P. (2011) Létezik-e „hepaticus láb”? Esettanulmány. Magyar Belorv Arch 64(4): 231-234.

Kempler P, **Németh N**, Istenes I, Putz Zs, Körei A, Haraszi Á, Sallai L, Martos T, Keresztes K. (2011) Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia májcirrhosis, IGA-neuropathia és 2-es típusú cukorbetegség következtében. Magyar Belorvosi Archívum 64: 187-188.

Németh N, Istenes I, Putz Zs, Körei AE, Haraszi RÁ, Sallai L, Martos T, Keresztes K, Kempler P. (2010) Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia májcirrhosis, IgA-nephropathia és 2-es típusú cukorbetegség következtében. Magyar Belorv Arch 63(6): 449-452.

Keresztes K, Istenes I, Martos T, Körei AE, **Németh N**, Putz Zs, Vargha P, Kempler P. (2010) A szív frekvencia-variabilitás változása esszenciális hipertóniában. Háziorvos Továbbképző Szemle 15(6): 345-349.

Kempler P, Putz Zs, Istenes I, **Németh N**, Keresztes K, Körei AE, Martos T. (2010) A diabéteszes neuropathia klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei. Orvosképzés 85(2): 155-162.

Kempler P, Körei AE, Putz Zs, Istenes I, **Németh N**, Martos T, Keresztes K. (2010) Neuroteszt - új, egyszerű, non-invazív módszer a neuropathia diabetica diagnosztikájában. Diabetologia Hungarica 18(3): 197-206.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Nagyon köszönöm Dr. Szathmári Miklós és Dr. Farsang Csaba Professzor Úrknak, hogy a klinika igazgatójaként a tudományos munkám lehetővé tették.

Hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek, Kempler Péter Professzor Úrnak a lelkiismeretes témavezetésért és a mindenre kiterjedő szakmai támogatásáért. Különösen szívesen és szeretettel gondolok arra a segítségre, mely témavezetői feladatait jelentősen meghaladta. Az általa vezetett kutatócsoportban már egyetemi hallgatóként megkezdhettem a tudományos munkám, és a kutatásban eredeti ötletei mindvégig formálták tudományos szemléletemet.

Hálával tartozom dr. Putz Zsuzsannának a tudományos munkámban mutatott folyamatos és önzetlen baráti segítségéért, aki az évek során felmerülő nehézségek ellenére is folyamatosan kitartásra biztatott

Köszönöm dr. Tabák Ádámnak az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott pótolhatatlan közreműködését, valamint Solomon Tesfayenak és Rajiv Gandhinak a munkámhoz adott gyakorlati útmutatásaikat.

Köszönetem fejezem ki közvetlen munkatársaimnak dr. Istenes Ildikónak, dr. Keresztes Katalinnak, dr. Hermányi Zsoltnak valamint dr. Martos Tímeának. A neuropathia vizsgálatok elvégzésében Gulyásné Gáspár Erika volt a segítségemre, munkáját nagyon köszönöm.

A legnagyobb hálával és köszönettel Férjemnek, Szüleimnek és Testvéremnek tartozom, akiknek folyamatos biztatására és támogatására mindvégig nagy szükségem volt, csakúgy, mint 1 éve született kisfiam jelenlétére, aki világra jöttével nemcsak gyökeresen forgatta fel mindennapjaimat és minden időbeosztásomat, hanem egyúttal elintézte, hogy mindazt, amit Önöknek eddig szimplán, de őszintén megköszöntem, most még megtoldhatom egy mély meghajlással.