

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3116.

VÁGI ORSOLYA ERZSÉBET

**A vérkeringési rendszer normális és kóros működésének mechanizmusai
című program**

Programvezető: Dr. Benyó Zoltán, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Kempler Péter, az MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Tabák Gyula Ádám, kutatóprofesszor

A disztális szimmetrikus polyneuropathia és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia összefüggése az összhalálozással cukorbetegekben

Doktori értekezés

Dr. Vági Orsolya Erzsébet

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

Dr. Tabák Gyula Ádám, kutatóprofesszor

Hivatalos bírálók: Dr. Pánczél Pál, professzor emeritus, egyetemi tanár

Dr. Blatniczky László, az orvostudomány kandidátusa,
főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó, egyetemi tanár, professor
emerita

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Körner Anna, egyetemi docens

Dr. Nyolczas Noémi, egyetemi docens

Budapest 2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	7
I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
.1. A diabeteses neuropathia	8
I.1.1. A diabeteses neuropathia prevalenciája	8
I.1.2. A diabeteses neuropathia patomechanizmusa.....	10
I.1.2.1. Vaszkuláris tényezők.....	11
I.1.2.2. Metabolikus tényezők.....	12
I.1.2.3. További tényezők szerepe diabeteses neuropathia kialakulásában.....	16
I.1.3. A szenzoros neuropathia klinikai képe és prognosztikus jelentősége....	16
I.1.4. Autonóm neuropathia.....	20
I.1.4.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) klinika képe és prognosztikus jelentősége.....	21
I.1.4.1.1. Nyugalmi tachycardia.....	21
I.1.4.1.2. Orthostaticus hypotonia.....	22
I.1.4.1.3. Tünetmentes myocardialis ischaemia és infarctus....	22
I.1.4.1.4. Ritmuszavarok és QT- szakasz megnyúlása.....	24
I.1.4.1.5. Keringés-és légzésleállás.....	25
I.1.4.1.6. Kóros balkamrafunkció.....	25
I.1.4.1.7. Hipertonia autonom neuropathia következtében....	26

I.1.4.1.8. A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológias napszaki (circadian) ritmusának megváltozása.....	27
I.1.4.1.9. Autonom neuropathia és hirtelen halál.....	28
I.1.4.1.10. Neuropathias ödéma.....	29
I.1.4.1.11. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prognózisa.....	29
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	31
III. MÓDSZEREK.....	33
III.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhálalozás – retrospektív kohorsz vizsgálat.....	33
III.1.1 Vizsgálati elrendezés.....	33
III.1.2 Részvevők.....	33
III.1.3. Prediktorok	34
III.1.3.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia	35
III.1.3.1.1. Mélylégzést kísérő szívfrekvencia változás (deep breathing test).....	35
III.1.3.1.2. Valsalva-hányados (Valsalva ratio).....	36
III.1.3.1.3. Felállást követő szívfrekvencia változás (30/15 hányados; RR ratio of postural change).....	36
III.1.3.1.4. Felállást követő szisztolés vérnyomásváltozás (orthostaticus hypotonia teszt; orthostatic hypotension).....	37
III.1.3.2. Disztális szimmetrikus polyneuropathia (DSPN).....	37
III.1.4. Kovariánsok.....	38
III.1.4.1. Demográfiai, antropometriai és életmódi változók.....	38

III.1.4.2. Jelenlegi és korábbi betegségek a vizsgálatkor.....	39
III.1.4.2.1. Diabetes típusa és tartama.....	39
III.1.4.2.2. Májbetegség.....	39
III.1.4.2.3. Krónikus vesekárosodás.....	39
III.1.4.2.4. Egyszerűsített Charlson komorbiditási index.....	40
III.1.4.3. Szedett gyógyszerek.....	40
III.1.5. Kimeneteli mutató.....	40
III.1.6. Statisztikai módszerek.....	41
III.2. A disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálozás összefüggésének vizsgálata – szisztémás irodalmi áttekintés és meta-analízis...	42
III.2.1. Adatforrások és keresési stratégia.....	42
III.2.2. Adatok kinyerése és minőségi értékelése.....	42
III.2.3. Adatszintézis és adatelemzés	44
IV. EREDMÉNYEK.....	46
IV.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhalálozás – retrospektív kohorsz vizsgálat.....	46
IV.1.1. Az 1-es típusú cukorbeteg kiindulási jellemzői.....	46
IV.1.2. A 2-es típusú cukorbeteg kiindulási jellemzői.....	46
IV.1.3. Neuropathia és összmortalitás 1-es típusú cukorbetegben.....	50
IV.1.4. Neuropathia és összmortalitás 2-es típusú cukorbetegben.....	52
IV.1.5. Szenzitivitási analízisek.....	55
IV.2. A disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálozás összefüggésének vizsgálata – szisztémás irodalmi áttekintés és meta-analízis.....	55

IV.2.1. A résztvevő vizsgálatok kiválasztása	55
IV.2.2. A résztvevő vizsgálatok jellemzői.....	56
IV.2.3. Disztális szimmetrikus polyneuropathia és összhálózás.....	62
IV.2.4. Szenzitivitási analízisek.....	67
V. MEGBESZÉLÉS.....	70
V.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhálózás – retrospektív kohorsz vizsgálat.....	70
V.1.1. Eredmények összefoglalása.....	70
V.1.2. Eredményeink irodalmi kontextusban.....	70
V.1.2.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia.....	70
V.1.2.2. Disztális szimmetrikus polyneuropathia.....	71
V.1.3. Erősségek, gyengeségek.....	72
V.2. Meta-analízis – megbeszélés.....	74
V.2.1. Eredmények összefoglalása.....	74
V.2.2. Eredményeink irodalmi kontextusban.....	74
V.2.2.1. Fokozott mortalitás DSPN-ben.....	74
V.2.2.2. Egyéb mortalitási rizikófaktorok szerepe.....	75
V.2.2.3. Különbségek 1-es és 2-es típusú diabetes között.....	75
V.2.2.4. A vizsgálati elrendezés jelentősége.....	77
V.2.2.5. A DSPN mérésére használt módszerek jelentősége.....	77
V.2.2.6. A bevont vizsgálatok minőségének jelentősége.....	79
V.2.3. Erősségek, gyengeségek.....	79

V.3. A diabeteses neuropathia mortalitást fokozó hatása mögött feltételezhető mechanizmusok.....	80
VI. KÖVETKEZTETÉSEK.....	82
VII. ÖSSZEFOGLALÁS.....	83
VIII. SUMMARY.....	84
IX. IRODALOM JEGYZÉK.....	85
X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	110
X.1. Értekezés témájához kapcsolódó közlemények	110
X.2. Értekezés témájától független közlemények.....	110
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	116

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM – ambulatory blood pressure monitoring (ambuláns vérnyomásmonitorozás)

ADA – American Diabetes Association (Amerikai Diabetes Társaság)

AGE – advanced glycation endproducts (végglikációs termékek)

AN – autonomic neuropathy (autonom neuropathia)

BMI – body mass index (testtömeg index)

CPT – current perception threshold (áramérzet küszöbérték)

CAN – cardiovascular autonomic neuropathy (kardiovaszkuláris autonóm neuropathia)

DCCT – Diabetes Control and Complication Trial

DSPN – distal symmetric polyneuropathy (disztális szimmetrikus polyneuropathia)

EKG – electrocardiogram (elektrokardiogramm)

HRV – heart rate variability (szívfrekvencia variabilitás)

HbA_{1c} - haemoglobin A1c (hemoglobin A1c)

ICD – implantable cardioverter defibrillator (beültethető kardioverter defibrillátor)

NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Adatkezelő

NF-κB – nukleáris faktor kappa B

SD – standard deviation (standard deviáció)

TAJ – Társadalombiztosítási Azonosító Jel

TGF – transzformáló növekedési faktor

UKPDS – U.K. Prospective Diabetes Study

WHO – World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I.1. A diabeteses neuropathia

A neuropathiák olyan perifériás idegrendszeri kórállapotok, amelyek érinthetik a szenzoros és az autonóm idegrendszert is. A neuropathia az esetek döntő hányadában nem önálló kórkép, hanem egyéb betegségek részjelenségeként, illetve szövődményeként jelentkező tünet vagy tünetegyüttes. Az idegbántalom kialakulásának hátterében álló betegségek száma több százra tehető, melyek többségét ritka betegségek alkotják, azonban az esetek döntő többségeért csupán néhány kórkép felelős. A neuropathiák hátterében álló leggyakoribb belgyógyászati betegségek közé tartoznak az alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus májbetegségek, a krónikus vesebetegségek, bizonyos endokrin kórállapotok és anyagcserezavarok, valamint hematológiai kórképek. Ritkábban szisztémás autoimmun kórképek (szisztémás lupus erythematosus, raumathoid arthritis, sarcoidosis, amyloidosis, scleroderma, gyulladásos bélbetegségek stb.), allergiás reakciók (táplálkozási – és gyógyszer allergiák, serogenetikus polyneuropathia), toxikus ártalmak és infekciók állnak a polyneuropathiák hátterében. Összességben, a neuropathia esetek egyharmadában cukorbetegség a felelős a tünetek kialakulásáért (1). Részben a szerteágazó etiológiának, részben a változatos tünetegyüttesnek köszönhetően, a neuropathiák elsősorban a neurológia és a belgyógyászat határterületeit érintik, de sebészi, érsebészeti, ortopédiai, reumatológiai, gyermekgyógyászati, urológiai és rehabilitációs kérdéseket is felvetnek. A belgyógyászaton belül a neuropathiák a diabetológia, a kardiológia, a hepato-gasztroenterológia, az endokrinológia és a hematológia körében bírnak jelentőséggel. A cukorbetegség mikrovaszkuláris szövődményei közé tartozó neuropathia kimutatható a 2-es típusú diabeteses betegek közel felében, de már prediabetesben, csökkent glükóz tolerancia fennállása esetén is megjelenhet (2). A diabeteszes esetek jelentős hányadában krónikus szenzomotoros polyneuropathia és autonóm neuropathia alakul ki, melyek a progrediáló neuropathia formák közé tartoznak (3).

I.1.1. A diabeteses neuropathia prevalenciája

A cukorbetegség prevalenciája a 20-79 év közötti korosztályban 10,5%, ami közel 537 millió diabeteses beteget jelent világszerte. A betegség előfordulásának rohamos növekedése háttérében részben az átlagéletkor emelkedése, a populáció öregedése, részben a népességszám gyors növekedése áll (4). 2030-ra várhatóan 578 millió embernek lesz cukorbetegsége globálisan (5). A cukorbetegség korai felismerése és kezelése kiemelten fontos a szövődmények megelőzése és a kezelési költségek csökkentése céljából. Ennek ellenére az esetek közel felében (44,7%) a neuropathia diagnosztizálatlan maradt az IDF 2021-es becslése szerint (4). Minél később ismerik fel a kórállapotot, annál nagyobb az esélye a neuropathiával összefüggő komplikációk kialakulásának.

A diabeteses neuropathia előfordulására vonatkozó irodalmi adatok igen széles határok között mozognak, amelynek háttérében több ok is állhat. A populációs (epidemiológiai) és a klinikai vizsgálatok közötti különbségek, a neuropathia diagnózis standardizálásnak, az egységes diagnosztikai kritériumok hiánya, az alkalmazott vizsgáló- és szűrő módszerek eltérő szenzitivitása és specifitása, a neuropathiák sokféle megjelenési formája, illetve a vizsgált betegcsoportok eltérő összetétele (betegségtartam, diabetes típus, nemek eloszlása, hospitalizált vagy járóbetegek) (6). A diabeteses neuropathia prevalenciája az újonnan felfedezett betegek körében 8%, ami hosszú betegségtartamot követően akár az 50%-ot is elérheti (7). Az autonóm neuropathia becsült előfordulása 1,6-90% (7), a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága 16 és 20% közé tehető a teljes cukorbeteg populációban (8, 9). Reprezentatív vizsgálatokban a polyneuropathia prevalenciája 1-es típusú cukorbetegekben 8-54% közé, 2-es típusú cukorbetegekben pedig 8-46% közé tehető (10-16). Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeinek és rizikófaktorainak átfogó epidemiológiai felmérése, az EURODIAB IDDM adatai szerint a perifériás neuropathia előfordulása 28% (17), az autonóm neuropathia pedig 36% volt (18). Egy hazai vizsgálatban az autonóm neuropathia jelenlétét újonnan felismert 1-es típusú cukorbetegségben 14%-nak, míg újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbetegségben 43%-nak találták (19). A Search for Diabetes in Youth (SEARCH) vizsgálat adatai szerint, a fiatal korban diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegek 17 %-ában igazolható kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, amely meghaladja az 1-es típusú fiatal felnőtt diabeteses betegek esetében igazolt 12 %-os gyakoriságot (20). A Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) prospektív vizsgálatában több, mint

370, serdülő korban diagnosztizált 2-es típusú cukorbeteg követése során, a betegek 8%-ában igazolódott kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (21).

I.1.2. A diabeteses neuropathia patomechanizmusa

A neuropathia a perifériás és autonóm idegek polyetiológiás, részleteiben eltérő patomechanizmusú, változatos megjelenésű és legtöbbször polytop lokalizációjú degeneratív károsodása, amely változatos klinikai tünetekben és szubklinikus formákban nyilvánulhat meg (22, 23). Heterogén kórforma, nem önálló megbetegedés, rendszerint egy nagyobb tünetcsoport részjelenségeként fordul elő, időbeli megjelenése azonban az adott betegséget jellemző egyéb tünetektől gyakran eltérő.

A patogenetikai háttér feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak –különösen gyors fejlődés zajlik a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén, egyes részkérdések azonban még ma sem teljesen tisztázottak.

A UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) és a DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) eredményei alapján a diabeteses neuropathia kialakulása és progressziója megelőzhető a normoglykaemiára törekvő kezeléssel (24, 25). A prospektív EURODIAB IDDM vizsgálat eredményei szerint a cukorbetegség fennállásának időtartama, a glykaemiás kontrollt jellemző HbA1c, az össz- és LDL-koleszterin, valamint a triglicerid szint, a kardiovaszkuláris megbetegedések fennállása, a BMI, a diabeteses nephropathia (mikro- és makroalbuminuria) és a retinopathia fennállása, valamint a dohányzás a perifériás szenzoros neuropathia legjelentősebb prediktorai, míg a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia esetén a HbA1c, a szisztolés vérnyomás, az életkor, a disztális szenzoros neuropathia és a retinopathia voltak a legfontosabb prediktorok (26, 27).

A neuropathia kialakulásában döntően két mechanizmus szerepét feltételezik: (i) az idegszövet mikrocirkulációját biztosító vasa nervorum funkcionális és/vagy strukturális károsodása (ami végsősoron az idegszövet ischaemiáját eredményezi), illetve (ii) bizonyos anyagcseretényezők direkt hatása az idegelemekre. A neuropathias károsodás elsődleges helye az axon és hüvelyei, amely magában foglalja az ideget körülvevő kötőszövetes elemeket és az endoneuralis érhálózatot is. (A mikrovaskulátúra

érintettsége magyarázza azt is, hogy a diabeteses neuropathiát a mikroangiopáthiás szövődmények közé soroljuk).

Az említett folyamatok egyidejűleg, egymás mellett zajlanak, azonban több ponton kapcsolódnak is egymással. Az egyik ilyen kapocs a nitrogén-monoxid (28, 29), amelynek szöveti szintje mind az endoneurális véráramlás károsodásának, mind az oxidatív gyökök fokozott képződésének következtében csökkenhet. A reaktív gyökök fokozott képződésének és az antioxidáns védelem csökkenésének eredményeként létrejövő „oxidatív stressz” mai tudásunk szerint a mikro- és a makrovaszkuláris károsodások kialakulásának végső közös effektora (30).

I.1.2.1. Vaszkuláris tényezők

A mikrovaszkuláris eltérések hátterében mind az érfal károsodása, mind lumenális (főként haemorrheológiai) változások állnak. Az emelkedett vércukorszintek az érfal sejtjeit összetett hatások révén károsítják. A glukóz endothelsejtekbe történő belépése inzulintól független mechanizmus révén, a GLUT-1 transzporterrel keresztül, a koncentráció grádiensét követve megy végbe, így az emelkedő vércukorszinttel párhuzamosan a sejtekbe jutó glukóz mennyisége is megnő. Az intracelluláris hyperglykaemia következtében felgyorsul a glikolízis, fokozódik a mitokondriumok szuperoxid anion termelése, megnő a szabadgyökök szintje, valamint az NF- κ B aktivitás (31-34). Ugyanakkor az intermediér anyagcsere élettani útja számára rendelkezésre álló enzimkapacitás korlátozottsága miatt előtérbe kerülnek a glukózanyagcsere alternatív útjai. A hyperglykaemia további következményeként fokozódik a fehérjék nem-enzimatis glikációja, úgynevezett végglikációs termékek (advanced glycaemic endproducts - AGE) szaporodnak fel, felgyorsul a lipidperoxidáció (35-37), megváltozik a sejtek koleszterin anyagcsereje. Az AGE-felszaporodás az érfali sejtek működését jelentősen károsítja (38). Az endothelium működészavara következtében csökken a vazodilatátorok (pl. prosztaciklin (PGI_2), P-anyag, calcitonin gén-függő peptid (CGRP), endothelialis hyperpolarizáló faktor, valamint a bradykinin), fokozódik a vazokonstriktor hatású tényezők (pl. endothelin, angiotensin) expressziója és termelődése (39, 40). Mindezen folyamatoknak köszönhetően károsodik az úgynevezett primer haemosztázis, az érfal és a thrombocyta kölcsönhatásán alapuló hemostatikus rendszer.

Az érrendszert közvetlenül érintő hatások másik része az áramlási viszonyok megváltozását eredményezi. Ennek hátterében az alvadási rendszer bizonyos komponenseinek megváltozott termelődése (pl. von Willebrand-faktor fokozott képzése), a fibrinolysis sérülése, a viszkozitás fokozódása, és a vörösvértestek csökkent flexibilitása és deformabilitása áll (41).

A mikroangiopathiás károsodás során az endothelsejtek térfogata nő, proliferációjuk fokozódik. Megvastagszik a bazális membrán, endoneurális ödéma alakul ki, a kapillárisok lumene beszűkül, megnő az áramlási ellenállás, a keringés az érintett területeken lelassul, az érintett idegterület ischaemiássá válik. Ennek és a vörösvértestek cukorbetegségben megfigyelt működészavarának (az oxigénkötő és -leadó kapacitás megváltozásának) köszönhetően romlik az oxigénellátás, szöveti hypoxia alakul ki. A károsodás hosszabb idejű fennállása a magas anyagcseréjű idegszövet funkcionális, majd strukturális károsodását, az ideghüvelyek laesióját, végül az idegek demyelinisatióját és az axonok atrófiáját eredményezi (41).

Akut fájdalmas neuropathiában kóros érmorfológiát és az epineurialis shuntök számának fokozódását írták le, e folyamat „steal” effektus révén az endoneurium ischaemiáját okozza és így járulhat hozzá a neuropathiás fájdalom kialakulásához (42).

I.1.2.2. Metabolikus tényezők

A neuropathia kialakulásának anyagcsere elmélete olyan élettani folyamatok változásait tartalmazza, amelyeket a hyperglykaemia alapvetően befolyásol. Ilyen, a hyperglykaemián túli anyagcsereutak pl. Az oxidatív stressz, vagy a polyol útvonal (43). A szuperoxid anionok fokozódó képződése, a glykolysis felgyorsulása, a polyol- és a hexosamin anyagcsereút, valamint az orto-glikoziláció élettanihoz képest fokozott aktivitása egyaránt a szabad gyökök megnövekedett termelődését eredményezi (41).

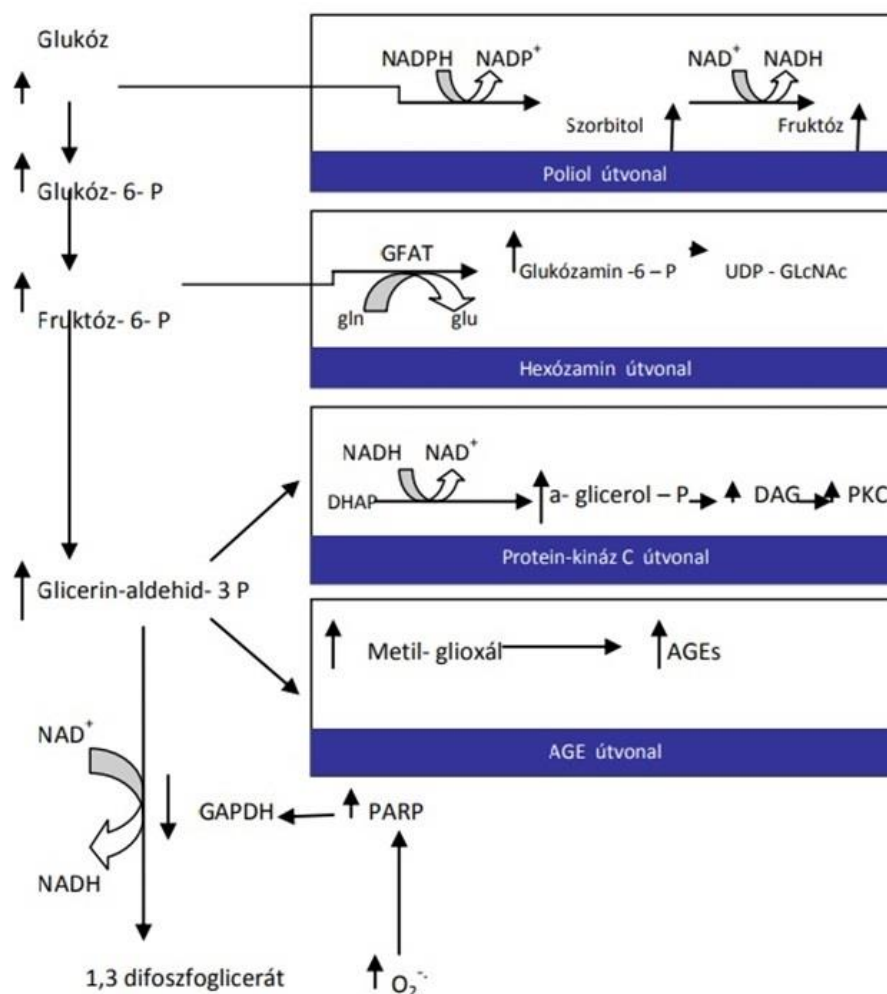
Hyperglykaemia hatására a mitokondriumok cytochrom C-t bocsátanak ki, aktiválódik a Caspase 3 enzim, megváltozik a biogenezis és a sejtek hasadása, ami összességében a sejtek programozott halálához vezet (44, 45). A glükóz túlzott sejtbe áramlása következtében a mitokondriális elektrontranszport fokozódik, és a mitokondriumok anyagcseréje oxidatív irányba tolódik el. Ennek következtében csökken a mitokondriális membrán potenciál (MMP), és károsodik az ATP szintézis (46, 47). A mitokondriumok

sérülésével az idegek neurotrofikus faktorainak szintje csökken: csökken a neurotrophin-3 (NT-3) és az idegi növekedési faktor (NGF) szintje is (46). A szabadgyökök egyéb sejtalkotókat is károsítanak, mint a Golgi-apparátus és az endoplazmás retikulum, ami apoptózishoz és autofágiához vezet (48).

A hyperglykaemia hatására felerősödik az indukálható nitrogén monoxid (NO) szintáz (iNOS) működése, ami az NO-termelődés fokozódását eredményezi. A NO a felszaporodott a szuperoxid anionok hatására erőlyesen reaktív természetű peroxinitritté alakul. Mindezek eredményeként fokozódik a lipidperoxidáció és a nitrotyrosin-képződés („nitrosatív-stressz”) (49). A nitrosatív-oxidatív stressz és a hyperglykaemia együttesen a poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) aktivációhoz vezet, ami sejtkárosodást, sejtpusztulást okoz (50). A hyperglykaemia hatására csökkenő antioxidáns védelem és oxidatív hatású termékek növekvő termelődése „oxidatív stresszhez”, az állapot tartós fennállása annak elmélyüléséhez vezet (41).

A magas vércukorszint következtében károsodik a membrán $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -áz aktivitása, ennek következtében megemelkedik az intracelluláris nátrium, és lecsökken a kálium koncentráció. A Na^+ -tartalom megemelkedése az ideghüvelyek lefűződésénél – az ún. paranodális régiókban – axon duzzadáshoz, a myelin-lemezek és az axon szeparálódásához, ún. axogliais dysjunctionhoz vezet (41).

Mivel a glukózfelvétel inzulintól függetlenül történik az agyba, az idegszövetbe, az erek endothel sejtjeibe, a szemlencsébe, a retinába és a vese glomerulusaiba, az idegsejtekbe jutó glukóz mennyisége az extracelluláris és az intracelluláris glukózkoncentrációaránya szerint változik. Az extracelluláris tér glukóztartalmának emelkedésével nő a neuronok glukóz tartalma is. Ugyanakkor a hexokináz kapacitás korlátozottsága miatt a hyperglykaemia fokozódásával az intermediér metabolizmus részben a szorbitol-képződés irányába tolódik el (polyol út). A keletkezett szorbitol fruktózzá alakul. (1. ábra)



1. ábra A hiperglykémia hatására aktiválódó alternatív anyagcsere-útvonalak (Brownlee nyomán (21))

Amennyiben a hexokináz kapacitása telítődik, fokozódik a glukóz iránt kisebb affinitással rendelkező aldóz-reduktáz működése, ami a glukóz-szorbitol átalakulás sebesség-meghatározó enzime. A folyamat során keletkező szorbitol, és a végtermék fruktóz fokozott mennyiségben károsítja a szövetek működését (41).

Az energiatermelés károsodása különböző támadáspontú hatások következménye. Ezek közé tartozik az oszmolitok sejten belüli arányának megváltozása (myoinositol depletio), a glukóz pentóz- és triózfoszfátok felé történő átalakulásának fokozódása (ami a heparán képződését fokozza) és az AGE-termékek felgyorsult képződése (41).

A sejten belüli emelkedett glukóz és szorbitol koncentráció intracelluláris hyperozmózishoz vezet. Ennek következtében a membránokon könnyen átdiffundáló

ozmolitok (pl. taurin, myoinozitol) a sejtközötti térbe diffundálnak, ozmolit arány átrendeződés (myoinositol depléción) alakul ki. A myoinositol fontos az idegsejtek megfelelő működéséhez, depléciónja a sejtembrán foszfoinozítidek képződésének károsodásához, a diacilglicerol (DAG)-szintézis zavarához, a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -áz működésének következményes csökkenéséhez, az ingerületvezetés és a Na^+ -dependens aminosav-felvétel károsodásához vezet (41).

Az aldóz-reduktáz kofaktoraként működő NADPH csökkenése a glutation- képződés, és ezen keresztül a glutation redox ciklus működészavarát eredményezi. Az utóbbi a szervezet antioxidáns védelmi rendszerének egyik fontos eleme, működészavara az antioxidáns védelem csökkenésével jár (41).

A képződő fruktóz fokozott (a glukózhhoz képest közel tízszeres) mértékben glikolizálódik. Fokozott az autooxidációs készsége következtében megnő a szabadgyök felszabadulás, és az AGE-képződés. Az endoneuriumban, az idegsejtekben, illetve az azt körülvevő ideghüvelyben is zajló folyamatok végső soron fokozott szabadgyök-képződést (glukóz autooxidáció, glikolizációs folyamatok, lipid-peroxidáció, AGE-képződés), és az antioxidáns védelem gyengülését (endoneurialis véráramlás lassulása, fokozott NADH-képződés, következményes hypoxia, mesangialis proliferatio, glutation-szint csökkenése, glutation redox rendszer működészavara) eredményezik (41).

A hexosamin út aktiválódása következtében a PAI-1 és a TGF-béta képződése fokozódik, a szignálfehérjék működése megváltozik, ami végül az inzulinrezisztencia fokozódásához vezet. (41).

A glykolysis egyik kulcsenzime a glicerín-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz (DAPHD), aminek aktivitása hyperglykaemiában csökken, így az aldóz reduktáz mechanizmus mellett további két alternatív anyagcsere útvonal, a PKC aktiváció és az AGE-termelődés aktiválódik. A PKC számos ponton hat a génexpresszióra, befolyásolva nemcsak az idegsejt, de a vasa nervosum működését is. A végglikációs fehérjék, receptoraikhoz kötődve (RAGE) fokozzák az NF-kB aktivitást, valamint egyéb jelátvivő fehérjék (pl. mitogén aktivált protein kináz), vazokatív tényezők (pl. endothelin-1) és citokinek (pl. interleukin-1, -6, TNF-alfa) termelődését (51), ami pro-inflammatorikus állapotot eredményez, amelyben a makrofágok és limfociták is részt vesznek (52-55).

A legújabb kutatások a csontvelőből származó őssejtek, kiméra sejtek lehetséges szerepét is felvetik a neuropathia kialakulásának mechanizmusában (56).

I.1.2.3. További tényezők szerepe diabeteses neuropathia kialakulásában

A mikrovaszkuláris szövődmények a cukorbetegség egy részében viszonylag hamar, míg másokban nem, vagy csak később jelentkeznek. A különbség oka az ismert rizikófaktorok (pl. kor, lipidek, HbAc, dohányzás) mellett valószínűleg genetikai tényezőkben keresendő. E genetikai tényezők valószínűleg a kapillárisok bazális membránjának proteoglikán-anyagcseréjén, ineffektív izoenzim-termelődésen keresztül hatnak. Emiatt csökken a szulfatált proteoglikánok képződése, megváltozik az érfal szerkezete, és a mikrovaszkulátúra az oxidatív stressz hatása iránt fokozottan érzékenyebbé válik (57).

Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy immunmediált folyamatok is részt vesznek a neuropathia patogenezisében. Például a proximális diabeteses neuropathia néhány esetben polymorphonuclearis vaszkulitisz kialakulását, immunkomplexek depozícióját figyelték meg (58-60). Rendelkezésre állna adatok, amelyek szerint 2-es típusú cukorbetegség fennállása esetén a hagyományos rizikófaktorok mellett az alacsony B12-vitamin szintnek is szerepe lehet a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában (61). A betegek etnikuma és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája között mindeddig egyértelmű összefüggés nem volt igazolható (60, 62).

I.1.3. A szenzoros neuropathia klinikai képe és prognosztikus jelentősége

A szenzoros neuropathia a progrediáló jellegű kórformák közé tartozik. A szomatikus neuropathia leggyakrabban előforduló formája a disztális típusú szimmetrikus szenzomotoros neuropathia. Jellemzően szimmetrikusan, a bal és a jobb oldali végtagokat azonos vagy hasonló mértékben érintő tünetekről van szó, amelyeken belül típusosan az alsó végtagi panaszok dominálnak.

Bár néhány klinikai tünet létrejöhet mind az érzőideg-károsodása, mind a motoros érintettség következményeként, bár a szenzoros és motoros károsodás klinikai következményei általában jól elkülöníthetők. Az esetek nagyobb részében a szenzoros károsodás dominál.

A szenzoros neuropathia leginkább paraesthesiák (zsibbadás, bizsergés, égő érzés, szűrő, lancináló, neuralgiás jellegű fájdalom, hangyamászás-szerű érzés) formájában jelentkező „pozitív tünetegyüttese” a neuropathia diabetica legismertebb manifesztációja. A betegek leggyakoribb panasza az égő láb („burning feet”) érzés. A szenzoros károsodásra jellemző a végtagok disztális részének harisnya-kesztyű mintázatú érintettsége, valamint, hogy a panaszok gyakran nyugalomban (pl. éjszaka) jelentkeznek. Gyakori, hogy a paraesthesiát valamilyen stimulus váltja ki, legjellemzőbb az allodynia: normálisan fájdalommentlen inger (pl. meleg, nyomás) által kiváltott fájdalmas válasz, amelynek hátterében vékonyrost-neuropathia, az A δ és a C típusú rostok szelektív károsodása áll (63).

A neuropathia diabetica alapvető paradoxona, hogy a kóros érzetekkel gyakran egyidőben, fiziológiás, alapvető protektív érzőfunkciók is károsodnak. A szenzoros károsodás „negatív tünetegyüttese” a fájdalomérzés, hő érzés, tapintás- és helyzetérzés csökkenésének következményeiből tevődik össze. mivel ezek a tünetek hosszú ideig nem okoznak panaszt, így észrevétlenek maradhatnak (64). A hő- és a fájdalomérzet kiesésének oka a vékony szenzoros rostokat érintő idegbántalom. A vékony rostokat érintő neuropathia a hő- és fájdalomérzés csökkenésén túl, a szudomotor funkció és a mikrocirkuláció befolyásolásán keresztül is a talpi fekélyek kialakulásának rizikótényezője (65-69). A verejtékmirigyek beidegzésének károsodása, a szudomotor diszfunkció következtében csökken a verejték elválasztása, így a bőr kiszárad, berepedezik. Az így kialakult fisszúrák „nyitott ajtók” a kórokozók számára a mélyebb szöveti rétegek felé. Ez a folyamat is hozzájárul az infekciók, a diabeteses láb szindróma, és a szövődményként fellépő osteomyelitis kialakulásához (63, 70). Mindezek mellett, a fentebb említett érzetkiesés miatt a beteg nem érzékeli az alsó végtagot érő kisebb traumákat, melyeket akár egy kényelmetlen cipő vagy cipőben lévő kő okozhat. Ennek következtében trofikus (fájdalmatlan, illetve neuropathiásnak nevezett) fekély keletkezhet (71-73).

A disztális szimmetrikus szenzomotoros neuropathián belül általában a szenzoros károsodás dominál, ám nem szabad elfeledkeznünk az ugyancsak gyakori motoros károsodásról sem. A beidegzési zavarnak az izomzatot érintő legfontosabb következménye, hogy a végtagi reflexek renyhébbek lesznek, majd kiesnek, ami miatt izomatrófia alakul ki. Az izmok sorvadása, mely már a betegség korai fázisában, akár a

tünetek megjelenése előtt is megjelentethet, ami MR segítségével kimutatható (74). A beidegzés kiegyensúlyozatlansága következtében a végtagokon a flexor izomzat túlsúlyos lesz jellemző. Ez a mechanizmus felelős a kalapácsujj kialakulásáért is. Az izom-atrófia, illetve a részben ennek nyomán létrejövő deformitások jelentős mértékben hozzájárulnak a járászavar kialakulásához. A talpi kis izmok sorvadása miatt a láb ízületei szubluxálódnak, luxálódnak, a talpi nyomáspontok pedig megváltoznak. Ezeken a megváltozott, kóros nyomáspontokon alakulnak ki a neuropathias (trofikus) fekélyek (75, 76).

A felső végtagon jellemzően a kéz kisizmaait érinti az atrófia, ami a kéz funkciójának károsodásához vezet. Az ízületi diszlokációk, a gyakran észrevétlenül és ismételten elszenvedett traumák, valamint a szimpatikus vazomotoros neuropathia (arteriovenosus shuntok kialakulása) miatti túlzott csontreszorpció következménye lehet a cukorbetegség egyik súlyos szövődménye, a Charcot osteoneuroarthropathia (77). A diabeteses láb szindróma egyértelműen összefügg a szenzoros neuropathia rossz prognózisával. A diabeteses láb szindróma kialakulásának legfontosabb kóroki tényezői szenzoros és az autonóm neuropathia, ami kb. 85%-ban tehető felelőssé a kórkép kialakulásáért, és a makroangiopátiák közé sorolható perifériás verőérbetegség, ami mindössze 15%-ban játszik döntő szerepet (78). A diabeteses neuropathia miatt kialakult talpi fekélyek, az ezek miatt végzett amputációk, és a szövődményként kialakult fertőzések, valamint krónikus gyulladásos állapot jelenléte közel kétszeresére emeli az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség halálozását (79, 80). Mindezek mellett nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy a disztális szenzoros neuropathia növeli az ateroszklerózis kialakulásának rizikóját, valamint a korábban említett folyamatok révén egyensúlyzavarhoz és gyakori elesésekhez vezethet, amik tovább növelhetik a szenzoros károsodással összefüggő mortalitást (81).

A diabeteses neuropathia speciális formája a diabeteses amyotrophia, amire jellemző a fájdalom, izomatrophia és izomrángások megjelenése, amihez később általában jelentős testsúlycsökkenés, esetenként diabeteses cachexia társul. Típusosan az alsó végtag valamint a medenceöv izmainak szimmetrikus, fokozatosan progrediáló betegsége, ami leggyakrabban idős 2-es típusú cukorbetegségben fordul elő.

A fájdalmas neuropathia gyakran a szenzoros és motoros tünetek kísérője, de ritkábban önálló kórformaként is jelentkezhet. A disztális szimmetrikus szenzomotoros neuropathiához csatlakozó fájdalom leginkább égő, szúró, vagy görcsös jellegű. A járás a fájdalmat enyhíti, aminek fontos szerepe van az ischaemiás eredetű fájdalomtól való elkülönítésben. Tekintve, hogy a neuropathia diabeticára általában a panaszok nyugalmi és éjszakai jelentkezése jellemző, a betegek leggyakrabban azzal fordulnak orvoshoz, hogy éjszaka nem képesek elviselni a takaró érintését.

A diabeteses neuropathiához idős betegekben gyakran társul radiculopathia, aminek vezető tünete szintén a fájdalom, amit gyakran a gyöki eloszlást követő szenzoros károsodás is kísér. Az általában visszatérően jelentkező kórkép leggyakrabban idős 2-es típusú cukorbetegségben figyelhető meg. A differenciáldiagnózisban segít az unilaterális lokalizáció.

A vastag rost neuropathia nyomán kialakuló propioceptív funkciókárosodás döntő jelentőségű járáskor. Szomatikus neuropathia fennállása esetén, a kialakult járásbizonytalanság következtében az elesések kockázata akár húszszorosra emelkedhet (82). Az idős betegek mortalitását nem csak az elesések számának növekedése befolyásolja, hanem az osteoporosis is, amelynek független kockázati tényezője a disztális szenzoros neuropathia (83). A vastag rostok károsodása miatt a vibrációérzet és a finom tapintás is károsodik.

A fokális neuropathia egyetlen ideget (mononeuropathia simplex), - illetve egyidejűleg több külön ideget (mononeuropathia multiplex) is érinthet. A felső végtagon a n. ulnaris és a n. medianus, az alsó végtagon a n. cutaneus femoris lateralis és a n. peroneus érintettsége a legjellemzőbb.

Az agyidegbénulások általában ischaemiás eredetűek, legjellemzőbb a n. oculomotorius és a n. abducens érintettsége. A diabeteses oculomotorius paresis legtöbbször féloldali és nem kíséri a belső szemizmok bénulása.

A szenzoros neuropathia prognosztikus jelentőségét prospektív epidemiológiai adatok is alátámasztják. Általánosságban elmondható, hogy a neuropathia okozta fájdalom negatívan befolyásolja az életminőséget, az alvászavarok valamint a fizikai és érzelmi jóllét csökkentése révén (84). A disztális szimmetrikus polyneuropathia (DSPN) a

neuroendokrin rendszer befolyásolásán, pro-immflamatorikus és neurodegeneratív hatásán keresztül az oxidatív stressz növelése és az AGE képzése révén szív-érrendszeri megbetegedések kialakulásához vezethet (85). Lapin és munkatársai fájdalmas és nem fájdalmas disztális szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő cukorbeteg adatának összehasonlításával arra a következtetésre jutottak, hogy önmagában a diabeteses neuropathia által kiváltott fájdalomérzet is emeli a mortalitást (86). Dán szerzők adatai szerint a szenzoros neuropathia a mortalitás kockázatát emeli függetlenül a szövődmény fennállásának időtartamától (87). A Rochester vizsgálat tanúsága szerint a cukorbetegség fennállásának időtartamával és az anyagcserehelyzettel szoros összefüggést mutat a szenzoros neuropathia súlyossága (88) 2-es típusú cukorbetegek követéses vizsgálata során az anyagcserehelyzet és mikroalbuminuria mellett, a disztális szimmetrikus polyneuropathiát találták a szív-érrendszeri halálozás független rizikófaktorának (89). Diabeteses betegek körében a vibrációérzet csökkenése a halálozás független prediktora volt (90).

A szenzoros neuropathiák kialakulásának legfontosabb rizikófaktorairól is részletes epidemiológiai adatokkal rendelkezünk. A triglicerid szint, a HbA1c érték, a BMI, a magasvérnyomás-betegség, a dohányzás és a nephropathia a károsodott vibrációérzet független rizikófaktorának bizonyult (91). Az EUODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat eredményei megerősítették a szenzoros neuropathia és az anyagcserehelyzet közötti összefüggést, valamint bizonyítást nyert a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepe a szenzoros neuropathia kialakulásában (17, 26).

I.1.4. Az autonóm neuropathia

Az autonóm neuropathia különböző manifesztációi a szervezet egészét érintik, így a részjelenségeként fellépő tünetek igen szerteágazóak lehetnek. A szudomotor diszfunkció, a következményes infekciós szövődmények szempontjából kiemelten fontos jelentőségű (71). Az életminőséget jelentősen befolyásoló vizeletretenció és erektilis diszfunkció mellett (92), nem szabad megfeledkeznünk a gasztrointesztinális rendszert érintő autonóm neuropathiáról sem, amelynek leggyakrabban előforduló tünetei a nyelőcső motilitászavara, a gastroparesis diabeticorum, valamint a diabeteses enteropathia (93, 94). Klinikai és prognosztikai jelentőségénél fogva különösen fontos a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia. Mivel a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

mind az összmortalitással, mind a vaszkuláris mortalitással szorosan összefügg, a továbbiakban ezt a tünetegyüttest mutatom be részletesen.

I.1.4.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) klinika képe és prognosztikus jelentősége

I.1.4.1.1. Nyugalmi tachycardia

A nyugalmi tachycardia gyakran a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia egyik legkorábbi tünete, ami a paraszimpatikus tónus károsodásának következménye. Súlyossága függ a paraszimpatikus és a szimpatikus rendszerek károsodásának arányától. Ewing és munkatársai kimutatták, hogy a hamarabb és súlyosabb formában jelentkező paraszimpatikus autonóm diszfunkció növeli a szívfrekvenciát, amit azonban mérsékel az időközben kialakuló szimpatikus károsodás (95). Bár a nyugalmi szívfrekvencia többnyire a kiindulási érték felett marad. Az autonóm beidegzés elvesztésével a tachycardia fixálódik, így a szívfrekvencia stressz és alvás hatására, (96), valamint a kardiovaszkuláris funkciókat vizsgáló tesztek során sem változik (97). Ez az állapot súlyos fokú CAN-t jelez (98). Az állandósult emelkedett szívfrekvencia mellett, a teljes autonóm denerváció fontos következménye a felállást követő szívfrekvencia emelkedés elmaradása is, aminek következtében nem emelkedik a percérfogat, így súlyosbítva a nyugalmi tachycardiával gyakran együtt járó orthostaticus hypotoniát (99, 100). A paraszimpatikus beidegzés károsodásának következtében terhelést követően a szívfrekvencia lassabban, és kisebb mértékben csökken (101), ami ischaemiás szívbetegekben a halálozás független előrejelzőjének bizonyult (102). A szívfrekvencia emelkedése ráadásul a pitvarfibrilláció kialakulásának független prediktora (103). Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia a kamrai ritmuszavarok keletkezésében, és így a hirtelen szívhalál kialakulásában is szerepet játszhat (104). A szívfrekvencia emelkedése a koronáriszklerózis progressiójához is hozzájárulhat, ami az akut myocardialis infarctus kockázatával is összefügg (105). A magas szívfrekvencia egyéb betegség hiányában is a kardiovaszkuláris- és az összhálózás rizikófaktora. (106). A megemelkedett szívfrekvencia összhálózásban és szív-érrendszeri halálozásban játszott szerepe megerősítést nyert további populációs és kohorsz vizsgálatokban is (107, 108).

I.1.4.1.2. Orthostaticus hypotonia

Az orthostasis az autonóm neuropathia legismertebb tünetei közé tartozik, bár a nyugalmi tachycardiánál ritkábban fordul elő. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előrehaladottabb stádiumában jelentkezik, a szimpatikus autonóm neuropathia részjelenségeként. Gyakorisága az idős populációban 10-30% (109), diabetesesek körében 12-28% (110). Kialakulásáért a perifériás és a splanchnikus mechanizmusok károsodása felelős, amelynek következtében felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzációja (111). A tünetek elsősorban a központi idegrendszer elégtelen vérrellátásának következményei (gyengeség, szédülés, syncope). Az orthostasis tünetei gyakran a felállást követő 30 Hgmm-t meghaladó vérnyomáscsökkenéskor sem jelentkeznek, és a jelenség kifejezett intraindividuális ingadozásának következtében maguk a tünetek is gyakran intermittálisan jelentkeznek (112). A klinikai képet tovább színezhetik az egyéb szervek keringészavarából adódóan kialakuló jelenségek, mint a nyaki izmok fájdalma, valamint az angina pectoris. Felismerése differenciáldiagnosztikai szempontból is fontos, hiszen tünetei könnyen összetéveszthetők az agyi érlemeszesedés, illetve a cukorbetegségben jelentkező hypoglykaemia következményeivel (113). Ugyanakkor az egyes vérnyomáscsökkentő szerek alkalmazása mellett is jelentkezhet orthostasis. Az orthostaticus hypotonia az idősek körében gyakori elesések egyik rizikófaktora (114). Prospektív vizsgálatokban az orthostaticus hypotonia emelte a stroke (115) és a miokardiális infarktus (116) kockázatát, valamint az összhalálózást (116).

I.1.4.1.3. Tünetmentes miokardiális ischaemia és infarktus

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia rossz prognózisáért részben a tünetmentes miokardiális ischaemia és infarktus felelős. A nem diabeteses populációhoz viszonyítva, tünetmentes cukorbeteg akár 20-60%-ában is előfordul néma ischaemia, ami 21-szeresre növelte az akut koronária esemény rizikóját egy közel 3 éves követéses vizsgálatban (117, 118). Holter- monitorozás során neuropathiában szenvedő cukorbeteg 64,7%-ában találtak tünetmentes ischaemiát (119). A tünetmentes ischaemia bár előfordul cukorbetegben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nélkül is, lényegesen gyakoribb CAN-nal együtt. A két jelenség közötti szoros összefüggést számos vizsgálat, illetve ezek meta-analízise bizonyította (120, 121). Az ischaemiás fájdalom hiánya feltehetően a szimpatikus afferens rostok károsodására vezethető vissza

(122). Így az ischaemiát jelző kémiai és mechanikai ingerek nem tudnak eljutni a thalamusba, és a kortikális központokba, ami végső soron a fájdalomérzet elmaradásához vezet (123). A fájdalomérzet hiánya miatt részben elmarad a fizikai terhelés fájdalommal összefüggő ön korlátozása, részben az elmaradó diagnózis miatt a megfelelő kezelés sem kezdődik el. Mindezek az akut miokardiális infarktus, a fatális ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál rizikóját emelik, különösen olyan betegek esetében akiknél az kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szövődményeként kialakult QT-intervallum megnyúlás is igazolható (124). A DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) vizsgálat eredményei megerősítik, hogy az autonóm funkció károsodása a vaszkuláris események független prediktora: a súlyosfokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása 4,33-szorosára emeli az akut kardiovaszkuláris események, valamint a szív és érrendszeri halálozás kockázatát 2-es típusú diabeteses betegekben (125). Ráadásul a tünetmentesen elszenvedett (néma) infarktus a típusos tünetekkel járó eseményhez képest több mint 4-szeresre növeli egy következő kardiovaszkuláris esemény, illetve a halálozás kockázatát (126). Az ismétlődő tünetmentes ischaemiás epizódok a miokardium fibrotikus átalakulásához, következményesen a balkamra funkció csökkenéséhez és malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásához vezetnek (117, 127). Autonóm neuropathia fennállása estén a megváltozott szimpatovagális egyensúly miatt a néma infarktus kialakulására leginkább az esti és éjszakai órákban kell számítanunk (128). A jelenség gyakorlati jelentőségét az adja, hogy cukorbetegekben ismeretlen eredetű ketoacidózis, jelentős mértékű, váratlan vércukorszint emelkedés, hirtelen jelentkező kardiális dekompenzáció, tüdőoedema, kollapszus, hányás, gyengeség háttérben mindig gondolnunk kell tünetmentes miokardiális infarktusra is (98). Mindezek miatt az igazoltan autonóm neuropathias betegek esetén az edukációnak ki kell terjednie az ischaemia atípusos tüneteire is. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása a koszorúérbetegségek kialakulásának szempontjából kiemelt kockázattal bír, így az érintett betegpopuláció körében további vizsgálatok szükségesek a coronariabetegség kizárása céljából (129).

I.1.4.1.4. Ritmuszavarok és QT- szakasz megnyúlása

A vegetatív tónus kiegyensúlyozatlansága fokozza a ritmuszavarok kockázatát. A paraszimpatikus idegrendszer károsodása következtében elsősorban AV-nodális reentry tachycardia alakulhat ki (130). A paraszimpatikus-szimpatikus idegrendszeri aktivitás egyensúlyának eltolódása, valamint a béta-adrenerg és a kolinerg tónus fokozódása pitvarfibrillációhoz vezethet (131, 132). A fokozott szimpatikus aktiváció és a szimpatovagális egyensúlyzavar következtében emelkedett nyugalmi szívfrekvencia a kamrai ritmuszavarok, és a hirtelen szívhalál létrejöttében játszik szerepet (104, 133). Az infarktuson átesett betegek malignus kamrai ritmuszavarait és esetleges hirtelen szívhalálát a szív autonóm idegrendszerét is érintő remodellinggel hozzák összefüggésbe. Ilyenkor kimutatható a paraszimpatikus idegrendszer károsodása, a béta-receptor altípusok expressziójának és érzékenységének változása, ami az intracelluláris kalcium-homeosztázis zavarához, és a fokozott szimpatikus tónussal együttesen kamrai ritmuszavarok előfordulásához vezethet (127, 134). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia egyik legérzékenyebb markere a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) beszűkülése. Nem tartós kamrai tachykardiákat megelőzően nő a HRV alacsony és magas frekvencia-tartománybeli komponenseinek (LF/HF) aránya, ami alátámasztja, hogy a szimpatikus tónus fokozódása és a paraszimpatikus aktivitás egyidejű csökkenése szerepet játszhat a nem tartós kamrai tachykardiák létrejöttében (135). Ezt támasztja alá az is, hogy ICD-vel élő, kamrai tachycardia következtében hirtelen szívhalált halt betegekben közvetlenül a halál előtt a szimpatovagális egyensúly eltolódását, a szimpatikus tónus fokozódását, míg a vagus működés csökkenését figyelték meg (136). A Framingham Heart Study tanúsága szerint a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése az összhalálozás és az újonnan kialakuló kardiális események független prediktora (137, 138). Az ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) vizsgálatban miokardiális infarktuson átesett betegekben a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése a hirtelen szívhalál egyéb tényezőktől független prediktora volt (139). Cukorbetegségben a miokardium adrenerg beidegzése nem egyenletesen károsodik, a denerváció elsősorban a balkamra alsó és hátsó részét érinti. Ez az elrendezés hasonlít az idiopátiás hosszú QT-szindrómában és az arritmogén jobb kamrai diszpláziában megfigyelthez (140), ami felveti, hogy a kiegyensúlyozatlan beidegzés is hozzájárul a halálos kamrai ritmuszavarok gyakoribb kialakulásához. A kamrai ritmuszavarok

kockázata megnő hozhatóak a QT-távolság vegetatív idegrendszeri károsodás következtében történő megnyúlásával is (141). Az autonóm diszfunkció okozta QT-megnyúlás szerepet játszhat a hypoglicaemiával összefüggő ritmuszavarok, az ún. „dead in bed” szindróma kialakulásában is (142, 143). Munkacsoportunk korábbi eredményei szerint szignifikáns összefüggés mutatható ki a korrigált QT-távolság megnyúlásának mértéke és az autonóm neuropathia súlyossága között 1-es és 2-es típusú diabetesesekben (144). A szíveredetű halálozás egyik prediktora a QT-távolság megnyúlása és a QT-diszperzió voltak, amelyek már a prediabetes állapotában is kimutathatóak (145). A HRV beszűkülése és a QT-távolság megnyúlása összefüggést mutatnak a koronária kalcifikáció mértékével is (146, 147), amelyek együttese így tovább növelheti ischaemias szívbetegségben az aritmia készséget.

I.1.4.1.5. Keringés- és légzésleállás

Autonóm neuropathiában szenvedő cukorbeteg körében gyakrabban tapasztaltak intra- és perioperatív keringés- és légzésleállást. Ennek hátterében több mechanizmus is szerepet játszhat: elégtelen vazokonstriktós és tachycardias reakció miatt fellépő fokozott vazopresszor igény (148), a hipotermia miatt csökkent gyógyszermetabolizmus (149), a károsodott baroreflex válasz és a légzőközpont depressziója.

I.1.4.1.6. Kóros balkamrafunkció

A sem magasvérnyomás betegségben, sem ischaemiás szívbetegségben nem szenvedő cukorbetegekben megfigyelt kóros szívizomfunkció kialakulásában az autonóm neuropathia szerepe döntő fontosságú lehet (150). A szívfrekvencia, a kontraktilitás, a relaxáció és a perifériás érellenállás mind az autonóm idegrendszer neurohormonális szabályozása alatt áll, így az autonóm neuropathia jelenléte több mechanizmuson keresztül is a balkamra funkció csökkenéséhez vezethet. A paraszimpatikus károsodás és a következményes szimpatikus túlműködés stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, ami vérnyomás emelkedéshez, illetve a szívizomsejtek oxidatív károsodásához, végső soron pedig a myocardium fibrotikus átalakulásához vezethet (151). A fibrózis és az autonóm diszfunkcióval szoros összefüggést mutató balkamra-hipertrófia szerepet játszanak a szívizom funkcionális károsodásában. Taskiran és munkatársai a balkamrai izomtömeget MR-rel vizsgálva kimutatták, hogy az autonóm

funkció károsodása mellett tünetmentes, normotónias diabetesesekben is gyakoribb a balkamra hipertrófia, és a következményes diasztolés funkció-károsodás (152). Legkorábban, már a szerkezeti átalakulást megelőzően kimutatható a diasztolés funkció károsodása, ezt követi a szisztolés funkció beszűkülése. A diasztolés diszfunkció károsodásán túl, a kamra szisztolés hiperkontraktilitása is a szívizom működészavarának korai jeleként értékelendő (153). A hosszú ideje 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek egyharmadában kimutatták, hogy az autonóm neuropathia önmagában, koronária-szklerózis hiányában is a balkamra funkció károsodásához vezet (154). Mindezek felhívják a figyelmet arra, hogy tünetmentes betegekben, kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállásakor indokolt lehet a balkamra funkció echocardiographias vizsgálata.

1.1.4.1.7. Hipertónia autonóm neuropathia következtében

A magasvérnyomás, az autonóm diszfunkció és a cukorbetegség közötti ok-okozati összefüggések magyarázatára számos elmélet ismert. Feltételezhető, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia részjelenségeként jelentkező, dominálónan paraszimpatikus károsodás okozta relatív szimpatikus túlsúly vezethet a hipertónia kialakulásához. A korai paraszimpatikus károsodás már a hipertónia megjelenése előtt emeli a szívfrekvenciát (155). A vérnyomás és a szívfrekvencia napszaki ritmusának megváltozásáért a vagus-tónus éjszakai növekedésének elmaradása és az így a következményesen kialakult szimpatikus túlsúly tehetőek felelőssé (156-158). A Framingham Heart Study tanúsága szerint a HRV csökkenés gyakoribb hypertonia fennállása esetén, és alacsony frekvenciájú komponense összefüggést mutat az újonnan felfedezett magasvérnyomás kialakulásával (159). Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) 9 éves utánkövetése során a HRV beszűkülése a későbbi magasvérnyomás jó előjelzőjének bizonyult (160). A hagyományos kardiovaszkuláris reflexteszteknél érzékenyebbnek tartott HRV analízis segítségével is megerősítették az autonóm funkciózavar hipertónia kialakulásában játszott szerepét (161). A HRV beszűkülését normotóniás, de hipertóniára genetikailag hajlamos egyéneknél is igazolták (162). Az autonóm neuropathia és a hipertónia közötti összefüggést csökkent glükóztoleranciában (163), 1-es típusú (164) és normoalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegségben (165, 166) is igazolták. Mindezek tükrében a paraszimpatikus funkció károsodása kiemelt

jelentőségű a diabeteses neuropathia és a társuló hipertónia kialakulásában. Az EURODIAB IDDM Prospective Study adatai azonban arra is rávilágítanak, hogy a kapcsolat kétirányú, a hipertónia és az emelkedett szisztolés vérnyomás az autonóm neuropathia kialakulásának rizikófaktorai cukorbetegségben (27). Egyes elméletek szerint a magasvérnyomás-betegségben tapasztalható fokozott vaszkuláris ellenállás és annak következtében a baroreflex-szenzitivitás (BRS) mechanikus komponensének károsodása megnövekedett szimpatikus aktivitást eredményez (167, 168). A Rotterdam tanulmány az aorta merevsége (aortic stiffness) és a BRS között negatív összefüggést igazolt (168). Mindezek felvetik a lehetőségét annak, hogy az autonóm funkciózavar nem oka, hanem inkább következménye a hipertóniának. Normális szénhidrát anyagszerű, de hipertóniában szenvedő betegeken mind a perifériás szenzoros, mind pedig az autonóm neuropathia fennállását igazolni tudták Légrády és munkatársai (169). Ez alapján tehát neuropathiás szövődmények jelenlétére hipertóniás betegekben is számítanunk kell. A magasvérnyomás szenzoros és autonóm funkciókkal mutatott összefüggése a vaszkuláris tényezők etiológiai szerepét veti fel a neuropathia kialakulásában (169). A magasvérnyomás, az autonóm diszfunkció és a cukorbetegség közötti többirányú összefüggés magyarázatára több elképzelés is napvilágot látott. Felmerült, hogy a hiperglikemia a mikrovaskulátúra károsításán keresztül vezet hipertónia kialakulásához (170). Bizonyos tanulmányok a hyperinzulinaemiát tartják kulcsfontosságúnak a folyamatban, ami több támadásponton is kifejtheti hatását. Az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinzulinaemia az agytörzs szimpatikus központját gátló hipotalamikus neuronokat gátolva fokozott szimpatikus aktivitást és a hipertóniát eredményezhet (171). A másik lehetőség, hogy a paraszimpatikus diszfunkció és a következményes relatív szimpatikus túlsúly hatására katekolamin kiáramlás, béta-receptor down-reguláció, az anyagszere anabolikus irányba való eltolódása végül inzulinrezisztencia és magasvérnyomás kialakulásához vezet(172).

I.1.4.1.8. A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás napszaki (cirkadián) ritmusának megváltozása

Az autonóm neuropathia megjelenésével megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás napszaki ingadozása, azaz a szimpató-vagális egyensúly felborulása és a relatív szimpatikus túlsúly következtében elmarad a normál esetben éjszaka bekövetkező

szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés (173). A vérnyomás és szívfrekvencia csökkenés elmaradásának legfontosabb következménye a balkamra hipertrófia, mely önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor és autonóm neuropathia esetén már normotóniás betegekben is kimutatható.

I.1.4.1.9. Autonóm neuropathia és hirtelen halál

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyosabb szövődménye a hirtelen szívhalál. Ennek hátterében számtalan tényező és ezek kombinációja állhatnak: tünetmentes miokardiális infarktus, hirtelen keringés- és légzésleállás, fokozott perioperatív kockázat, obstruktív alvási apnoe szindróma, balkamra hipertrófia, kamrai ritmuszavarok és QT-távolság megnyúlás, ejekciós frakció csökkenés, relaxációs zavar, nyugalmi tachycardia, terhelést követő szívfrekvencia-csökkenés beszűkülése, csökkent szívfrekvencia-variabilitás, csökkent baroreflex-érzékenység, szívfrekvencia és vérnyomás fiziológiás cirkadián ritmusának megváltozása, hipertónia, orthostaticus hypotonia, terheléskor és fekvő helyzetben jelentkező kóros vérnyomás emelkedés, melegtűrő képesség csökkenése, valamint csökkent hypoglicaemia érzet, és hypoglycaemia esetén nem adekvát ellenregulációs válasz. Mindezek közül kiemelten fontos a QT-távolság megnyúlása, amely közvetlen összefüggést mutatott a hirtelen szívhalállal, szívbetegségben nem szenvedő diabeteses betegekben (174). A paraszimpatikus neuropathia és következményes balkamra hipertrófia nyomán kialakult QT-távolság megnyúlást, valamint kamrai ritmuszavarok és hirtelen szívhalál fokozott kockázatát igazolták non-dipper hipertóniások körében (175). A posztinfarktusos betegek malignus kamrai ritmuszavarainak felléptét és a hirtelen szívhalált a szív autonóm idegrendszeri beidegzésének remodellingjével is összefüggésbe hozzák (127). A nyugalmi tachycardiának szintén fontos szerepe lehet a kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál kialakulásában (104). Az obstruktív alvási apnoe szindróma, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a hirtelen szívhalál közötti összefüggés is feltételezhető (176). Az autonóm neuropathia fennállása ráadásul összefüggést mutat a hipoglikémia-érzet csökkenésével és a károsodott ellenregulációs mechanizmusokkal is (177, 178).

I.1.4.1.10. Neuropathias ödéma

A szimpatikus autonóm neuropathia artériás vazodilatációhoz és az arterio-venosus shunt-keringés fokozódásához vezethet, aminek egyik manifesztációja lehet az alsó végtagi neuropathiás ödéma. Tisztázatlan eredetű, adott esetben jelentős mértékű alsó végtagi ödéma esetén érdemes gondolni erre a lehetőségre is, de a kórisme mindenképpen az egyéb kórok kizárásán alapul (179).

I.1.4.1.11. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prognózisa

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prognosztikus jelentőségnek felismerésében meghatározó szerepet játszottak Ewing és munkatársai, akik alapvető klinikai tanulmányukban az autonóm neuropathia fennállása mellett jelentős mortalitás emelkedést figyeltek meg a nem neuropathiás cukorbetegekhez képest (53% vs 15%) 5-éves követés során (180). Ziegler és mtsainak meta-analízise szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása közel ötszörösére emeli a diabetesben szenvedők halálozását közel 6-éves követés során (29%vs 6%) (181). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a mortalitás közti összefüggést további kohorsz-vizsgálatok (182) , és egy meta-analízis (183) is megerősítette.

A DCCT eredményei rávilágítottak, hogy intenzív inzulinkezelés mellett, szoros anyagcserekontroll kialakításával a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázata csökkenthető 1-es típusú diabetesben. A DCCT résztvevőinek utánkövetése (DCCT-EDIC kohorsz) 14-éves követése során a korábban intenzív inzulinkezelésben részesült 1-es típusú cukorbetegek között ritkábban alakult ki kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, mint a konvencionális kezelési csoportban annak ellenére, hogy a vizsgálat befejezését követően a glykaemiás kontroll hasonlóvá vált a két kezelési ágon (184). Ennek a megfigyelésnek a háttérében a metabolikus memória szerepét feltételezik (185). A STENO-2 vizsgálatban, mikroalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegek körében a multifaktoriális intenzív kezelés (ami a glykaemiás kezelés mellett a vérnyomás, vérzsírok kezelésére is törekedett) az autonóm neuropathia kockázatának több mint 60%-os csökkenésével járt a konvencionális ághoz képest (186).

A Rio de Janeiro kohorsz vizsgálat során 540, 2-es típusú cukorbeteg követtek 12 éven keresztül, eredményeik szerint kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén

40 %-kal nagyobb a kardiovaszkuláris események és összhalálozás rizikója, szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése esetén a végpontok bekövetkezésének kockázata kétszeresére emelkedik (187).

II. CÉLKITŰZÉSEK

A cukorbetegség előfordulása rohamosan növekszik világszerte, 2030-ra várhatóan közel 578 millió embert érint majd (5). A főként magas jövedelmű országokban végzett prospektív vizsgálatok meta-analízise szerint, a diabetes fennállása közel megduplázza az érrendszeri megbetegedések kockázatát. Ez a fokozott kockázat egyaránt érinti a nőket és a férfiakat, és független a többi (hagyományos) vascularis rizikófaktor jelenlététől (188).

Obszervációs vizsgálatok meta-analízisei szerint a cukorbetegség több mikrovaskuláris szövődménye is fokozott halálozást jelez. A diabeteszes vesebetegség (a becsült glomerularis filtrációs ráta és a vizelet albumin/kreatitin arány csökkenése) egyaránt fokozott halálozással járnak (189). Hasonló eredmények ismertek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával kapcsolatban is: ennek jelenléte esetén fokozott a halálozás a nem diabeteses populációhoz viszonyítva (183, 190).

A CAN-hoz hasonlóan a disztális szimmetrikus polineuropathia (DSPN) szintén gyakori krónikus mikrovaskuláris szövődmény mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbeteggekben (191), azonban a DSPN és a halálozás kapcsolatáról csak igen kevés adat áll rendelkezésre.

Bár a hagyományos szív-érrendszeri rizikófaktorok szempontjából jól kontrollált cukorbeteggek halálozási kockázata hasonló a háttérpopulációéhoz (ami nem csak jól kontrollált személyeket tartalmaz) (192), azonban cukorbetegségben megfigyelt fokozott mortalitást önmagukban a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, hiperlipidémia, hypertonia) nem magyarázák (188). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a cukorbetegség egyéb szövődményei (pl. A DSPN) szintén jelentős szerepet játszanak a rizikó növekedésben.

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Összefügg-e a disztális szenzoros polyneuropathia az összhálózással 1-es és 2-es típusú diabetesben?
2. Összefügg-e a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia az összhálózással 1-es és 2-es típusú diabetesben?

3. Amennyiben az összefüggés igazolható, független-e a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, valamint a disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhálózás kapcsolata az ismert mortalitási rizikófaktoroktól?

Ezen kérdések megválaszolására egy másodlagos diabetes gondozó centrum jól fenotipizált kohorszát használtam.

4. Megerősíti-e az irodalmi adatok szisztémás áttekintése és formális meta-analízise a disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhálózás kapcsolatát 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben?

5. Amennyiben a kapcsolat igazolható, szorosabb-e az összefüggés 1-es típusú cukorbetegekben, mint 2-es típusú cukorbetegekben?

III. MÓDSZEREK

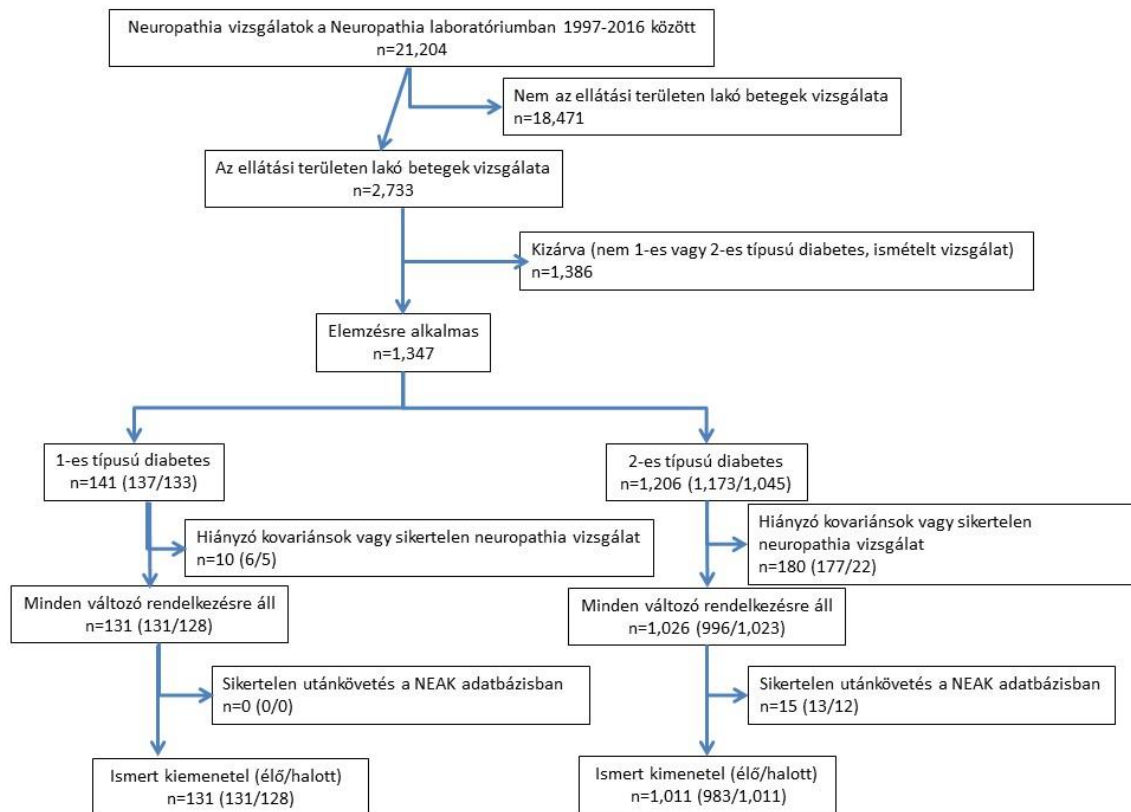
III.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhalálozás – retrospektív kohorsz vizsgálat

III.1. Vizsgálati elrendezés

Jelen retrospektív kohorsz vizsgálatba a Semmelweis Egyetem ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Neuropathia Laboratóriumában 1997-2016 között megjelent, felnőtt korú, diabeteses betegeket vontuk be, akiknél részletes neuropathia vizsgálatok történtek. A Neuropathia Laboratórium szekunder centrumként működik, és ellátási területéhez tartozik Budapest külső területeinek és agglomerációjának közel 100 ezer lakosa. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) és a disztális szimmetrikus polyneuropathia (DSPN) vizsgálata mellett demográfiai, antropometriai, életmódi, a diabetes típusára és tartamára, jelenlegi és korábbi betegségekre, és a gyógyszerelésre vonatkozó adatokat gyűjtöttünk standard kérdőív segítségével. A Társadalombiztosítási Azonosító JEL (TAJ) alapján a résztvevők vitális státuszát a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK) finanszírozási adatbázisában követtük 2018. decemberig. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (RKEB) SE TUKEB 36/2017-es számon hagyta jóvá.

III.1.2. Résztvevők

Vizsgálatunkat a diabeteses populáció adatainak feldolgozására korlátoztuk, kiindulási vizsgálatnak a Neuropathia Laboratóriumban történt első részletes vizsgálatot tekintettük. A beválogatási torzítás minimalizálása végett kizárásra került minden, a klinika ellátási területén kívül lakó beteg. A fenti kizárások után összesen $n=1347$ egyén került bevonásra. Ezt követően kizártuk hiányzó kovariánsok vagy neuropathiára vonatkozó adatok miatt az 1-es típusú cukorbeteg 7%-át, valamint a 2-es típusú cukorbeteg 15%-át. A halálozási adatok utánkövetése közel teljes volt (1-es típusú diabetesben 100%, 2-es típusú diabetesben 99%). Az elemzésben használt mintába így $n=131$ 1-es típusú (a vizsgálatba bevonható betegek 84%-a), és $n=1011$ 2-es típusú (a vizsgálatba bevonható betegek 84%-a) cukorbeteg adatai kerültek be. (2. ábra)



2. ábra: Folyamatábra a vizsgálatba bevont résztvevők kiválasztásáról. Az esetszámok (n) az összes betegre vonatkoznak, akiknél valamilyen neuropathia meghatározás történt, zárójelben az egyes meghatározásokra vonatkozó esetszámok találhatók (CAN/DSPN).

III.1.3. Prediktorok

A klinikai és szubklinikai DSPN (a továbbiakban DSPN) és a CAN diagnózist a Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group ajánlása szerint állapítottuk meg. Ennek megfelelően a szenzoros neuropathia diagnózisa felállítható, ha következő kritériumok közül legalább 2 teljesül: szenzoros neuropathianak megfelelő (i) fizikális vizsgálati jelek, (ii) tünetek, illetve (iii) a vékonyrost neuropathiát mérő validált eszközzel mért kóros érték. Tudományos kutatás céljára az ajánlás elegendőnek tartja a szubklinikus neuropathia megállapítását, ami a jelek és tünetek hiányában is felállítható kóros mérési eredmény alapján. A vizsgálatokat előre meghatározott protokoll szerint végeztük (193). A DSPN

vizsgálata során áramérzet küszöbértéket (CPT) határoztunk meg Neurometer (Neutron Inc., Baltimore, USA) segítségével (2, 193). A kardiovaszkuláris autonóm funkciókat a Ewing-által standardizált reflextesztek segítségével vizsgáltuk (3).

A neuropathia vizsgálatok elvégzését ugyanaz az asszisztens végezte standardizált protokoll betartásával. A résztvevők a vizsgálatot megelőző 12 órában nem fogyaszthattak koffein és alkohol tartalmú italokat, és a vizsgálat előtti napon nem végezhettek megerőltető fizikai aktivitás.

III.1.3.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

A kardiovaszkuláris autonóm funkciót a Ewing-által standardizált öt kardiovaszkuláris reflexteszt segítségével vizsgáltuk. A tesztek értékelését Cardiosys 1.94 szoftver és diagnosztikus eszköz segítségével végeztük. A legújabb ajánlásoknak megfelelően a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozást (sustained handgrip test) értékelő teszt eredményét nem vettük figyelembe. A CAN diagnózist akkor állítottuk fel, ha legalább 2 teszt eredménye kóros volt (194).

A Ewing által standardizált, hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia diagnosztikájában a mai napig gold standard módszernek tekinthetők (195). Megfelelően képzett vizsgáló kezében a hagyományos reflex-tesztek biztonságos és hatékony diagnosztikus eszköznek bizonyultak az autonóm funkció megítélésében (121, 196). A tesztek mind a paraszimpatikus, mint a szimpatikus idegrendszer állapotának felmérésére alkalmasak (194).

A tesztek két csoportba oszthatók, a szívfrekvencia változásán alapuló tesztek elsősorban a paraszimpatikus funkcióról adnak felvilágosítást, ide tartoznak a mélylélegzést, a felállást és a Valsalva- manővert kísérő szívfrekvencia változások. A vérnyomásmérésen alapuló reflexteszt, mint a tartós kézizomfeszítést és a felállást kísérő vérnyomásváltozások, döntően a szimpatikus károsodás értékelésére alkalmasak (197).

III.1.3.1.1. Mélylélegzést kísérő szívfrekvencia változás (deep breathing test)

Egészséges egyéneknél a szívfrekvencia belégzés során nő, kilégzés alkalmával csökken. A mélylélegzést kísérő szívfrekvencia változás vizsgálata során a beteg 6/perc frekvenciával (5 sec belégzés, 5 sec kilégzés) maximális be- és kilégzést végez, miközben

folyamatos EKG felvétel készül. A belégzés alatti legrövidebb és a kilégzés alatti leghosszabb RR távolságnak megfelelő maximális, illetve minimális pillanatnyi szívfrekvencia különbségét (beat-to-beat variation) értékeljük (198, 199). Mivel a szívfrekvencia variabilitás az életkor előrehaladtával csökken, így a teszt értékelésére életkor függő normálértéket használtunk, és kórosnak tekintettük a tesztet, ha a szívfrekvencia variabilitás <21,6 volt <20 éves korban, <18,3 volt 20-<30 éves korban, <15,3 volt 30-<40 éves korban, <12,9 volt 40-<50 éves korban, <10,8 volt 50-<60 éves korban és <9,1 volt ≥ 60 éves korban (200).

III.1.3.1.2. Valsalva-hányados (Valsalva ratio)

Fiziológiás körülmények között zárt glottis mellett történő erőltetett kilégzés, vagyis a Valsalva-manőver során csökken a vénás visszaáramlás és csökken a vérnyomás, ami az autonóm idegrendszer aktiválódása révén szívfrekvencia növekedéshez vezet. A manőver befejezése után a vérnyomás emelkedik, a szívfrekvencia pedig csökken. A Valsalva-hányados meghatározásakor a vizsgált személy zárt glottis mellett 15 másodpercen át 40 Hgmm-es nyomást fejt ki. A Valsalva manőver alatt és további fél percig EKG felvétel történik. A Valsalva hányadost a feszülést követő leghosszabb és a feszülés alatti legrövidebb RR távolság hányadosa adja meg. A vizsgálat során két mérés történik, az értékeléskor ezek átlagát használjuk fel (198, 201). A Valsalva-hányados értékelés során a következő korfüggő értékeket tekintettük kórosnak: <1,48 <30 éves korban, < 1,39 30-<40 éves korban, <1,32 40-<50 éves korban, <1,25 50-<60 éves korban, <1,17 60-<70 éves korban és <1,12 ≥ 70 éves korban (200).

III.1.3.1.3. Felállást követő szívfrekvencia változás (30/15 hányados; RR ratio of postural change)

Élettani körülmények között felállást követően a szívfrekvencia átmenetileg nő, majd csökken. A felállást követő maximális frekvencia a 10. és 20. ütés között, a minimális frekvencia a 25. és 35. ütés között van. A 30/15 hányadost a 25-35. ütések közötti leghosszabb és a 10-20. ütések közötti legrövidebb RR távolság hányadosa adja meg. A mérés során a vizsgált személy 3 percig fekszik, majd segítség nélkül 5 másodperc alatt feláll. A felállás alatt és azt követően egy percig folyamatos EKG felvétel készül (198) (41, 199). A 30/15 hányadost kórosnak tekintettük, ha <1,21 volt <30 éves korban, < 1,13

volt 30-<40 éves korban, <1,05 volt 40-<50 éves korban, <0,99 volt 50-<60 éves korban, <0,91 volt 60-<70 éves korban és <0,85 volt ≥ 70 éves korban (200).

III.1.3.1.4. Felállást követő szisztolés vérnyomásváltozás (orthostaticus hypotonia teszt; orthostatic hypotension)

A vizsgálat során felállás közben a szimpatikus kontroll alatt álló szisztolés vérnyomás változását értékeljük. Egészséges személyekben felállást követően a szisztolés vérnyomás értéke jelentősen nem változik (202). Az orthostaticus hypotonia vizsgálata során 10 perc fekvés után, majd felállást követően 1 és 5 perccel történt vérnyomásmérés, amit OMRON M2 automata felkaros vérnyomásmérő készülékkel végeztünk. Kórosnak tekintettük a teszt eredményét, ha a felállást követően bármelyik időpillanatban a szisztolés vérnyomás legalább 20 Hgmm-mal alacsonyabb volt, mint a nyugalmi érték (3).

III.1.3.2. Disztális szimmetrikus polyneuropathia (DSPN)

A DSPN vizsgálatát Neurometer (Neutron Inc., Baltimore, USA) segítségével végeztük. Ez az kvantitatív érzésvizsgáló eszköz (quantitative sensory testing), ami alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség kvantitatív vizsgálatára. A 15-20 perc alatt elvégezhető non-invazív vizsgálat alkalmas a szubklinikus és a klinikus szenzoros neuropathia vizsgálatára (2, 193, 203). A teszt szenzitivitása (60-94%), specificitása (95-100%) a gold standard tesztekkel szemben megfelelő, amennyiben a tesztet az alsó végtagon végzik (204, 205). A vizsgálat eredménye korrelál a tünetekkel (r 0,45-0,88) és reprodukálhatósága is jó-megfelelő (206, 207). Kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva a testfelületen az áramérzet küszöbértékét (current perception threshold, CPT) határozzuk meg (203, 206, 208). Jelen elemzésben a n. peroneust vizsgáltuk: az 1 cm átmérőjű elektróda párokat a hallux disztális percén kétoldalt szimmetrikusan elhelyezve a készülék által kibocsátott áram erősségét fokozatosan 0,01 és 9,99 mA között emeljük addig, amíg a vizsgált személy az impulzust megérzi, majd egymást követő rövid impulzusok formájában a leadott amplitúdót fokozatosan arra a szintre csökkentjük, amelyen már nem vált ki áramérzetet. A méréseket az amplitúdó fokozatos változtatásával többször megismételve határozható meg az áramérzet küszöbértéke. A készülék olyan kapcsolóval is rendelkezik, amelynek egyik állásában a készülék valódi

sinus hullám impulzusokat ad le, míg a másikban nem bocsát ki impulzust. A vizsgálat személy nem tudja, hogy valódi vagy ál-ingert érzékel-e. Ha a valódi és az ál-ingerlést felváltva alkalmazzuk, a lehető legkisebbre csökkenthetők azok az eltérések, amelyek a szenzoros funkció mérésekor tökéletesen sohasem kiküszöbölhető szubjektivitásból adódnak. A magas frekvencián (2kHz, 250 Hz) nyert CPT-értékek a szenzoros rostok vezetési sebességével, illetve a vibrációs ingerküszöb értékével állnak összefüggésben és a vastag rostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást, míg az alacsony frekvencián kapott CPT- adatok a vékony rostok funkcióját tükrözik, és a hőérzetet vizsgáló módszerek eredményeivel függenek össze (203, 209). A normál tartomány feletti értékek hypaesthesiára, a tartomány alatti értékek hyperaesthesiára utalnak. A vizsgálatot három különböző frekvencián (2000 Hz, 250 Hz, 5 Hz) végeztük. A szenzoros neuropathia diagnózisát abban az esetben állapítottuk meg, amennyiben mindkét oldalon legalább egy ingerlési frekvencián a normális tartomány alatti vagy feletti áramérzet-küszöbértéket detektáltunk. A n. peroneuson különböző frekvencián meghatározott áramérzet küszöbérték normális tartományát a **1. táblázatban** tüntettem fel (210).

1. táblázat: Az áramérzet küszöbértékek (CPT-Current Perception Threshold) normális tartománya (milliamper)

	2kHz	250Hz	5Hz
N. peroneus	1,79 – 5,23	0,44 – 2,08	0,18 – 1,70

III.1.4. Kovariánsok

III.1.4.1. Demográfiai, antropometriai és életmódi változók

Az összegyűjtött adatokból a lakhely irányítószáma alapján kizártuk a nem területi betegeket. Rögzítettük a résztvevők nemét és korát. Könnyű ruházatban, cipő nélkül megmértük a résztvevők magasságát (cm-re kerekítve) és testtömegét (0,1 kg-ra kerekítve) digitális mérlegen. Az életmódi szokások közül a dohányzást napi >1 szál cigaretta használatában határoztuk meg. Önbevallás alapján rögzítettük az alkoholtartalmú italok heti fogyasztását (sör, bor, szeszes italok), majd ezeket

alkoholegységekbe konvertáltuk. Az alkoholfogyasztást heti >14 egységben határoztuk meg.

III.1.4.2. Jelenlegi és korábbi betegségek a vizsgálatkor

A vizsgálatok előtt minden esetben anamnézis felvétel történt, kitérve a korábbi betegségekre, a szedett gyógyszerekre, a cukorbetegség fennállásának időtartamára.

A rendelkezésre álló orvosi dokumentációk és a bevont egyének önbevallása alapján rögzítettük a cukorbetegség típusát és fennállásának időtartamát, hipertónia, miokardiális infarktus, perifériás verőérbetegség, szívelégtelenség, agyi értörténés, demencia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, kötőszöveti betegség, peptikus fekély, májbetegség, krónikus veseelégtelenség, hemiplegia, valamint rosszindulatú megbetegedés esetleges fennállását.

III.1.4.2.1. Diabetes típusa és tartama

A diabetes tartamát a diagnózis és a neuropathia vizsgálat időpontja különbségeként számoltuk. 1-es típusú diabetesnek tekintettük, ha az orvosi dokumentációban 1-es típusú diabetes vagy inzulin-dependens diabetes került rögzítésre. Amennyiben a diabetes típusára vonatkozó információ nem állt rendelkezésre, 1-es típusú diabetesesnek tekintettük azokat a betegeket, akik cukorbetegség 45 éves kor előtt diagnosztizáltak, és a neuropathia vizsgálat időpontjában csak inzulin kezelést kaptak egyéb antidiabetikumok nélkül. 2-es típusú diabetesnek tekintettük azokat az eseteket, amelyek nem voltak egyéb diagnózissal rögzítve (pl. pancreatogen diabetes), illetve nem tekintettük a fenti kritériumok szerint 1-es típusú diabetesnek.

III.1.4.2.2. Májbetegség

A májbetegséget enyhének tekintettük, ha a dokumentációban szerepelt májbetegség cirrhosis említése nélkül. Középsúlyos és súlyos májbetegséget diagnosztizáltunk, ha cirrhosis említése történt az orvosi dokumentációban.

III.1.4.2.3. Krónikus vesekárosodás

Amennyiben az orvosi dokumentációban urémia, vesepótló kezelés, vagy vesetranszplantáció szerepelt, súlyos vesekárosodást állapítottunk meg.

III.1.4.2.4. Egyszerűsített Charlson komorbiditási index

A komorbiditási terhelés becslésére a társbetegségek súlyosságát is figyelembe véve egy egyszerűsített Charlson-pontszámot számítottunk. Tekintettel arra, hogy vizsgálatunkban cukorbeteg páciensek adataival dolgoztunk, a diabetesre vonatkozó információk, így a cukorbetegség fennállásának időtartama és a neuropathiára vonatkozó adatok nem kerültek be a Charlson-pontszám számításába (211).

A Charlson index számításakor a miokardiális infarktus, szívelégtelenség, perifériás verőérbetegség, agyi vaszkuláris esemény (stroke vagy TIA), demencia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, kötőszöveti betegség, peptikus fekély és az enyhe májbetegség súlyát egynek tekintettük. A hemiplegia, krónikus veseelégtelenség, a lokalizált szolid tumor, leukémia, és limfóma két pontot kapott, a közepesen súlyos és súlyos májbetegség, valamint az áttétes malignus betegségek 3 pontot (211).

III.1.4.3. Szedett gyógyszerek

A vizsgálat időpontjában, és az azt megelőző egy hetes periódusban szedett gyógyszereket (a kereskedelmi forgalomban alkalmazott név szerint) rögzítettük, majd az anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási (Anatomic Therapeutic Chemical – ATC) rendszer szerint osztályoztuk. Ennek alapján a következő gyógyszer csoportokat definiáltuk: inzulinkezelés (A10A*), egyéb antidiabetikumok (A10B*), vérnyomáscsökkentők (C02*, C03*, C07*, C08*, C09*), vérzsír csökkentők (C10*), antianginás készítmények (C01D*), antiaritmiás gyógyszerek (C01A*, C01B*), trombocita aggregáció gátlók (B01AC*) és antikoagulánsok (B01AA*, B01AB*, B01AE*, B01AF*).

III.1.5. Kimeneteli mutató

A magyarországi egészségbiztosítási rendszerben egy egészségbiztosító működik, ami az egészségügyi és szociális ellátások döntő többségéért felelős. A jelen utánkövetés céljából a résztvevők TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel) számának utolsó ismert státuszát és az ehhez tartozó időpontot kerestük le a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Adatkezelő) finanszírozási adatbázisában. A TAJ szám státusza ugyanis rögzíti az adott személy vitális státuszának változását és az ehhez tartozó időpontot. A követési periódus

az első neuropathia vizsgálattal kezdődött és az elhalálozással, az ellátási területről történt kiköltözés időpontjával, vagy a vizsgálat befejezésével (2018. december) került lezárásra. Mivel a halotti anyakönyvi kivonaton szereplő adatokat rutinszerűen nem rögzítik a NEAK adatbázisában, az oki halálozásra vonatkozó adatok csak az egészségügyi intézményben elhunytak esetén állnak rendelkezésre. Mindezek miatt az oki halálozást nem tudtuk jelen elemzésben vizsgálni.

III.1.6. Statisztikai módszerek

A DSPN, valamint a CAN és az összmortalitás közti kapcsolatot vizsgáló irodalmi adatok alapján az összefüggése szorossága széles határok között mozog: relatív hazard – hazard ratio [HR]: 1,7-2,8 1-es típusú cukorbetegekben (87, 212). A fenti HR-k, valamint a jelen vizsgálatban az 1-es típusú diabeteses populációban neuropathia mentes csoportban tapasztalt mortalitás (~15%), valamint a neuropathia prevalenciája (~35%) alapján vizsgálatunkban a becsült statisztikai erő 68-99% volt. 2-es típusú cukorbetegség esetén az összefüggés szorosságát jelző hazard ratio az irodalomban 1,33 és 1,55 közé esett, ami alapján vizsgálatunkban a becsült statisztikai erő gyakorlatilag 100% (213, 214).

Mivel az 1-es és 2-es típusú cukorbeteg életkora és halálozása jelentősen eltér, minden számítást a cukorbetegség típusa szerint stratifikálva végeztünk el. A kiindulási jellemzők összehasonlítását 2 mintás t-próba és χ^2 próba segítségével végeztük el.

A CAN, a DSPN és az összmortalitás közti összefüggés vizsgálatára hierarchikus Cox-féle arányos hazard modelleket illesztettünk, és becsültük a kapcsolat erősségét jelző HR-eket és 95 %-os konfidencia intervallumokat (95%CI). Az alapmodellt (*Modell 1*) életkorra, nemre, antropometriai adatokra (magasság, BMI), életmódra (dohányzás és alkoholfogyasztás) és a diabetes tartamára illesztettük. A következő lépésben (*Modell 2*) további korrekciót végeztünk a hipertónia jelenléte, antihipertenzív gyógyszer szedése, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek hozzáadásával. Végül (*Modell 3*) a modellt tovább illesztettük a társbetegségek fennállására (Charlson komorbiditási index), különböző gyógyszerek szedésére (vérzsírcsökkentők, antianginás és antiaritmiás gyógyszerek, trombocita aggregáció gátlók, valamint véralkotószerek). Első lépésben külön modelleket futtattunk a két fő prediktorra (CAN és DSPN), majd közös modellben együtt vizsgáltuk a két típusú idegbántalom független hatását.

Mivel az 1-es típusú cukorbetegség alacsonyabb esetszáma limitálta a statisztikai erőt, a 3 fenti modellbe a független változók hierarchikus felépítése backward stepwise módszerrel történt.

Eredményeink robusztusságának igazolására szenzitivitási analíziseket végeztünk. Első elemzésünkben kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek a vizsgálat kezdetekor igazolt malignus alapelbetegsége volt. Második elemzésünkben kizártuk azokat, akik a követés első két évében elhunytak.

Az összes számítást SPPSS 21.0 szoftver segítségével végeztük.

III.2. A disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálozás összefüggésének vizsgálata – szisztémás irodalmi áttekintés és meta-analízis

III.2.1. Adatforrások és keresési stratégia

A keresési stratégia kidolgozása során az Obszervációs Vizsgálatok Meta-analízise az Epidemiológiában (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology – MOOSE) ajánlást követtük (214). A keresés a MEDLINE adatbázisban történt a létrehozás időpontjától 2021. május 31-ig. A keresés során a megadott keresési utasítást kulcsszóként és a MeSH (Medical Subject Heading) címszavainak megfelelően is lefuttattuk. A következő keresési utasítást használtuk: ((senso* OR DSPN OR neuropat* OR “diabetic foot” OR (foot AND ulcer*) OR Charcot) AND (diabete* OR diabeti*) AND (mortality OR death)). A keresést nem korlátoztuk a vizsgálati régió vagy a közlemény nyelve szerint. A vizsgálatba csak olyan eredeti közleményeket vontunk be, amelyek eset-kontroll vagy kohorsz vizsgálatok voltak, cukorbetegket is tartalmaztak, kiinduláskor közölték a résztvevők disztális szimmetrikus polyneuropathia státuszát, valamint a követés során az összhalálozás DSPN status szerint vizsgálható volt. Azon közlemények szerzőit, amelyek potenciálisan megfeleltek a bevonási kritériumoknak, de a szükséges adatokat nem tartalmazták, nem kerestük meg az eredeti adatok elérése végett.

III.2.2. Adatok kinyerése és minőségi értékelése

A DSPN diagnózisának meghatározására többféle módszert is elfogadtunk (kérdőívek, tünetek, fizikális vizsgálat, speciális eszközös vizsgálatok) mindaddig, amíg az adott

módszert konzekvensen használták az adott közleményben. A közlemények minőségi értékelésére A Newcastle Ottawa Skálát (Newcastle Ottawa Scale – NOS) használtuk. A NOS pontszámokat az AHQR (Agency for Healthcare Research and Quality) ajánlásának megfelelően a következő kategóriákba soroltuk: (i) *jó minőség*: 3 vagy 4 pont a résztvevők kiválasztása, 1 vagy 2 pont az összehasonlíthatóság és 2 vagy 3 pont a kimenetek/eredmények skálán; (ii) *elfogadható minőség*: 2 pont a résztvevők kiválasztása, 1 vagy 2 pont az összehasonlíthatóság és 2 vagy 3 pont a kimenetek/eredmények skálán; (iii) *gyenge minőség*: 0 vagy 1 pont a résztvevők kiválasztás, 0 pont az összehasonlíthatóság szerint és 0 vagy 1 pont a kimenetek/eredmények skálán (215).

A kiválogatott közlemények beválaszthatóságának elbírálását a résztvevő társ-szerzők önállóan végezték az absztraktok áttekintésével. Az előzetesen leválogatott közlemények további ellenőrzését a teljes cikkek áttekintésével 2 társ-szerző külön végezte. A szelekció során rögzítettük a bevont és kizárt közlemények számát, és a kizárás indokát. Amennyiben a független ellenőrzést végzők ellentétesen értékelték egy adott közleményt, a vizsgálat vezetője és az összes társ-szerző együttesen döntött.

Minden beválogatott közlemény esetén rögzítésre került a vizsgálati elrendezés, a résztvevők száma és jellemzői (pl., életkor, nem, diabetes típus), a DSPN prevalenciája, a DSPN szűrő/diagnosztikus módszere, a követési idő, az összhálózási adatok, és az illesztésekre/egyeztetésre vonatkozó adatok. Amennyiben egy adott vizsgálatból több közlemény is született, azt választottuk ki, amelyikben a legtöbb adat, illetve a leghosszabb követés volt kinyerhető.

Egy adott közleményben a DSPN és az összhálózás nem (vagy minimálisan) és maximálisan (többszörösen) illesztett összefüggésére vonatkozó adatokat és 95%-os konfidencia tartományát kerestük. A nem illesztett modellek esetén a nyers számokat, esély hányadosokat, relatív hazardokat, vagy incidencia arányokat (incidence rate ratio – IRR) használtunk, amelyek vagy nem voltak illesztve, vagy csak életkorra és nemre voltak igazítva. Minden egyéb illesztés esetén (pl. BMI, diabetes típusa, diabetes fennállásának ideje, társbetegségek) a modellt maximálisan illesztettként kezeltük. Amennyiben több modell eredménye is elérhető volt, a legtöbb változót tartalmazót tekintettük maximálisan illesztettnak. Azon vizsgálatok nem illesztett eredményeit

kizártuk, amelyekben neuropathia tünetei miatt referált populációt vizsgáltak az ún. összeütközési (collider) torzítás fokozott veszélye miatt, ugyanakkor, amennyiben illesztett adatok elérhetőek voltak, azt az analízisben felhasználtuk.

III.2.3. Adatszintézis és adatelemzés

Jelen meta-analízis elsődleges végpontja a DSPN-ben szenvedő és attól mentes cukorbeteg populáció összehalálzásának relatív különbsége volt. Az egyes vizsgálatokban becsült eredményeket (és 95%-CI-ket) random hatás meta-analízissel elemeztük, mivel ez a módszer jól használható akkor is, ha a bevont tanulmányok közti heterogenitás magas (216). Előzetesen tervezett analízist végeztünk a cukorbetegség típusa (1-es, 2-es, és nem megjelölt/kevert típusú) szerint. Az 1-es és 2-es típusú diabetesben talált összefüggés közti különbséget meta-regresszió segítségével elemeztük. Az elsődleges analízis során minden bevásztott kohorsz adatait felhasználtuk függetlenül attól, hogy adataik korrigáltak voltak vagy sem (a korrigálatlan adatokat használva amennyiben rendelkezésre álltak).

A statisztikai heterogenitás értékelését a fasor ábrák (forest plot) vizuális megtekintésével, illetve formálisan az I^2 -értékek segítségével végeztük. Az I^2 -érték segítségével megbecsülhető, hogy a tapasztalt heterogenitásból mennyi a valódi és mennyi véletlenszerű. Amennyiben $I^2 < 40\%$, alacsony, 30-60% között közepes, 50-75% között jelentős, $>75\%$ esetén igen jelentős a heterogenitás (217). A publikációs torzítás vizsgálatára a tölcsér diagrammok (funnel plot) vizuális ellenőrzését, formálisan pedig Egger-teszteket végeztünk. Mindezek mellett vizsgáltuk az egyes vizsgálatok hatását meta-analízis hatás tesztek elvégzésével.

Tekintettel a tanulmányok várható heterogenitására, előre tervezett szenzitivitási analíziseket végeztünk a diabetes típusa alapján stratifikálva: (i) kiválasztva azokat a közleményeket, amelyekben figyelembe vették a halálozás különböző rizikófaktorait (a nem és az életkoron kívül); kiválasztva (ii) a populációs alapú, illetve (iii) a DSPN diagnosztizálására szemi-kvantitatív (fizikális vizsgálat és monofilamentum, hangvilla, vagy pinprick teszt) vagy kvantitatív (vibráció érzet, vagy áramérzet küszöbérték, vagy idegvezetési sebesség meghatározás) módszereket használó, illetve (4) a NOS skálán jó értékelést kapott tanulmányokat. Egy további szenzitivitási analízisben meta-regresszió

segítségével azt vizsgáltuk, hogy a DSPN és a mortalitás közti összefüggés 1-es és 2-es típusú diabetesben észlelt különbségét magyarázza-e a cukorbetegség tartama.

Az összes statisztikai elemzést STATA 15.1 (StataCorp, CollegeStation, TX) szoftver segítségével végeztük, a statisztikai szignifikancia szintet a $p < 0,05$ -ben határoztuk meg.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. Kardiiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhalálozás – retrospektív kohorsz vizsgálat

IV.1.1. Az 1-es típusú cukorbetegségekre kiindulási jellemzői

Az átlagosan 9 (SD 5) éves követés alatt 28/131 (21%) 1-es típusú cukorbeteg hunyt el. A túlélők 12 évvel fiatalabbak, 0,5 kg/m²-rel soványabbak voltak, diabetes tartamuk 4 évvel volt rövidebb, szisztolés vérnyomásuk 5 Hgmm-rel volt alacsonyabb, ritkábban fordult elő közöttük magasvérnyomás, ritkábban szedtek vérnyomáscsökkentő, vagy antianginás gyógyszert szedtek, az egyszerűsített Charlson komorbiditási index alapján kevesebb társbetegséggel rendelkeztek (minden $p < 0,05$). A nemek eloszlásában, testmagasságban, életmódi szokásokban, diasztolés vérnyomás értékben, szívfrekvenciában és az egyéb szedett gyógyszerek eloszlásában nem volt szignifikáns különbség. Míg a disztális szimmetrikus polyneuropathia ritkábban fordult elő a túlélők között, a kardiiovaszkuláris autonóm neuropathia az elhunytak és a túlélők körében hasonlóan gyakori volt. (3. táblázat)

IV.1.2. A 2-es típusú cukorbetegségekre kiindulási jellemzői

Az átlagosan 8 éves (SD 5) követési időszak alatt 494/1011 (44%) 2-es típusú cukorbeteg hunyt el. Az elhunyt és a túlélő betegek életkorában, diabetes tartamában, az antianginás gyógyszerek szedésének gyakoriságában és a társbetegségek előfordulásában hasonló különbségeket találtunk, mint az 1-es típusú cukorbetegségekre esetén (minden $p < 0,05$). Az 1-es típusú cukorbetegségektől eltérően, a túlélő 2-es típusú cukorbetegségekre kövérebbek, magasabbak voltak, ritkábban fogyasztottak alkoholt, magasabb volt diasztolés vérnyomásuk, gyakrabban szedtek vérzsírcsökkentő és antikoaguláns gyógyszereket (minden $p < 0,05$). (2. táblázat)

2. táblázat: A vizsgált csoportok fontosabb klinikai adatai a vizsgálat kezdetekor az utánkövetési státusz szerint

	1-es típusú diabetes			2-es típusú diabetes		
	Él	Elhunyt	p	Él	Elhunyt	p
n (%)	103 (78,6)	28 (21,4)		562 (55,6)	449 (44,4)	
Férfi	53 (51,4)	16 (56,3)	0,6 72	241 (42,9)	199 (44,2)	0,655
Életkor (év)	43,1 ±12	55,9 ±13	0,001	60,3 ±9,9	67,4 ±9,8	0,001
Magasság (m)	169 ±10	168 ±9	0,8 79	166 ±9	164 ±10	0,002
Testtömeg (kg)	79,5 ±19,9	79,7 ±17,8	0,014	86,7 ±19,6	79,2 ±15,8	0,001
BMI (kg/m²)	27,9 ±6,4	28,4 ±6,5	0,006	31,3 ±5,8	29,5 ±5,3	0,001
Alkoholfogyasztó n (%)	NA	NA	1,000	31 (5,6)	47 (10,4)	0,004
Jelenleg dohányzik n (%)	33 (32,1)	11 (37,5)	0,6 56	98 (17,5)	81 (18)	0,804
Diabetes tartama (év)	12,5 ±9,8	16,8 ±12	0,014	6,8 ±6,9	7,9 ±8,5	0,020

<i>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)</i>	129 ±16	133 ±17	0,0 07	138 ±17	137 ±17	0,419
<i>Diasztolés vérnyomás (Hgmm)</i>	80 ±9	81 ±10	0,0 99	81 ±9	79 ±9	0,005
<i>Szívfrekvencia (ütés/perc)</i>	78 ±12	80 ±12	0,7 92	76 ±12	77 ±14	0,127
<i>Hypertonia n (%)</i>	53 (51,4)	23 (81,3)	0,0 05	479 (85,1)	387 (86,3)	0,718
<i>Antihypertenzív terápia n (%)</i>	47 (45,9)	20 (71,9)	0,0 19	442 (78,7)	347 (77,3)	0,647
<i>Lipidcsökkentő terápia n (%)</i>	16 (15,6)	NA	1,0 00	221 (39,3)	84 (18,8)	≤0,00 01
<i>Antianginás terápia n (%)</i>	NA	NA	0,0 08	50 (218)	83 (18,6)	≤0,00 01
<i>Trombocita aggregáció gátló kezelés n (%)</i>	NA	NA	0,0 97	93 (16,6)	86 (19,2)	0,283
<i>Antikoagukáns terápia n (%)</i>	NA	NA	0,1 15	24 (4,3)	41 (9,2)	0,002
<i>Egyszerűsített Charlson komorbiditási index</i>	0,4 ±0,7	1,4 ±1,1	0,0 01	1,6 ±1	2,7 ±1,4	0,001
<i>DSPN n (%)</i>	34 (33)	17 (60,7)	0,0 09	202 (36)	193 (42,9)	0,023
<i>CAN n (%)</i>	45 (43,7)	10 (36,7)	0,5 21	170 (30,2)	139 (30,9)	0,837

Átlag $\pm$ SD vagy n (%).

A p értékeket 2 mintás t-próbával vagy χ^2 teszttel határoztuk meg

Az $n \leq 10$ cellák esetében a magánélet védelmére vonatkozó előírások miatt nem adunk meg értékeket

DSPN – disztális szimmetrikus polineuropathia, CAN – kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

IV.1.3. Neuropathia és összmortalitás 1-es típusú cukorbetegekben

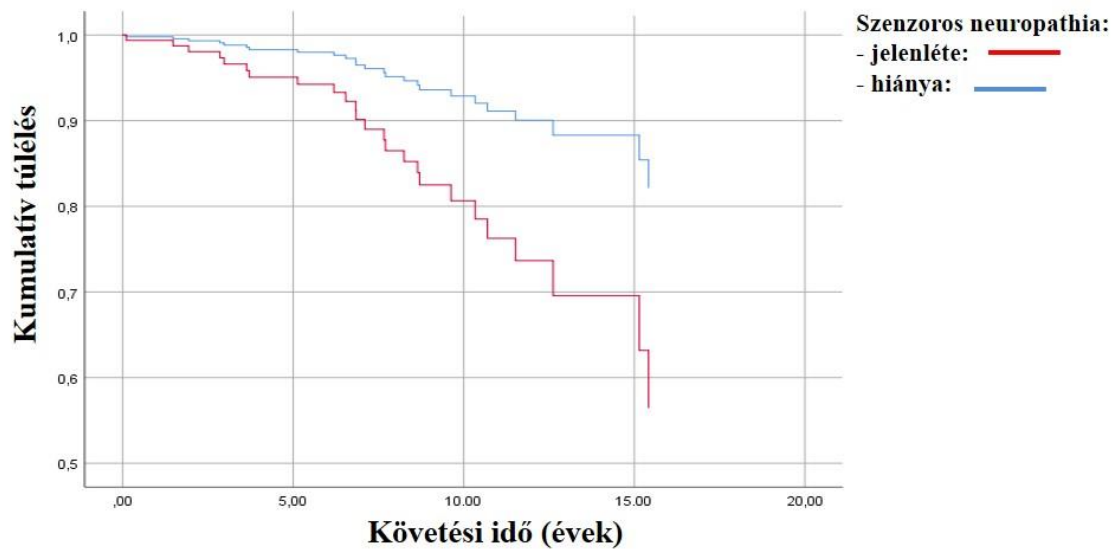
Az életkorra, nemre, antropometriai adatokra, életmódra és diabetes tartamra illesztett Cox-model alapján a kiinduláskor CAN-ban szenvedő betegek mortalitása 16%-kal (nem szignifikánsan) magasabb (HR 1,16 95%CI: 0,50-2,71) volt CAN-ban nem szenvedő társaikhoz képest. A széles konfidencia intervallum alapján nem zárható ki azonban biztonsággal klinikailag jelentős összefüggés a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és az összhálózás között. **(3. táblázat)**

Egy hasonló független változókat tartalmazó Cox-modell szerint a disztális szenzoros polyneuropathiával már kiinduláskor diagnosztizált betegek körében jelentősen emelkedett (HR 2,51 95% CI: 1,00-6,28) a halálozás. A mortalitás további prediktoraira történt backward stepwise illesztést követően az eredmények érdemben nem módosultak (HR 2,99 95% CI: 1,03-8,63). **(3. táblázat, 3. ábra)**

3. táblázat: CAN és DSPN közötti összefüggés (Cox proportional hazard models)*Modell 1: életkorra, nemre, magasságra, testtömeg-indexre (BMI), dohányzásra, alkohol*

	1-es típusú diabetes mellitus			2-es típusú diabetes mellitus		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
CAN						
Modell 1	1,16	0,5-2,71	0,727	1,31	1,07-1,61	0,009
Modell 2				1,29	1,05,-1,58	0,016
Modell 3				1,33	1,08-1,63	0,007
Közös modell				1,32	1,07-1,64	0,01
DPSN						
Modell 1	2,50	1,00-6,28	0,05	1,54	1,26-1,88	≤0,0001
Modell 2				1,53	1,25-1,86	≤0,0001
Modell 3				1,49	1,22-1,83	≤0,0001
Közös modell				1,44	1,17-1,76	≤0,0001
Backward stepwise illesztés	2,99	1,04-8,63	0,043			

fogyasztásra, diabetes tartamra illesztve; Modell 2: Modell 1 + vérnyomáscsökkentő gyógyszer szedésére, ismert magasvérnyomás betegségre, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékekre illesztve; Modell 3: Modell 2 + vérzsír csökkentő terápiára, antianginás szerekre, antiaritmiás szerekre, thrombocyta aggregáció gátlókra, antikoaguláns terápiára, egyszerűsített Charlson komorbiditási indexre illesztve; Közös modell: Modell 3 + CAN és DSPN együttesen; Backward stepwise modell: életkorra, nemre és dohányzásra illesztve; CAN: kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, DSPN: disztális szimmetrikus polineuropathia,

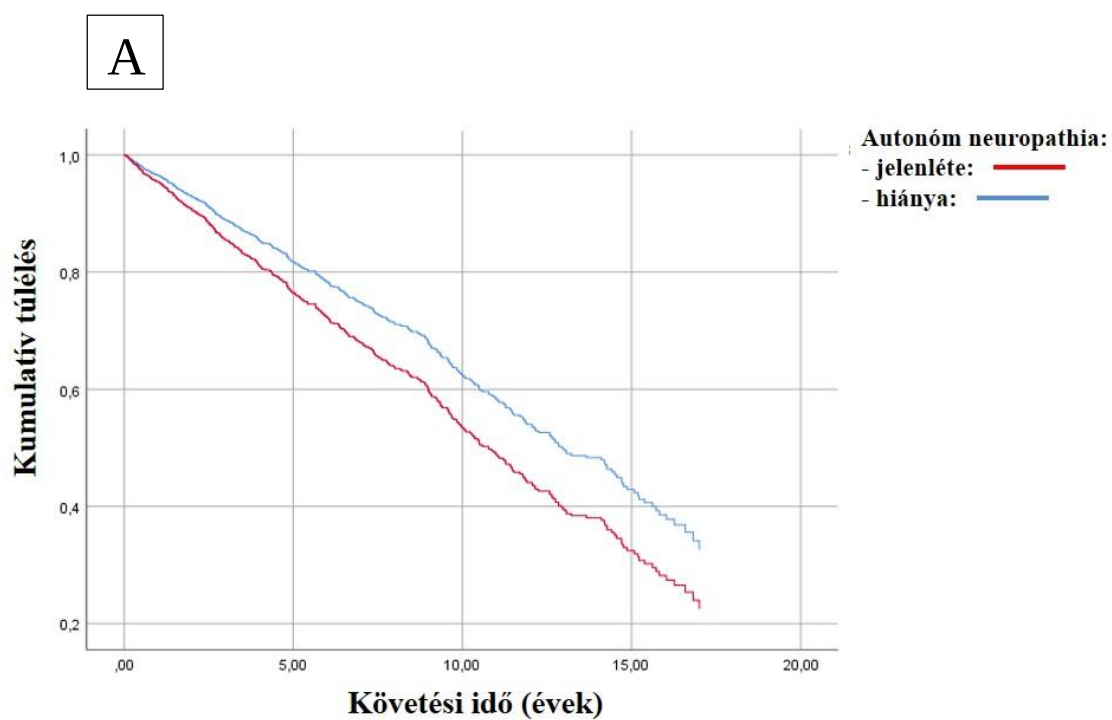


3. ábra: Kumulatív túlélés 1-es típusú cukorbetegségben a kezdeti DSPN státusz függvényében. Cox- féle arányos hazard modell életkorra, nemre és jelen dohányzásra illesztve. A görbék 45 éves életkorú, 53% férfit, 36% dohányzót tartalmazó populációra illesztettek. Piros vonal: DSPN jelenléte, kék vonal: DSPN hiánya. DSPN: disztális szimmetrikus polineuropathia

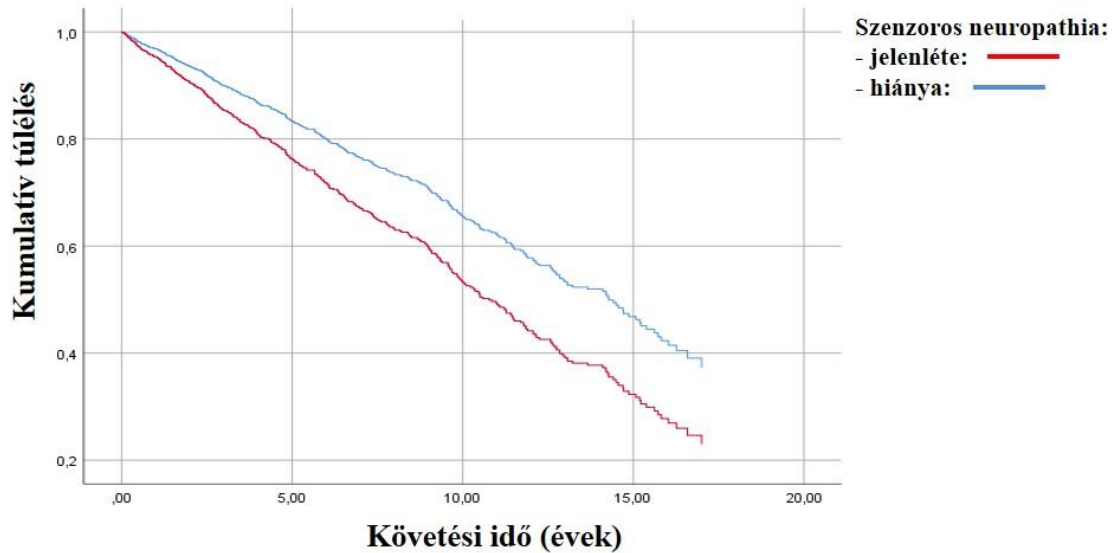
IV.1.4. Neuropathia és összmortalitás 2-es típusú cukorbeteggekben

A kiinduláskor kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő betegek mortalitása 31%-kal (95% CI: 1,07-1,61) magasabb volt a CAN-ban nem szenvedőkéhez képest (Modell 1). Ez az összefüggés robusztus volt amikor a modellt hipertóniára, vérnyomás értékekre, szedett gyógyszerekre és társbetegségekre illesztettük. Mivel a túlélők és az elhunytak között a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia hasonló gyakorisággal fordult elő, feltételezhető, hogy a CAN pozitív és negatív betegek között jelentős különbség van egy erős mortalitási prediktorban. Ez a prediktor valószínűleg az életkor lehet, hiszen a

CAN-ban szenvedő személyek a kiinduláskor 4,0 (95% CI: 2,7-5,4) évvel fiatalabbak voltak a CAN-tól mentes személyekhez képest, ami a neuropathia vizsgálatra utalás szelekciós torzítására utalhat. (3. táblázat, 4. ábra panel A)



B



4. ábra: Kumulatív túlélés CAN (A) és DSPN (B) jelenlétében és hiányában 2-es típusú diabetesben. Cox-féle arányos hazard modell életkorra, nemre, magasságra, testtömeg-indexre (BMI), dohányzásra, alkohol fogyasztásra, diabetes tartamra, magasvérnyomásra, szisztolés és diasztolés vérnyomásra, gyógyszerekre, és rizikótényezőkre illesztve. A görbéket az átlagpopuláció kovariáns értékeire illesztettük. Piros vonal: CAN/DSPN jelenléte, kék vonal: DSPN hiánya. CAN: kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, DSPN: disztális szimmetrikus polineuropathia.

A disztális szenzoros polyneuropathia és az összhálalozás közötti összefüggés még erősebb volt (HR 1,54 95% CI: 1,26-1,88, Modell 1), és robosztus volt a további igazításokat követően is. (3. táblázat, 4. ábra panel B)

Annak vizsgálatára, hogy a két neuropathia típus együttes előfordulása magyarázza-e a mortalitással talált szoros összefüggést, olyan modellt alkalmaztunk, amiben mind a két típusú idegbántalom független változóként szerepelt. Ebben a modellben mind a DSPN, mind a CAN hasonlóan szoros összefüggést mutatott a mortalitással, mint a külön modellekben, ami arra utal, hogy a DSPN és a CAN egymástól függetlenül függ össze a halálózással. **(3. táblázat)**

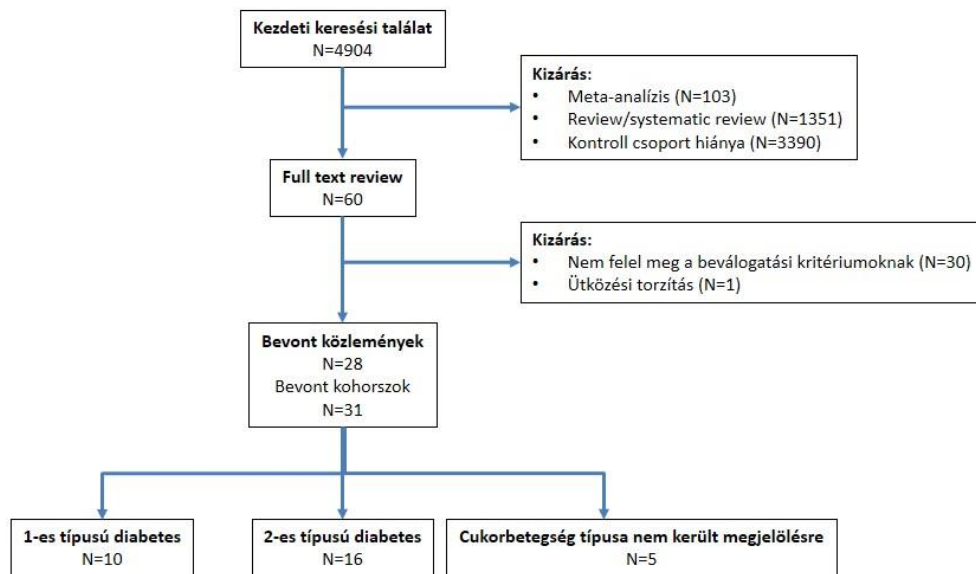
IV.1.5. Szenzitivitási analízisek

A szenzitivitási analízisek hasonló hatásnagyságokat mutattak a fő analízishez, és megerősítették a CAN és a DSPN halálózással talált összefüggését, bár a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és az összhálózás közti kapcsolat nem maradt szignifikáns, amikor a követés első 2 évének eredményeit kizártuk.

IV.2. A disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhálózás összefüggésének vizsgálata – szisztémás irodalmi áttekintés és meta-analízis

IV.2.1. A résztvevő vizsgálatok kiválasztása

A folyamatábra mutatja a vizsgálatok kiválasztásának menetét. **(5. ábra)** A MEDLINE-ban történ keresés összesen 4904 közleményt eredményezett, amiből 4844 tanulmány kizárásra került, mivel nem eredeti adatokat tartalmaztak, vagy nem volt bennük DSPN-re vagy halálózásra vonatkozó adat, vagy nem tartalmaztak szenzoros neuropathiától mentes kontroll csoportot. Így összesen 60 közleményt tekintettünk át teljes terjedelmében (ezek mindegyike angol nyelvű volt). Ezek közül további 31 publikáció került kizárásra, mivel nem feleltek meg a beválogatási kritériumoknak. Így végső soron összesen 29 közlemény alapján végeztük a meta-analízist. Ezek közül 2 publikációban külön elemezték az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség adatait (219, 220), egy közleményben pedig két populációs kohorsz eredményeit külön is publikálták (ADDITION és DD) (221), így ez a 3 publikáció összesen 6 kohorszként került a meta-analízisbe. A fő (igazítatlan) analízisből kizártunk 2 vizsgálatot (220, 222) az ütközési torzítás veszélye miatt, így végül a fő analízis 31, az illesztett számítások 17 kohorsz adatait tartalmazták (86, 87, 89, 212, 214, 219-221, 223-242).



5. ábra: Folyamatábra a közlemények beválogatásának menetéről

IV.2.2. A résztvevő vizsgálatok jellemzői

A bevont kohorszok részletes jellemzőit az **5. táblázat** tartalmazza. A 31 kohorszból 10 közlemény 1-es típusú, 16 közlemény 2-es típusú betegek adatait tartalmazta, a többi 6 közleményben nem jelölték meg a cukorbetegség típusát. (**5. táblázat**)

9 kohorsz populációs alapú volt, a kohorszok többsége azonban tercier szakellátóhelyek betegeit tartalmazta (14 esetben egy centrum, 2 esetben multicentrikus formában). 6 kohorsz randomizált kontrollált vizsgálatok adatait, vagy azok utánkövetése során nyert adatokat dolgozott fel. (**5. táblázat**)

A DSPN diagnózisát az egyes kohorszokban eltérően definiálták. Öt esetben az orvosi dokumentáció alapján állították fel a diagnózist, ami torzítást eredményezhet, hiszen a vizsgálatok nem standardizált módon történtek. Három esetben klinikai tünetek alapján történt a diagnózis, ennek módszere azonban nem volt standardizálva. 6 kohorsz esetén

standardizált neuropathia kérdőíveket, 8 esetben fizikális vizsgálatot, 7 esetben az idegi funkciók kvantitatív megítélésére alkalmas eszközös vizsgálatokat végeztek. Mindösszesen 5 tanulmány esetén kombinálták a fenti módszereket a diagnózis felállítására. A megbízhatóbbnak gondolt kvantitatív és szemi-kvantitatív módszereket 18 esetben alkalmazták. **(5. táblázat)**

Összesen több mint 150 ezer diabeteses beteg (54% férfi) adatai kerültek a fő elemzésbe. Közülük 12,3% hunyt el a medián 7,5 éves (tartomány 1,9-15 év) követési idő alatt. A disztális szimmetrikus polyneuropathia medián előfordulása 27,4% volt (tartomány 8,8-73,6%). A résztvevők medián életkor 60 év (tartomány 20,8-68 év), a medián diabetes tartam pedig 11,1 év (tartomány 0-25 év) volt a különböző kohorszokban. **(5. táblázat)**

Bár minden tanulmányban szerepeltek a halálozásra vonatkozó adatok, igazítatlan (vagy csak nemre és korra igazított) adatok csak 29 esetben álltak rendelkezésre. 17 kohorsz esetén további változókra korrigált elemzések is történtek. **(5. táblázat)**

5. táblázat: A disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálozás összefüggésének vizsgálatáról szóló szisztémás irodalmi áttekintésbe és meta-analízisbe bevont megfigyeléses vizsgálatok kiindulási jellemzői. Életkor a diagnózis felállításakor*

Sorszám	Szerző (év)	Centrumok száma	Ellátás szintje	Elrendezés	T1DM/T2DM	n	% férfi	% T1DM	Életkor	DM tartam	Követés	Neuropathia definíciója	Orvosi dokumentáció	Tünetek	Kérdőív	Fizikális vizsgálat	Eszköz	NOS
1	Bjerg L - ADDITION (2021)	Multicentrikus	Populációs alapú	ADDITION kohorsz	nem/igen	1445	58%	0%	60,9 ± 7,3	0	11,4	MNSI			igen			jó
1	Bjerg L - DD2 (2021)	Többszörös	Populáció alapú	DD2 kohorsz	nem/igen	5028	58%	0%	65,5 ± 11,1	4,5 ± 1,7	2,2	MNSI			igen			jó
2	Bjerg L (2019)	Egy centrum	Harmadlagos	Steno kohorsz	igen/nem	3828	54%	100%	45,1 ± 16,6	22,8 ± 16,6*	7,0	VPT					igen	gyenge
3	Brownrigg JRW (2014)	Többszörös	Elsődleges	UK átlagpopuláció	nem/igen	13043	52%	0%	63,8 ± 12,8	NR	2,5	Fizikális vizsgálat (10g monofilamentum)				igen		jó
4	Cusick M - T1DM (2005)	Többszörös		RCT- retinopathia (ETDRS)	igen/nem	1444	58%	100%	33,7 ± 10,3	18,2 ± 6,3	5,0	Fizikális vizsgálat (hangvilla)				igen		jó
4	Cusick M - T2DM (2005)	Többszörös		RCT- retinopathia (ETDRS)	nem/igen	2267	34%	0%	55,5 ± 8,3	13,8 ± 6,5	5,0	Fizikális vizsgálat (hangvilla)				igen		jó
5	Forsblom CM (1998)		Populáció alapú	Diabetes regiszter alapú kohorsz	nem/igen	131	51%	0%	57,6 ± 0,6	9,2 ± 0,6	9,0	Fizikális vizsgálat, NCV				igen	igen	jó
6	Foryoung (2018)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohorsz - Sub-Saharan Africa	nem/igen	628	56%	0%	56,5 ± 10,5	3,6 ± 0,36	3,1	Kórházi dokumentáció (definíció nélkül)	igen					gyenge
7	Garofolo (2019)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohort - diabeteses láb	igen/nem	774	53%	100%	40,2 ± 11,7	19,4 ± 12,2	10,8	MNSI, fizikális vizsgálat (hangvilla, monofilamentum)			igen	igen		gyenge
8	Gregory R (1994)	Egyéni	Harmadlagos	Újonnan diagnosztizált diabetes kohorsz	nem/igen	136	50%	0%	68 ± 10,5	NR	5,0	Fizikális vizsgálat (pinprick teszt)				igen		gyenge
9	Hansen (2021)	Egyéni	Harmadlagos	Prospektív kohorsz	igen/nem	946	51%	100%	48,4 ± 14,4	25 ± 4,3	6,0	VPT					igen	gyenge
10	Hicks (2021)		Populáció alapú	Prospektív kohorsz	igen/igen	1195	53%	NR	61,4 ± 0,7	11,3 ± 0,6	13,0	Fizikális vizsgálat (10 g monofilamentum)				igen		jó
11	Hsu WC (2012)		Populáció alapú	Neuropathia szűrés - kohorsz	nem/igen	326	33%	0%	63,5 ± 9,5	6,6 ± 7	5,2	NCV					igen	jó
12	Kaze (2021)	Többszörös		Prospektív kohorsz (Look AHEAD)	nem/igen	4098	38%	0%	58,3 ± 6,6	5 ± 5,2	9,5	MNSI			igen			jó
13	Kloecker (2021)	Többszörös		Prospektív kohorsz (ACCORD, ACCORDION)	nem/igen	9405	63%	0%	62,8 ± 6,7	10 ± 7,4	7,7	MNSI			igen			gyenge
14	Kristensen SL (2018)	Többszörös		RCT- szívelégtelenség	igen/igen	964	78%	NR	61,4 ± 10,4	NR	1,9	Egyszerű kérdésfeltevés	igen					jó

15	Lapin (2020)	Egyéni	Harmadlagos	Prospektív kohorsz	nem/igen	43945	48%	0%	64,6 ± 14	0	3,1	Elektromos orvosi dokumentum	igen					gyenge
16	Lester FT (1992)	Egyéni	Harmadlagos	Prospektív kohorsz	igen/nem	275	58%	100%	20,8 ± 11,3	7,1 ± 5,6	15,0	Tünetek, csökkent érzékelés		igen		igen		gyenge
17	McEwen N (2016)	Többszörös	HMO	TRIAD kohorsz	igen/igen	6992	46%	5%	61 ± 13	12 ± 10	10,0	Kórházi dokumentáció (definíció nélkül)	igen					gyenge
18	Navarro X (1996)	Egyéni	Transzplantációs centrum	Transzplantációs kohorsz	igen/nem	545	45%	100%	33,4 ± 9	19,4 ± 8,8	11,5	NCV					igen	gyenge
19	O'Brien IA (1991)	Egyéni	Harmadlagos	Kohorsz	igen/nem	506	58%	100%	45 ± 18	15 ± 10	5,0	Fizikális vizsgálat, VPT				igen	igen	jó
20	Scain SF (2018)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohorsz – diabeteses láb	nem/igen	918	47%	0%	62,4 ± 10,4	10,8 ± 8,1	12,0	Fizikális vizsgálat (10 g monofilamentum)				igen		jó
21	Seferovic JP (2018)	Többszörös		RCT -aliskiren	nem/igen	8463	68%	0%	64,5 ± 9,7	82% >5 év	2,7	MNSI			igen			elfogadható
22	Soedamah-Muthu SS (2008)	Többszörös	Harmadlagos	EURODIAB kohorsz	igen/nem	2787	51%	100%	32,3 ± 10	14,3 ± 9,1	7,8	Tünetek, fizikális vizsgálat, VPT		igen		igen	igen	gyenge
23	Suarez GA (2005)		Populáció alapú	Rochester Diabetic Neuropathy Study	igen/igen	462	49%	33%	61,2 ± 15,7	18 ± 10,1	15,0	NIS, NSC, NCV, egyéb kvantitatív érzékelési vizsgálatok			igen		igen	gyenge
24	Sudore RL (2012)		HMO	Kohorsz alacsony utánkövetéssel	nem/igen	13171	49%	0%	60 ± 9,9	9,7 ± 8,2	2,0	Tünetek , nem standardizált kérdőív)		igen				gyenge
25	Vagi OE - T1DM (2021)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohorsz	nem/igen	131	53%	100%	46 ± 12	13 ± 10	9,0	CPT					igen	jó
25	Vagi OE - T2DM (2021)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohorsz	nem/igen	1011	44%	0%	64 ± 10	7 ± 8	8,0	CPT					igen	jó
26	Weis U (2001)	Egyéni	Harmadlagos	Retrospektív kohorsz	igen/nem	147	56%	100%	32,3 ± 11,9	16,8 ± 9,2	14,0	Fizikális vizsgálat					igen	gyenge
27	Yokomichi (2021)	Többszörös	Harmadlagos	Japán kórházi adatok - kohorsz	nem/igen	30834	64%	0%	64,4 ± 11,1	8,4 ± 8,3	7,5	Kórházi dokumentáció (definíció nélkül)	igen					jó
28	Ziegler D (2015)	Single	Harmadlagos	Fekvőbeteg kohorsz	igen/igen	89	54%	32%	54 ± 14	11,5 ± 9,7	5,8	Tünetek, NSS, NIS, fizikális vizsgálat, NCV, VPT, TDT		igen	igen	igen	igen	gyenge

Életkor, diabetes mellitus (DM) tartam, követési idő években.

Átlag±SD

Kérdőívek: *MNSI*: Michigan Neuropathy Screening Instrument; *NIS*: Neuropathy Impairment Score; *NSC*: Neuropathy Symptoms and Change Score; *NSS*: Neuropathy Symptom Score

Eszközös vizsgálatok: *NCV*: Nerve Conduction Velocity; *TDT*: Thermal Discrimination Threshold; *VPT*: Vibration Perception Threshold; *CPT*: Current Perception Threshold.

Rövidítések: *ACCORD*: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial; *ACCORDION*: ACCORD Follow-On study; *ADDITION*: Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care; *CPT*: Current Perception Threshold. *DD2*: Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes; *DM*: diabetes mellitus; *ETDRS*: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; *HMO*: Health Maintenance Organization; *Look AHEAD*: Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study; *MNSI*: Michigan Neuropathy Screening Instrument; *NCV*: Nerve Conduction Velocity; *NIS*: Neuropathy Impairment Score; *NOS*: Newcastle-Ottawa Scale; *NSC*: Neuropathy Symptoms and Change Score; *NSS*: Neuropathy Symptom Score; *T1DM*: 1-es típusú diabetes; *T2DM*: 2-es típusú diabetes; *TDT*: Thermal Discrimination Threshold; *TRIAD*: Translating Research Into Action for Diabetes study; *VPT*: Vibration Perception Threshold;

A NOS klasszifikáció szerint a beválogatott közleményekből 18 jó, 1 közlemény elfogadható, 9 tanulmány pedig gyenge értékelést kapott. (6. táblázat)

6.táblázat: A meta-analízisben szereplő megfigyeléses vizsgálatok értékelése a Newcastle-Ottawa minőségi skála (NOS) alapján .

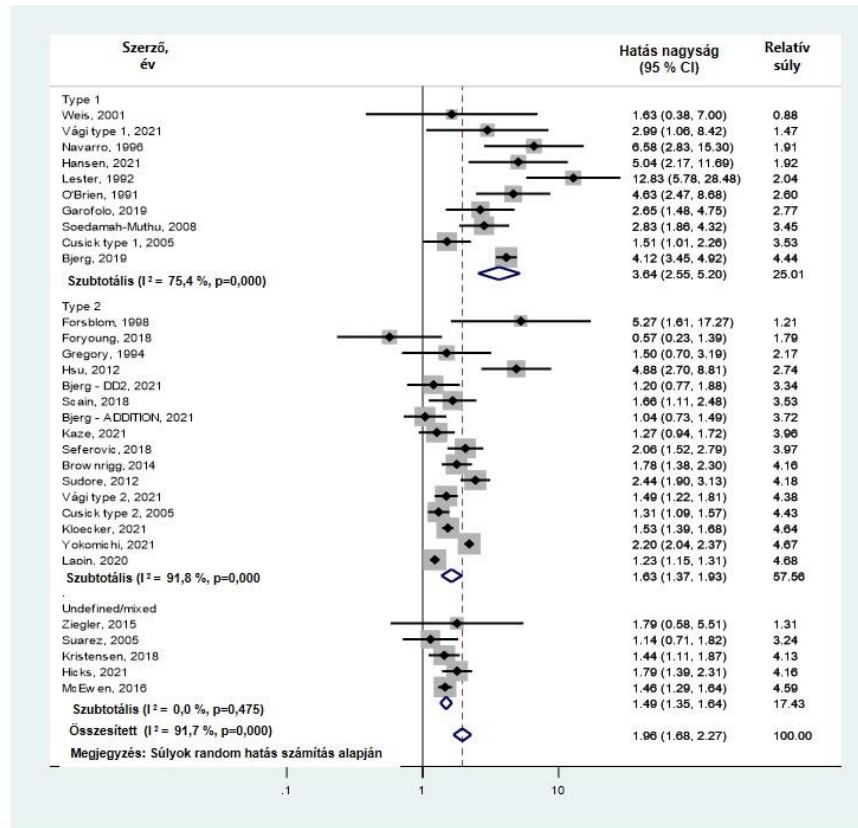
Szerző, év	Kiválasztás	Összehasonlíthatóság	Expozíció/eredmény	Összesen
Forsblom, 1998	4	2	3	9
Hicks, 2021	4	2	3	9
Hsu, 2012	4	2	3	9
Scain, 2018	4	2	3	9
Vági, 2021	4	2	3	9
Brownrigg, 2014	4	2	2	8
Cusick, 2005	4	2	2	8
Kaze, 2021	3	2	3	8
O'Brien, 1991	4	2	2	8
Soedamah-Muthu, 2008	4	2	2	8
Yokomichi, 2021	3	2	3	8
Bjerg, 2019	4	0	3	7
Bjerg, 2021	3	2	2	7
Hansen, 2021	4	0	3	7
Kristensen, 2018	3	2	2	7
McEwen, 2016	4	0	3	7
Suarez, 2005	4	0	3	7
Ziegler, 2015	4	0	3	7
Seferovic, 2018	2	2	3	7

Gregory, 1994	3	0	3	6
Kloecker, 2021	3	0	3	6
Lapin, 2020	3	0	3	6
Garofolo, 2019	2	0	3	5
Lester, 1992	3	0	2	5
Navarro, 1996	2	0	3	5
Weis, 2001	2	0	3	5
Sudore, 2012	1	0	2	3
Foryoung, 2018	0	0	2	2

Küszöbértékek a Newcastle-Ottawa Skála AHRQ-szabványra való konvertálásához (jó, elfogadható, gyenge): Jó minőség: 3 vagy 4 pont a kiválasztási tartományban ÉS 1 vagy 2 pont az összehasonlíthatósági tartományban ÉS 2 vagy 3 pont az eredmény/expozíció tartományban. Elfogadható minőség: 2 pont a kiválasztási tartományban ÉS 1 vagy 2 pont az összehasonlíthatósági tartományban ÉS 2 vagy 3 pont az eredmény/expozíciós tartományban. Gyenge minőség: 0 vagy 1 pont a kiválasztási tartományban VAGY 0 pont az összehasonlíthatósági tartományban VAGY 0 vagy 1 pont az eredmény/expozíciós tartományban .

IV.2.3. Disztális szimmetrikus polyneuropathia és összhalálozás

Az összevont elsődleges analízisben (nem igazított/minimálisan igazított) a DSPN jelenlétében közel kétszeres volt a halálozás (összesített HR 1,96, 95% CI 1,68-2,27). Bár az egyes vizsgálatokban észlelt HR-k egy kivételével mind 1-nél nagyobbak voltak, az egyes tanulmányok közti heterogenitás igen kifejezett volt ($I^2 = 91,7\%$, $p < 0,001$). (6. ábra)



6. ábra: Fasor ábra: a DSPN és az összhalálozás közötti összefüggés a cukorbetegség típusa szerint csoportosítva. A hibasávok 95%-os konfidencia tartományt jelölnek. Rövidítések: ADDITION: Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care; CI: konfidencia tartomány; DD2: Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes.

Hipotézisünknek megfelelően megvizsgáltuk a különböző diabetes típusokban is a szenzoros neuropathia és a mortalitás kapcsolatát. 1-es típusú cukorbetegekben a halálozás 3,64-szeres (95% CI, 2,55-5,20) volt a DSPN pozitív populációban a DSPN negatívokhoz képest. Megjegyzendő, az I^2 értéke (75,4%, $p<0,0001$) kisebb volt, mint az összevont analízis során, azonban a közlemények közti heterogenitás továbbra is jelentős maradt. (7. ábra A panel)

2-es típusú diabetesben a disztális szimmetrikus polyneuropathia és a halálozás közti összefüggés kevésbé volt szoros (összesített HR 1,63, 95% CI 1,37-1,93), de még ebben a populációban is klinikailag jelentős prediktor a DSPN. A heterogenitás ebben az esetben kifejezetten magas maradt (I^2 91,8%, $p<0,0001$), ami részben azzal függ össze, hogy

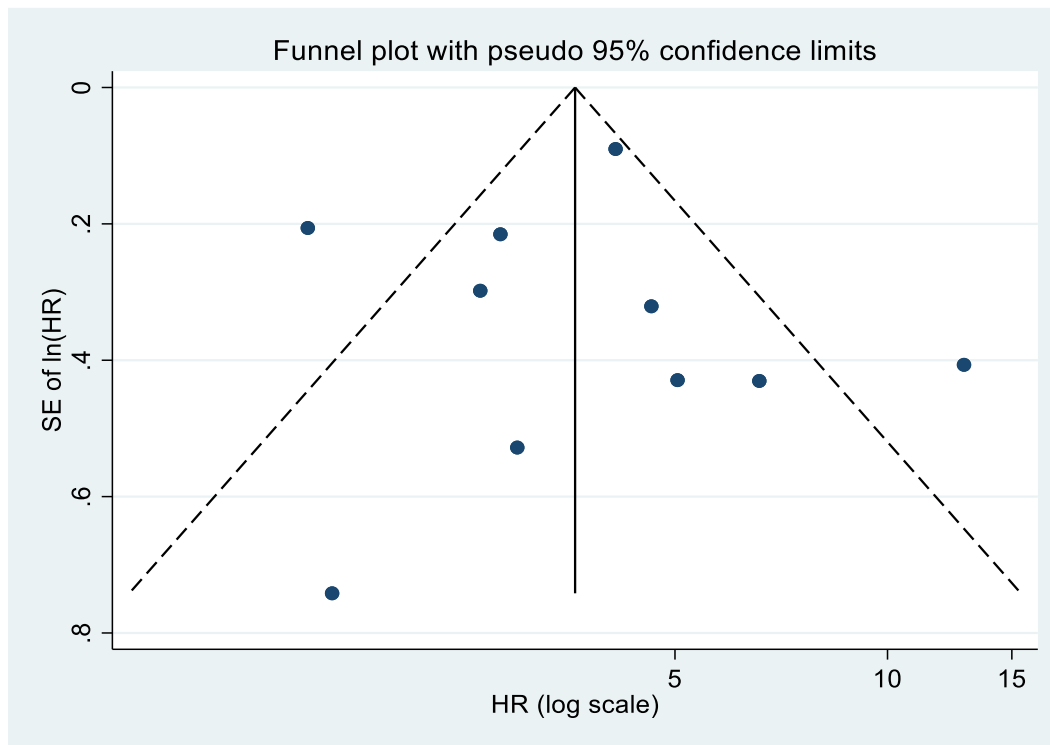
Foryoung és mtsai tanulmányában a DSPN csökkent mortalitással társult (224). **(7. ábra B panel)**

Azokban a kohorszokban, ahol a cukorbetegség típusa nem volt megjelölve, a szenzoros neuropathia és a halálozás közti összefüggés mértéke hasonló volt ahhoz, amit 2-es típusban észleltünk (összesített HR 1,49, 95% CI 1,35-1,64). Ebben az elemzésben a heterogenitás alacsony volt (I^2 0%, $p=0,48$), ami arra utalhat, hogy a bevont vizsgálatok háttérpopulációja hasonló volt (leginkább ambuláns 2-es típusú cukorbeteg). **(7. ábra C panel)**

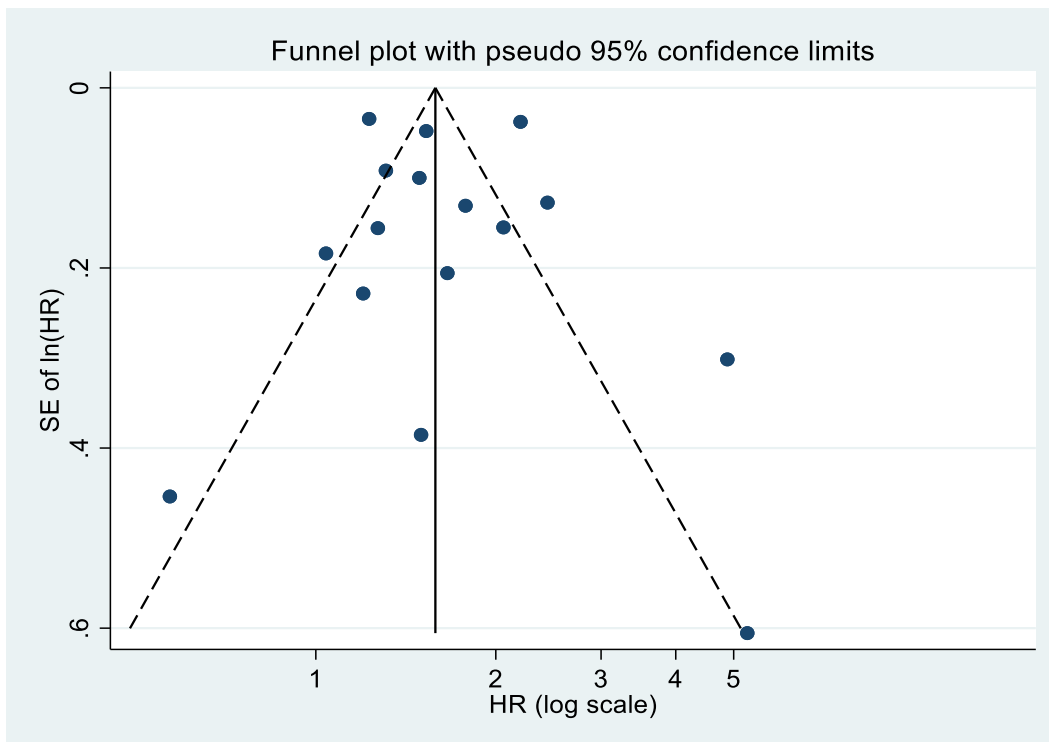
Amikor meta-regresszióval formálisan is vizsgáltuk, hogy az összefüggés mértéke eltér-e 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben, azt találtuk, hogy 1-es típusú cukorbetegségben a szenzoros neuropathiával összefüggő relatív kockázat kb. kétszeres 2-es típusú cukorbetegséghez viszonyítva (HR 2,22, 95% CI 1,43-3,45, $p=0,001$).

A továbbiakban megvizsgáltuk a publikációs torzítás esetleges befolyásoló szerepét is. Tekintettel arra, hogy az összefüggés mértéke a diabetes különböző típusaiban jelentősen eltért, a tölcsér diagrammokat külön készítettük el 1-es és 2-es (valamint a nem meghatározott) típusú diabetesre. A tölcsér diagrammok megerősítették a beteségtípusok közti különbséget, de nem szóltak jelentős publikációs torzítás mellett. Az Egger tesztek eredményei sem voltak szignifikánsak (minden $p > 0,8$), ami szintén alátámasztja a publikációs torzítás hiányát. **(7. ábra C panel)**

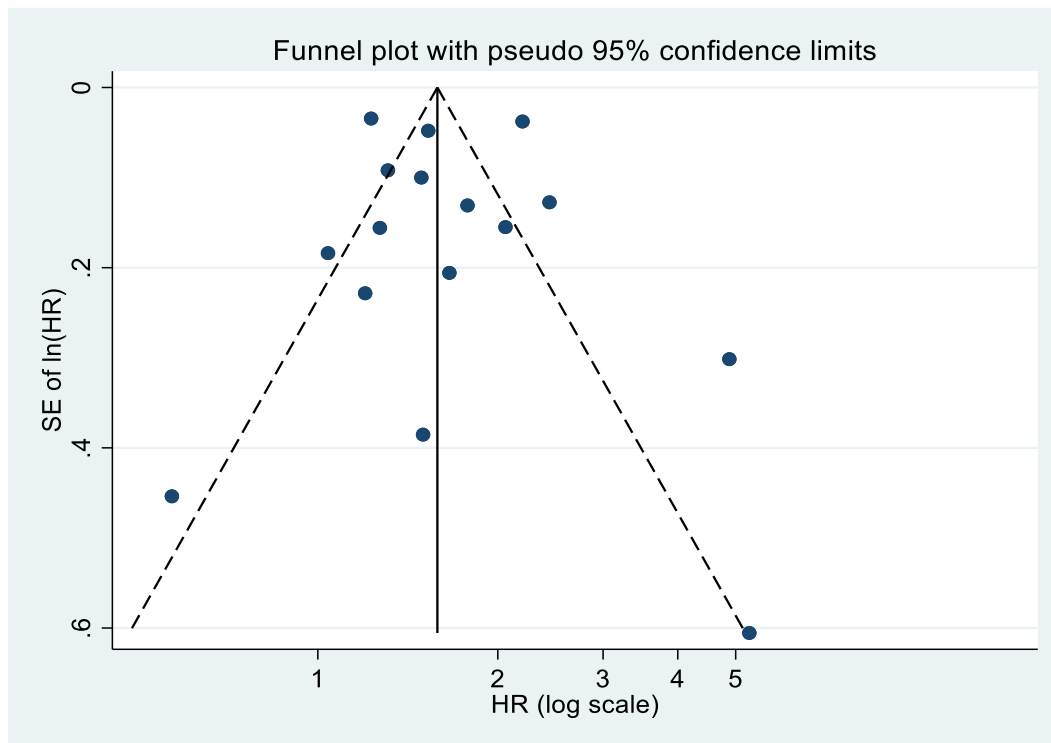
A



B



C



7.ábra: A standard hiba és a log-hazard ratio (HR) tölcsér diagramja a DSPN és az összhalálozás közötti összefüggés vizsgálatára 1-es típusú (A), 2-es típusú (B) és vegyes/ nem megjelölt típusú cukorbetegség (C) esetén.

Az Egger-tesztekhez tartozó p értékek: 1-es típusú cukorbetegség $p=0,943$, 2-es típusú cukorbetegség $p=0,801$, vegyes/nem megjelölt típusú cukorbetegség $p=0,95$.

Rövidítések: DSPN: disztális szimmetrikus polyneuropathia; HR: hazard ratio

Vizsgáltuk még az egyes vizsgálatok hatását meta-analízis hatás tesztek elvégzésével külön 1-es és 2-es típusú diabetesben. Ezek az elemzések a teljes analízissel átfedő konfidencia intervallumok mutattak, ami ellene szól annak, hogy a megfigyelt eredmények 1-1 nagyobb hatású vizsgálat következményei lennének.

IV.2.4. Szenzitívítási analízisek

Az előre tervezett szenzitívítási analízisekben a résztvevő kohorszok kiválasztását a igazítás mértéke, a vizsgálati elrendezés formája, a DSPN diagnózisára használt módszer típusa és az adott vizsgálatok minőségi értékelése alapján korlátoztuk.

Elsőként két analízist végeztünk 29, rizikófaktorokra nem korrigált, és 17 rizikófaktorokra korrigált tanulmány bevonásával. A rizikófaktorokra illesztett HR-k kisebbek voltak, mint a nem illesztett HR-k (egyesített HR 2,0 vs 1,6), ami arra enged következtetni, hogy a DPSN-ben talált emelkedett mortalitás egy részét egyéb rizikófaktorok (pl. hipertónia, korábbi vaszkuláris események) is magyarázzák. Ugyanakkor az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség közti különbség megmaradt mindkét elemzésben. (7 .táblázat)

7.táblázat: A DSPN és az összhálalozás összefüggése a szenzitivitási elemzésekben.

Bevont vizsgálatok típusa	Összes vizsgálat			1-es típusú diabetes			2-es típusú diabetes			p
	n	HR (95% CI)	I ²	n	HR (95% CI)	I ²	n	HR (95% CI)	I ²	
Nem igazított analízis	29	2 (1,7-2,35)	92,5%	9	3,95 (2,73-5,73)	77,6%	15	1,64 (1,37-2,35)	92,2%	0,001
Igazított analízis	17	1,6 (1,37-1,87)	78,8%	4	2,36 (1,52-3,66)	73,5%	11	1,46 (1,25-1,7)	67,3%	0,026
Populációs alapú vizsgálatok	8	1,83 (1,36-2,47)	80,3%	0	NA	NA	6	2,03 (1,35-3,05)	84,1%	NA
Kvantitatív és szemikvantitatív tesztek	18	2,36 (1,82-3,06)	87,7%	8	3,31 (2,35-4,65)	72,5%	7	1,82 (1,41-2,37)	74,2%	0,046
Jó NOS pontszám	16	1,8 (1,51-2,14)	83,3%	4	2,65 (1,59-4,42)	70,0%	10	1,67 (1,33-2,1)	87,5%	0,164
Diabetes tartamról elérhető adat	22	2,23 (1,72-2,86)	NA	9	3,39 (1,93-5,93)	NA	13	1,65 (1,16-2,32)	NA	0,077

A P-értékek az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségekre vonatkozó esélyhányadosok különbségét jelentik (meta-regresszió alapján).

Rövidítések: CI: konfidencia tartomány; HR: hazard ratio; NOS: Newcastle-Ottawa Scale.

A populáció-alapú vizsgálatok között csak 1-es típusú diabeteseket vizsgáló közlemény nem volt. Ezeknek a tanulmányoknak az esetében is igazolódott, hogy a DSPN fennállása esetén kétszeres a mortalitás cukorbetegekben. (7 .**táblázat**)

Külön elemezve a kvantitatív vagy szemi-quantitatív vizsgálómódszereket alkalmazó kohorszokat, a korábban talált összefüggés a DSPN és a mortalitás között megmaradt, a becsült hatásnagyság hasonló volt a korábbi eredményekhez, ráadásul a heterogenitás is 75% alá csökkent mindkét diabetes típus esetén. Ez azt sugallja, hogy a mortalitás becsült mértékének heterogenitását növeli az eltérő DSPN vizsgálati módszerek alkalmazása. Bár a DSPN és a mortalitás közti összefüggés szorossága közti különbség 1-es és a 2-es típusú cukorbetegségben kisebb volt ebben az elemzésben, statisztikailag továbbra is szignifikáns marad, ami arra enged következtetni, hogy a DSPN és halálozás közti összefüggés 1-es típusú diabetes esetében valóban szorosabb. (7 .**táblázat**)

A NOS skálán jó értékelést elért közleményeket külön vizsgálva a fő analízisünkhöz hasonló eredményeket kaptunk, ami megerősíti következtetéseinket. Bár a pontbecslések hasonló különbséget mutattak az 1-es és 2-es típusú betegek között, mint a főanalízis, a diabetes két típusa közti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ebben az elemzésben. Ez valószínűleg összefügg a beválogatott tanulmányok alacsony száma miatt limitált statisztikai erővel. (7 .**táblázat**)

Végül a meta-regresszió, amiben a diabetes tartama is szerepelt kovariánsként, szintén megerősítette, hogy az összefüggés szorosabb 1-es típusú mint 2-es típusú diabetesben, bár a széles konfidencia intervallumok miatt a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, disztális szenzoros polyneuropathia és összhalálozás – retrospektív kohorsz vizsgálat

V.1.1. Eredmények összefoglalása

Egy másodlagos ellátóközpontban végzett, igen jó utánkövetési aránnyal rendelkező retrospektív kohorsz vizsgálatban jelentősen emelkedett mortalitást találtunk DSPN fennállása esetén 8-9 éves követés alatt a kontroll csoporthoz viszonyítva mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegség között. Habár a konfidencia intervallumok 1-es típusú diabetesben szélesek voltak, megjegyzendő, hogy a pontbecslés alapján jóval erősebb összefüggés feltételezhető 1-es (2,51-2,99 között), mint 2-es (1,54-1,44 között) típusú cukorbetegség esetén.

Ezzel szemben a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte 1-es típusú cukorbetegségben nem mutatott összefüggést a halálozással, 2-es típusú diabetesben pedig 30 %-os mortalitás növekedéssel társult. Fontos megjegyezni, hogy az 1-es típusú diabetesben észlelt széles konfidencia intervallumok alapján nem zárható ki a 2-es típusú diabetes esetén megfigyelt hatásnagyság jelenléte.

Az egyéb, lehetséges rizikófaktorokra illesztett, valamint a CAN-t és DSPN-t együttesen tartalmazó modell alapján a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a disztális szimmetrikus polyneuropathia a halálozás egymástól független prediktorának bizonyult.

V.1.2. Eredményeink irodalmi kontextusban

V.1.2.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

Egy korábbi meta-analízis a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a halálozás szoros összefüggését igazolta mindkét típusú cukorbetegség esetén (183).

Az 1-es típusú cukorbetegség vonatkozásában talált eredményeink és korábbi kutatások eredményeinek összehasonlítása azonban nehézségekbe ütközik, tekintettel a korábbi és saját tanulmányunk módszertani korlátaira. Először, vizsgálatunkban nem volt elegendő statisztikai erő ahhoz, hogy gyenge vagy közepesen erős hatásokat kimutassunk 1-es típusú cukorbetegségben, így statisztikailag negatív eredményünk összeegyeztethető akár

a mortalitás megkétszereződésével is CAN fennállása esetén (ami hasonló a korábbi tanulmányok eredményekhez) (212, 234, 243-246). Másodszor, az autonóm neuropathia diagnózisának heterogenitása az egyes kohorszokban jelentősen befolyásolhatja az eredményeket. Jól ismert a kóros autonóm teszteredmények száma és a mortalitás közötti dózis-hatás összefüggés (183, 234). Harmadszor, az irodalmi kohorszok többsége (akárcsak a miénk) másodlagos és harmadlagos ellátó központokból származik, ami felveti szelekciós torzítás lehetőségét. Végezetül, mivel a mortalitás legfontosabb prediktorai egyenlőtlenül oszlanak meg a CAN-ban szenvedő, és az attól mentes résztvevők között, csak olyan tanulmányokat lehet hitelesen összehasonlítani, amelyek esetén az eredményeket több változóra is illesztették. A többszörösen illesztett tanulmányok pontbecslései ennek megfelelően sokkal egységesebbek, 1,4-2,9 közöttiek (212, 243, 245, 246). Ráadásul, az említett tanulmányok közül kettő esetében az összefüggés az korrekciókat követően elvesztette statisztikai szignifikanciáját (243, 246).

2-es típusú cukorbetegség esetén sem könnyű a korábbi irodalmi adatok és az általunk a CAN-mortalitás összefüggésről kapott eredmények összehasonlítása (183). Korábbi tanulmányok egy vagy két Ewing-tesztet használtak az autonóm neuropathia meghatározására (247, 248), míg az újabb kutatások során gyakran a szívfrekvencia variabilitás és a QT-intervallum változások mérésének olyan módszerei alkalmazzák, amelyek közvetlenül nem hasonlíthatóak össze eredményeinkkel (125, 182, 213). Ezek a tanulmányok összeségében magas relatív kockázatot és esélyhányadosokat (2-4-szeres) mutattak a nem illesztett elemzésekben (125, 182, 213, 247-249), azonban ezek jelentősen csökkentek (1,1-1,55-szörös) a halálozás kockázati tényezőire igazított modellekben (125, 182, 213, 247-249). Ez utóbbi eredmények hasonlóak az általunk kapott 1,3-as relatív házárdhoz. Saját és az irodalmi eredmények összességében arra utalnak, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és az összhalálozás között közepesen erős összefüggés van a hagyományos mortalitási tényezők figyelembe vételét követően.

V.1.2.2. Disztális szimmetrikus polyneuropathia

A diabeteszes talpi fekélyek és a halálozás közti szoros összefüggés mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegség esetében jól ismert: fekélyek fennállása esetén a mortalitás közel kétszeres (79, 80). Többszörösen illesztett modellünk eredménye szerint 1-es típusú

cukorbetegségben a disztális szimmetrikus polyneuropathia fennállása a halálozást 2-3-szorosára növeli. Ezek az eredmények alátámasztják és kiegészítik a korábbi kohorszok publikált eredményeit (87, 212). Míg a korábbi tanulmányokban többnyire a vibrációérzet csökkenése és reflexkiesés alapján diagnosztizálták a szenzoros neuropathiát, esetünkben az áramérzetküszöb-érték meghatározást alkalmaztuk diagnosztikus módszerként.

A legtöbb tanulmányban a mi eredményeinkhez hasonló pontbecslések szerepelnek a DSPN és a mortalitás kapcsolatának leírására 2-es típusú cukorbetegségben: nem illesztett modellekben 1,3-2,5 közötti, többszörösen illesztett modellek esetén 1,2-1,6 közötti relatív kockázatok, függetlenül a használt diagnosztikus módszerektől (214, 233, 236, 237, 239). Eredményeink megerősítik az irodalomban fellelhető adatokat és arra utalnak, hogy a DSPN jelentlétében 2-es típusú cukorbetegben 30-50%-kal magasabb a mortalitás a DSPN-túl mentes személyekhez képest, mely növekedést a hagyományos rizikótényezők nem magyaráznak.

A diabetes különböző mikrovaszkuláris szövődményeinek prediktorai hasonlóak, ráadásul a szövődmények gyakran egymással párhuzamosan, egyszerre vannak jelen (250). Ez felveti, hogy a DSPN és a CAN mortalitással talált összefüggései nem függetlenek egymástól. Legjobb tudásunk szerint, a miénk az első vizsgálat, ami azt igazolja, hogy a szenzoros és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia összefüggése a mortalitással nemcsak a hagyományos rizikó tényezőktől, hanem egymástól is független.

Megfigyelésünk szerint a DSPN és a halálozás közötti kapcsolat 1-es típusú cukorbetegség esetén sokkal erősebb, ami összhangban van az irodalmi adatokkal. Valószínűsíthető, hogy ennek hátterében nem az 1-es és a 2-es típusú diabetesben megfigyelt DSPN formák különböző patofiziológiái, hanem a két betegcsoport közötti jelentős korkülönbség áll. A fiatalabb populáció általában jobb egészségi állapota következtében egy jelentős kockázati tényező, mint a DSPN megjelenése markánsabban növelheti a mortalitást (251, 252).

V.1.3. Erősségek, gyengeségek

Populációs alapú vizsgálatunk minden bizonnyal jól reprezentálja a másodlagos ellátóközpontokban gondozott betegek populációját. A hosszú követési idő és a nagy elemszám elegendő statisztikai erőt biztosít a diabeteszes neuropathia és a halálozás közti

gyenge vagy közepesen erős összefüggések vizsgálatához is. Vizsgálatunk egyik erőssége, hogy a neuropathiák diagnózisára „gold standard” módszereket és eszközöket használtunk. A legfontosabb mortalitást fokozó rizikófaktorokat rögzítettük a vizsgálat kezdetén, ami lehetőséget biztosított arra, hogy a diabeteszes neuropathia szerepét a meglévő kockázati tényezők hatására korrigálva vizsgáljuk. A NEAK adatbázisból nyert adatok lehetővé tették a mortalitás szinte 100%-os követését. A tény, hogy az összes vizsgálatot ugyanazzal az eszközzel és módszerrel végeztük 1-es és 2-es típusú cukorbetegségeken, lehetővé teszi a kockázatok összehasonlítását a különböző típusú cukorbetegségek között. Tanulmányunk validitását növeli, hogy eredményeink a rizikófaktorok figyelembevételével végzett illesztett modellekben, valamint a szenzitivitási analízisek során is hasonlóak voltak.

Meg kell említeni azonban a kutatás korlátait is. A nagy esetszám ellenére 1-es típusú cukorbetegség esetén a statisztikai erő korlátozott. Az 1-es és a 2-es típusú cukorbeteggek kockázati-profilja eltérő volt, így nem tudtuk mindkét betegségtípust ugyanabba a modellbe bevonni, ami korlátozza az eredmények betegségtípusonkénti összehasonlítását és értelmezését. Laborunkba beutalás alapján történik a betegvizsgálat, így bizonyos fokú, a beteg beválasztásból adódó torzítás nem zárható ki. Ezt tükrözi az is, hogy a nem illesztett modellben a CAN előfordulása nem különbözött a túlélő és az elhunyt személyek között. Ennek ellenére úgy gondoljuk, hogy a korrigált modellek a valós különbséget tükrözik. Az általunk végzett szenzoros vizsgálatok előnye, hogy nem-invazívak, és valószínűleg a szubklinikus eseteket is kiszűrjük, eredményeik nem teljesen felelnek meg az elektrofiziológiai méréseknek, ráadásul nem álltak rendelkezésünkre adatok a neuropathia tüneteivel és fizikális jeleivel kapcsolatban sem (204, 205). Megjegyzendő azonban, hogy amennyiben a mérések pontatlansága nem függ direkt módon össze a halálozással, a mérés pontatlansága az összefüggések mértékét csak gyengítené, a nulla felé torzítaná. Megemlítendő továbbá, hogy a legtöbb nagy esetszámú vizsgálat, ami a DSPN és a halálozás közötti összefüggést vizsgálta, nem használt teljeskörű diagnosztikát a szenzoros neuropathia igazolására (87, 223). Adatbázisunkból hiányoznak a mortalitás bizonyos fontos rizikótényezőire vonatkozó adatok, mint pl. laboratóriumi (vérzsír szintek, glikémiás értékek), valamint a szocio-ekonomikus státuszra vonatkozó adatok, amelyek hiányában reziduális torzítás hatása nem zárható ki. Eredményeink csak hipotézist generáló jellegűek, mivel nem állnak rendelkezésünkre

adatok az oki halálózásról. Feltételezhető, hogy a pontbecslések még magasabbak lehetnek olyan halálokok esetén, amelyek a neuropathia direkt következményei, mint a kardiovaszkuláris megbetegedések, valamint a sérülések.

V.2. Meta-analízis – megbeszélés

V.2.1. Eredmények összefoglalása

Az összesen 31 kohorsz, több mint 150 ezer cukorbeteg adatát feldolgozó meta-analízis eredménye szerint a disztális szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő cukorbetegek összhalálózása közel kétszerese a DSPN-ben nem szenvedő betegekéhez képest (HR 1,96, 95% CI 1,68-2,27). Az összefüggés kissé gyengült, de statisztikailag és klinikailag továbbra is szignifikáns maradt azon tanulmányok esetén, amelyek több kardiovaszkuláris és mortalitási rizikófaktort is figyelembe vettek. A tapasztalt összefüggés több mint kétszer szorosabb volt 1-es típusú diabetesben a 2-es típushoz képest (HR 2,22, 95%CI 1,43-3,45), valószínűleg az 1-es típusú betegek nem neuropathiás személyek igen alacsony halálózása következtében. A kutatások eltérő módszertanából, felépítéséből, a különböző DSPN diagnosztizálási módszerekből származó esetleges torzító hatást szenzitivitási analízisek elvégzésével elemeztük, melyek megerősítették a fővizsgálat eredményeit. Sem jelentős publikációs torzítást, sem az eredményeket jelentősen befolyásoló vizsgálatot nem találtunk.

V.2.2. Eredményeink irodalmi kontextusban

V.2.2.1. Fokozott mortalitás DSPN-ben

A meta-analízis fő eredménye, hogy DSPN jelenlétében emelkedett az összmortalitás cukorbetegekben, nem meglepő, hiszen a bevonásra került kohorszok több mint kétharmadának (22/31) esetében a mortalitási kockázata szignifikánsabb magasabb volt DSPN-ben, további 8 kohorsz esetében a pontbecslés egynél nagyobb értéket adott. Azt azonban meg kell jegyezni, hogy mindössze 4 kohorsz esetén volt a kutatás célja a DSPN és az összhalálózás közötti kapcsolat vizsgálata (220, 223, 228). Ezek közül két kohorsz esetében hasonló mértékű volt a halálózási rizikó a meta-analízis eredményéhez (220, 223), a másik két esetben azonban lényegesen magasabb kockázatot mutattak ki (bár az egyik kohorsz esetében csak 1-es típusú cukorbetegeket vizsgáltak) (220, 228).

A további, illesztett modellek eredményeit közlő kohorszok döntő többségének célja a mikrovaszkuláris szövődmények (vagy rizikófaktorok) és a kardiovaszkuláris halálozás kapcsolatának vizsgálata volt. Néhány közleményben csak nem korrigált adatokat találtunk, aminek oka, hogy ezekben a vizsgálatokban más volt a kérdésfelvetés, de a neuropathiára és a mortalitásra vonatkozó adatok kinyerhetők voltak.

V.2.2.2. Egyéb mortalitási rizikófaktorok szerepe

A megfigyelés, hogy a Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Studyban (45) a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a halálozás közti kapcsolat erőssége a hipertónia és nephropathia hatását is figyelembe véve jelentősen csökkent, sőt elvesztette statisztikai szignifikanciáját arra utal, hogy a CAN és a halálozás kapcsolatának vizsgálatakor mennyire fontos az egyéb mortalitási rizikótényezők figyelembevétele.

Az előbbi okfejtésnek megfelelően előre tervezetten végeztünk egy szenzitivitási analízist, amibe olyan kohorszokat vontunk be, amik a szenzoros neuropathia és a halálozás kapcsolatát az életkoron és a nemen kívüli mortalitási rizikófaktorokra is igazították. Ezek a rizikófaktorok (glikémiás kontroll, hyperlipidémia, magasvérnyomás, hasi elhízás, dohányzás, alkohol fogyasztás, a cukorbetegség mikro-és makrovaszkuláris szövődményei) ráadásul nem csak a halálozással, hanem a szenzoros neuropathiával is szorosan összefüggenek (26, 191, 253).

Összesen a bevont kohorszok 55%-a (17/31) közölt illesztett becsléseket, amik megerősítették hipotézisünket, miszerint a szenzoros neuropathia és a halálozás közti összefüggés az egyéb rizikófaktorok hatásának kizárását követően gyengül. Megjegyzendő azonban, hogy a hatás továbbra is klinikailag jelentős maradt (HR 1,6, 95% CI 1,37-1,87).

V.2.2.3. Különbségek 1-es és 2-es típusú diabetes között

Bár 7 tanulmány esetében 1-es és 2-es típusú cukorbeteg is bevonásra kerültek, ezekből összesen kettő (17,37) esetében voltak elérhetőek külön becslések az 1-es és a 2-es típusú diabetesesekre vonatkozóan, ráadásul ezek is ellentmondóak voltak. Cuiscik és munkatársai a két különböző típus esetén hasonló mortalitási kockázatról számoltak be,

míg az általunk végzett, fentebb részletesen ismertetett retrospektív vizsgálatban 1-es típusú cukorbetegségekben magasabb a relatív halálozás. Meta-analízisünk alátámasztja feltételezésünket, miszerint 1-es típusú cukorbetegség esetén szenzoros neuropathia fennállásakor a relatív halálozás jelentősebben emelkedett, mint 2-es típusú diabetes esetén: az összefüggés több mint kétszer erősebb 1-es típusú cukorbetegségben, mint 2-es típusban (HR 2,22, 95% CI 1,43-3,45). Ezt a megfigyelésünket indirekt módon egy korábbi meta-analízis is alátámasztja (190), ami hasonló eredményt talált a CAN és az összmortalitás összefüggését vizsgálva.

A két betegcsoport közti különbség az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség jelentős korkülönbségből adódhat. A szenzoros neuropathiával nem érintett fiatal 1-es típusú cukorbetegség valószínűleg a diabetes egyéb szövődményeitől is mentesek (hiszen ezek gyakran együtt fordulnak elő), általában jó az egészségi állapotuk, míg azok, akiknél már kialakult a DSPN, más komplikációkkal is küzdenek. Ennek következtében halálozási rizikójuk jelentősen emelkedett. Ezzel szemben a 2-es típusú cukorbetegség idősebb, egyéb szív- és érrendszeri kockázati tényezőkkel (elhízás, magasvérnyomás, hyperlipidémia) és betegségekkel is együtt élő populációt érint, és a szenzoros neuropathiától függetlenül is magas a halálozásuk, aminek következtében a DSPN-nel összefüggő relatív mortalitás növekedés kisebb. Fontos azonban szem előtt tartani a tényt, hogy 2-es típusú diabetesben az abszolút halálozás lényegesen magasabb mint 1-es típusban (87, 254). Az is elképzelhető, hogy a disztális szimmetrikus polyneuropathia etológiája eltérő 1-es és 2-es típusú diabetes esetén: 1-es típusban a hiperglikémiának a fő tényező, míg 2-es típusban az etiológia multifaktoriális (223). További magyarázatként szolgálhat, hogy 1-es típusú diabetesben gyakoribb a súlyos, hosszabb ideig fennálló, rossz szénhidrát anyagcserével jellemezhető betegség. Az általunk végzett szenzitivitási analízis, amiben figyelembe vettük a diabetes tartamát, ellentmond a betegség tartam jelentőségének, azonban tekintettel arra, hogy HbA1c érték nem állt rendelkezésre, a glikémiás helyzet szerepéről biztosan nem nyilatkozhatunk.

Néhány általunk végzett szenzitivitási analízisben a betegség típusok közti relatív mortalitás különbsége elvesztette statisztikai szignifikanciáját, azonban a pontbecslések ezeknek az analíziseknek során is magasabb relatív kockázatra utaltak 1-es típusú

diabetesben (HR 1,6-2,0), a jelenség háttérében valószínűleg a bevont vizsgálatok kis száma és a statisztikai erő hiánya állhat.

V.2.2.4. A vizsgálati elrendezés jelentősége

Ellentétben feltételezésünkkel, a tanulmányok elrendezése nem befolyásolja jelentősen a DSPN és a halálozás közötti kapcsolatot. Ezt támasztja alá az is, hogy a populáció alapú vizsgálatokkal végzett szenzitivitási analízisben a fő vizsgálatához hasonló mértékű összefüggést találtunk. Ráadásul egy olyan közleményt sem találtunk, amelynek eredménye döntő módon befolyásolta volna a kapott eredményeket. Egy tanulmányt a beválogatási fázisban kizártunk mivel a bevont populáció beválasztása során felmerült szelekciós torzítás (tünetek alapján vizsgálatra küldött betegek) lehetősége, ugyanakkor csak a nyers adatok szerepeltek a közleményben (222). Ugyanezen okból saját retrospektív kohorsz vizsgálatunkat is kizártuk az igazítatlan eredmények meta-analíziséből, ugyanakkor ebben az elemzésben többszörösen illesztett becslések is történtek, amelyekkel valószínűleg sikerült kontrollálni a neuropathiás és nem neuropathiás populáció rizikófaktor eloszlásából adódó különbségeket (220).

V.2.2.5. A DSPN mérésére használt módszerek jelentősége

Korábbi meta-analízisek, amelyek a halálozás és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kapcsolatát vizsgálták, azt sugallták, hogy kiemelt jelentősége van az idegi károsodás diagnosztizálására használt módszereknek, több, együttesen alkalmazott módszer esetén a hatás erőteljesebb (183, 190). Mindezek alapján előre tervezett szenzitivitási analízist végeztünk olyan tanulmányok bevonásával, amelyekben kvantitatív vagy szemi-quantitatív módszereket használtak a DSPN diagnózisára.

A DSPN diagnózisát a különböző közleményekben eltérő módon állították fel. az esetek egy részében adminisztratív adatokat használtak a szenzoros neuropathia megállapítására, aminek esetén felmerül indikációs torzítás lehetősége. Ezeket a közleményeket ezért torzítás szempontjából magas kockázatúnak értékeltük. Egy másik, nem standardizált módszer, amikor egyszerű kérdésekkel a neuropathia tünetei iránt érdeklődnek a vizsgáltak. Mivel a kérdések szövegezése és tartalma jelentősen eltérhet a vizsgálatok között, meta-analízis végzése során megnövekedhet a variabilitás. Az egyszerű fizikális vizsgálat, amikor a különböző reflexek hiányát állapjuk meg, szubjektív, ráadásul nem

effektív módszer a neuropathia diagnózisára, és emiatt az utóbbi időben egyre ritkábban alkalmazott módszer.

A DSPN tüneteken alapuló diagnózisának hatékonysága javítható standardizált kérdőívek használatával. Több tanulmány esetében használták a validált Michigan Neuropathia Szűrőeszközt (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI) (255). Megjegyzendő azonban, hogy ennek a kérdőívnek is alacsony (26-40%) és 1-es és 2-es típusú cukorbetegség esetén eltérő az érzékenysége (256, 257). Az MNSI mellett egyéb standardizált kérdőíveket is használtak a bevont közleményekben. Tekintettel a kérdőívek alacsony szenzitivitására, az alkalmazásukkal kapott eredmények alábecsülhetik a DSPN és a halálozás közti összefüggés erősségét.

A szenzitivitási analízisbe olyan kutatásokat vontunk be, amelyekben a szenzoros neuropathia diagnosztizálására megbízhatóbb módszereket, különböző speciális vizsgálóeszközöket használtak. Bár ezek a tesztek a különböző kohorszokban eltérőek voltak, mivel eszközös vizsgálatokról volt szó, általában kevésbé szubjektívek. Ezek a tesztek nem igénylik orvos jelenlétét, egy jól képzett vizsgáló el tudja végezni akár populációs alapú vizsgálatban is. Ezek az eszközös módszerek szerepelnek a különböző DSPN szűrésére vonatkozó irányelvekben is. Fontos azonban megemlíteni, hogy ezek a módszerek eltérő érzet minőségeket (fájdalom, tapintás, vibráció, elektromos áram) vizsgálnak.(3, 258).

Logikus lenne a validált kérdőívek és az eszközös vizsgálatok kombinációjának alkalmazása a DSPN diagnózisára, azonban a tanulmányok csupán elenyésző hányadában alkalmazták mindkét módszert, így meta-analízis ezekből nem készült. **(5. táblázat)**

A halálozás és a szenzoros neuropathia közötti összefüggés szorosabb volt a szemi-kvantitatív módszereket alkalmazó tanulmányokban. Ez azt sugallja, hogy az eredeti analízis során kapott rizikó alulbecsült volt. Ráadásul ez az elemzés is megerősíti az 1-es és 2-es típusú diabetes között talált különbséget.

V.2.2.6. A bevont vizsgálatok minőségének jelentősége

A közlemények minőségének mérésére a Newcastle-Ottawa skálát (NOS) használtuk, amely magában foglalja a fentebb részletezett szempontokat is. A jó minősítést kapott tanulmányokra korlátozott analízis is megerősítette eredményeinket többnyire átfedő konfidencia intervallumokkal (5,41).

V.2.3. Erősségek, gyengeségek

Meta-analízisünk erősségeiről és limitáló tényezőiről is szót kell ejteni. Vizsgálatunk során előre meghatározott protokollt követtünk, ami rögzítette a tanulmányok bevonását és a tesztelt hipotéziseket. Az összesen több mint 150 ezer bevont személy, a kellően magas mortalitás és kiindulási neuropathia gyakoriság elegendő volt ahhoz, hogy becsléseink robosztusak legyenek. A vizsgálat elsődleges végpontja az összhalálozás, egy olyan kemény végpont volt, aminek esetén kevésbé merül fel a hibás kódolás lehetősége. Az észlelt összefüggés mértéke klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns. A szenzitivitási analízisek eredményeinket megerősítették. A publikációs torzítás és a nagy hatású vizsgálatok feltárására végzett elemzések eredményei ilyen hatások jelenléte ellen szólnak.

Mivel a meta-analízisek értékét alapvetően a bevont tanulmányok minősége határozza meg, vizsgálatunk legfontosabb korlátai is ezzel függnak össze. A bevonásra került publikációk döntő többsége magas jövedelmű országok, kaukázusi populációt ellátó harmadlagos centrumokból származtak. Ezek a tényezők befolyásolhatják eredményeink külső validitását. Annak ellenére, hogy a kutatások nagy része a mortalitás ismert rizikófaktoraira illesztett számításokat tartalmazott, nem zárható ki a neuropathián nem ismert / nem vizsgált tényezők hatása sem. Néhány esetben korlátozottan álltak rendelkezésre adatok olyan fontos mortalitási rizikófaktorokról (pl. gyógyszerek, laboratóriumi paraméterek, társbetegségek), amelyek mind a DSPN-nel, mind a mortalitással összefügghetnek. Nem szabad megfeledkeznünk a neuropathia definiálásának heterogenitásáról sem. Tekintettel arra, hogy csak kohorszokat vontunk be az elemzésbe, nem zárható ki a követés alatt elvesztett résztvevőkkel kapcsolatos torzítás lehetősége sem. Bár az összhalálozásra vonatkozó adatok könnyen elérhetőek, a patogenetika jobb megértése végett érdemes lenne a halálozás okának és a DSPN kapcsolatának vizsgálata is.

V.3. A diabeteses neuropathia mortalitást fokozó hatása mögött feltételezhető mechanizmusok

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia egyik jellegzetes tünete a nyugalmi tachycardia, ami a szív-és érrendszeri halálozás ismert kockázati tényezője (259). A QT-szakasz megnyúlása szívritmuszavarok és hirtelen szívhalál kialakulásához vezethet (260). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő betegek gyakran tünetmentesek, így gyakran késhet a diagnózis felállítása és a megfelelő terápia elindítása, amely összességében növelheti a halálozást (34). A haemodinamikai tényezők egyensúlyának felborulása diabeteses cardiomyopathiához és agyi érbetegségek kialakulásához vezethet (261). További stressz megjelenése esetén (pl. fertőzések, műtétek) a morbiditás és mortalitás növekedésével kell számolni (260). A vaszkuláris eseményeken kívül az orthosztatikus hypotonia növeli az elesések, és így a traumás sérülések és az ezzel összefüggő halálozást (262).

A szenzoros neuropathia és a halálozás közötti összefüggés kevésbé feltérképezett és ismert. A szenzoros neuropathia által kiváltott fájdalom ismerten rontja az életminőséget alvászavart, krónikus kialvatlanságot okozva, ezáltal csökkentve a fizikai és az emocionális jóllétet (84). Ugyanakkor a DSPN a neuroendokrin, valamint a gyulladásos rendszer befolyásolásán keresztül neurodegeneratív és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához, megnövekedett oxidatív stresszhez és a végglikációs termékek felszaporodásához vezethet (85). Nem szabad megfeledkeznünk a szenzoros neuropathia és az érelmeszesedés, valamint az egyensúly érzet megbomlása miatt előforduló gyakori elesések és traumás sérülések közötti kapcsolatról sem (81). A szenzoros neuropathia a diabeteses láb és az amputációk kiemelt rizikófaktor, amelyek fertőzésekhez, krónikus gyulladásokhoz és ezen keresztül a halálozás növekedéséhez vezethetnek (79, 80).

A fájdalom eredetétől függetlenül, önmagában (részben a DSPN-hez hasonló mechanizmusok révén) is növelheti a cukorbetegség mortalitását. Ezt támasztják alá Lapin és munkatársai megfigyelései, akik fájdalmas és nem fájdalmas disztális szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő és neuropathia mentes cukorbetegség halálozását hasonlították össze. Míg a fájdalmas neuropathia növelte a mortalitást, a fájdalommentes neuropathiás betegek mortalitása hasonló volt a kontrollokéhoz (86). Ezt a felvetést egy

meta-analízis eredménye is alátámasztja, ami szerint a testi fájdalom (eredetétől függetlenül) növeli a halálozást (263).

Az is lehetséges, hogy az autonóm és a szenzoros neuropathia olyan betegségek markerei, amik növelik a halálozást. Ilyenek például a cukorbetegség mikrovaszkuláris szövődményei, amelyek gyakran egyszerre vannak jelen (250). Az is lehetséges, hogy a diabeteszes neuropathiák a kumulatív glikémiás terhelés markerei, és így jelzik előre a halálozást. Bár elemzésünk során törekedtünk a halálozást növelő egyéb rizikófaktorokra korrigálni eredményeinket, ennek ellenére teljességgel nem zárható ki ezeknek a faktoroknak a befolyásoló szerepe.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatási eredményeinknek direkt népegészségügyi jelentősége van, aminek nyomán a jövőben módosításra szorulhat a cukorbetegség szövődményeinek szűrésére és kezelésére irányuló stratégiáink. Megállapítható, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia az ösztörtalitás fontos prediktora a már ismert hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett. Hasonlóképp, a disztális szimmetrikus polyneuropathia mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegség esetén összefügg az ösztörtalálással olyan betegekben is, akiknek nincsen diabeteses lábfekélyük. Eredményeink szerint az autonóm és a szenzoros idegbántalmak hatásai egymástól függetlenek.

Akkor is, ha ezek az összefüggések nem ok-okozatiak, a DSPN fennállása fokozott halálózást jelez előre, a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok (pl. vérnyomás, dohányzás, vérzsírok) szigorúbban kontrollja szükséges neuropathia (akárcsak diabeteses vesekárosodás) fennállása esetén (264). Amennyiben az összefüggések ok-okozatiak, akkor remélhetőleg jobb túlélés érhető el pathogenetikai alapon nyugvó, oki terápia alkalmazásával. Az oki terápia hatékonysága mellett szólnak Jermedy és munkatársai adatai is, amely szerint az alfa-liponsavval kezelt diabeteses neuropathiában szenvedő betegek körében a kardio- és cerebrovaszkuláris események (akut miokardiális infarktus, stroke, szívelégtelenség miatti hospitalizáció), a daganatos betegségek miatti hospitalizáció és az ösztörtalitás kockázati aránya kisebb volt „a tüneti kezelésben részesülő betegek kockázati arányához viszonyítva (265). Azt azonban érdemes megemlíteni, hogy a vizsgálat ok-okozati összefüggést nem igazolt, a tüneti terápiaiban részesülő betegek estében sokkal kifejezettebb volt a fájdalom, amely önmagában rossz prognózist jelent.

Az a megállapítás, hogy 1-es típusú cukorbetegség esetén a relatív halálózás sokkal erőteljesebben emelkedik arra utal, hogy a fiatalabb életkor nem jelent védelmet a legsúlyosabb szövődmények kialakulásától.

VII. ÖSZEFOGLALÁS

Egy másodlagos ellátóközpontban végzett, igen jó utánkövetési aránnyal rendelkező 8-éves követéssel rendelkező retrospektív kohorsz vizsgálatban

1. a disztális szimmetrikus polyneuropathia fennállása fokozta a mortalitást mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegség esetén
2. 1-es típusú cukorbetegség esetén az összefüggés közel kétszer erősebb volt, mint 2-es típusú diabetesben
3. a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nem mutatott összefüggést a mortalitással 1-es típusú diabetes esetén, bár az észlelt széles konfidencia intervallumok alapján nem zárható ki klinikailag jelentős hatás
4. kardiovaszkuláris autonóm neuropáthiával érintett 2-es típusú diabetesesek között a halálozás 31%-kal magasabb a CAN-ban nem szenvedőkhöz képest
5. a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a disztális szimmetrikus polyneuropathia a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól és egymástól függetlenül is növelik a mortalitást 2-es típusú cukorbetegségben

Az összesen 31 kohorsz, több mint 150 ezer cukorbeteg adatát feldolgozó meta-analízis eredménye szerint

6. a disztális szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő cukorbetegnek összhálalozása közel kétszerese a DSPN-ben nem szenvedő diabeteses betegekéhez képest.
7. az összefüggés kissé gyengült, de statisztikailag és klinikailag továbbra is szignifikáns maradt azon tanulmányok esetén, amelyek több kardiovaszkuláris és mortalitási rizikófaktorot is figyelembe vettek
8. a disztális szimmetrikus polyneuropathia és a halálozás közötti összefüggés több mint kétszer szorosabb volt 1-es típusú, mint 2-es típusú diabetesben.

VIII. SUMMARY

Based on the results of an 8 years long retrospective cohort study from a secondary care centre with an almost complete follow-up

1. DSPN markedly increased the risk of mortality both in T1DM and T2DM
2. the association was two times stronger in T1DM than in T2DM
3. CAN was not associated with increased mortality in T1DM, but it should be noted that given the wide confidence intervals in T1DM, a clinically significant effect cannot be excluded
4. in T2DM the presence of CAN at baseline had a 31 % increased mortality risk compared to participants without CAN
5. in case of T2DM the effect of DSPN and CAN on all-cause mortality is independent not only of conventional predictors but also from each other

Based on a meta-analysis of 31 cohorts comprising over 150 thousands diabetic patients

6. all-cause mortality is almost two-times higher among diabetic patients with distal symmetric neuropathy compared to those without DSPN
7. the association is somewhat attenuated but still statistically and clinically significant in those studies that take into account multiple risk factors of vascular disease and all-cause mortality
8. the observed association is more than two times stronger in type 1 compared to type 2 diabetes

IX. IRODALOM JEGYZÉK

1. Kempler P KK, Komoly S, Winkler G. . A neuropathiák etiológiája: Zafír Press, Budapest; 2012.
2. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Nemeth N, Gandhi RA, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32(1):181-3.
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
4. *Diabetes Atlas 2021*, 10th Edition.
5. Huang Y, Karuranga S, Malanda B, Williams DRR. Call for data contribution to the IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:351-2.
6. Tapp R SJ. *Diabetic Neuropathy*: Oxford University Press, Oxford, UK; 2009.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
8. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete Metab*. 1993;19(1 Pt 2):143-51.
9. Valensi P, Paries J, Attali JR, French Group for R, Study of Diabetic N. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815-20.
10. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes*. 1986;35(12):1332-9.
11. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. 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*. 1993;43(4):817-24.
12. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1446-52.
13. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med*. 1992;9(4):349-53.
14. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1591-7.
15. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabet Med*. 2003;20(2):105-13.
16. Hanley AJ, Harris SB, Mamakeesick M, Goodwin K, Fiddler E, Hegele RA, et al. Complications of Type 2 Diabetes Among Aboriginal Canadians: prevalence and associated risk factors. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2054-7.
17. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-84.

18. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 2002;19(11):900-9.
19. Kempler P, Varadi A, Tamas G. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(5):848-9.
20. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, Dabelea D, Bell RA, Pettitt DJ, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):680-9.
21. Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, Bacha F, Farrell RM, Gidding SS, et al. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Dysfunction: Prevalence, Risk Factors, and Relationship to Arterial Stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care.* 2019;42(11):2143-50.
22. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med.* 1999;107(2B):17S-26S.
23. Brownlee M. In: Thornalley P, Kempler P /eds/; editor. *Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options*: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2009. p. 1-8.
24. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
25. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. 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.* 1993;329(14):977-86.
26. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):341-50.
27. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH, et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48(1):164-71.
28. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:S31-7.
29. Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology.* 2000;54(6):1246-52.
30. Rodella L, Rezzani R, Corsetti G, Bianchi R. Nitric oxide involvement in the trigeminal hyperalgesia in diabetic rats. *Brain Res.* 2000;865(1):112-5.
31. Winkler G, Kempler P. [Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy]. *Orv Hetil.* 2010;151(24):971-81.
32. Kempler P SA, Czupryniak L, Gurieva I, Mankovsky BN, Spallone V, Veresiu A, Schnell O. . Need for pathogenetically oriented therapy of neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 2011;20:143-50.
33. Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A, Nawroth P, Haslbeck M, Neundorfer B, et al. The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(5):288-91.
34. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology.* 2007;148(2):548-58.
35. Hounsom L, Corder R, Patel J, Tomlinson DR. Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001;44(4):424-8.
36. S. Y. The pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Re sRev.* 1995;11:193-225.

37. Sugimoto K YM, Yagihashi S. . Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *CurrPharm Des.* 2008;14:953-61.
38. Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, Orasan R. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo.* 2000;14(2):327-30.
39. Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, Imamura S, Ishiwata Y, Matsumoto T, et al. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism.* 2004;53(5):550-5.
40. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2002;15(11):967-72.
41. Kempler P VT. Neuropathiak a klinikai gyakorlatban: Zafír Press; 2012. 406 p.
42. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia.* 1996;39(3):329-35.
43. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18-32.
44. Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(11):620-8.
45. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB J.* 2005;19(6):638-40.
46. Zherebitskaya E, Akude E, Smith DR, Fernyhough P. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress. *Diabetes.* 2009;58(6):1356-64.
47. Huang TJ, Price SA, Chilton L, Calcutt NA, Tomlinson DR, Verkhatsky A, et al. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. *Diabetes.* 2003;52(8):2129-36.
48. Kamiya H, Zhang W, Sima AA. Degeneration of the Golgi and neuronal loss in dorsal root ganglia in diabetic BioBreeding/Worcester rats. *Diabetologia.* 2006;49(11):2763-74.
49. Horvath EM, Benko R, Kiss L, Muranyi M, Pek T, Fekete K, et al. Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009;52(5):952-61.
50. Obrosova IG, Li F, Abatan OI, Forsell MA, Komjati K, Pacher P, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2004;53(3):711-20.
51. Lukic IK, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1126:76-80.
52. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP, Trojaborg W, Latov N. Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of sural nerve biopsies. *Muscle Nerve.* 1996;19(6):722-7.
53. Satoh J, Yagihashi S, Toyota T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy. *Exp Diabetes Res.* 2003;4(2):65-71.
54. Conti G, Scarpini E, Baron P, Livraghi S, Tiriticco M, Bianchi R, et al. Macrophage infiltration and death in the nerve during the early phases of experimental diabetic neuropathy: a process concomitant with endoneurial induction of IL-1beta and p75NTR. *J Neurol Sci.* 2002;195(1):35-40.
55. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77 Suppl 1:S184-9.

56. Busik JV, Tikhonenko M, Bhatwadekar A, Opreanu M, Yakubova N, Caballero S, et al. Diabetic retinopathy is associated with bone marrow neuropathy and a depressed peripheral clock. *J Exp Med.* 2009;206(13):2897-906.
57. Kempler P KS, Winkler G. . Neuropathiák. In: Kempler P KK, Komoly S, Winkler G., editor.: Springer, Budapest; 2002. p. 21-40.
58. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology.* 2000;55(1):83-8.
59. Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, Ridderstrale M, Jensen JS, Jorgensen ME. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(3):364-71.
60. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019;43(1):3-30.
61. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M, Vistisen D, Jorgensen ME, Fleischer J. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(1):202-8.
62. Tahrani AA, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH. Peripheral and Autonomic Neuropathy in South Asians and White Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus: Possible Explanations for Epidemiological Differences. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1273789.
63. Körei AE PZ, Istenes I, Németh N, Martos T, Kempler M, Vági O, Keresztes, K KP. vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. *Diab Hung.* 2014;22:15-23.
64. Korei AE, Istenes I, Papanas N, Kempler P. Small-Fiber Neuropathy: A Diabetic Microvascular Complication of Special Clinical, Diagnostic, and Prognostic Importance. *Angiology.* 2016;67(1):49-57.
65. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):678-84.
66. Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G. Abnormal LDIfare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2009;32(3):451-5.
67. Sun PC, Kuo CD, Chi LY, Lin HD, Wei SH, Chen CS. Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(3):270-6.
68. Sun PC, Chen CS, Kuo CD, Lin HD, Chan RC, Kao MJ, et al. Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc Res.* 2012;83(2):243-8.
69. Fromy B, Sigaucho-Roussel D, Gaubert-Dahan ML, Rousseau P, Abraham P, Benzoni D, et al. Aging-associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):849-55.
70. Kempler P KA, Putz Zs, Istenes I, Németh N, Martos T, Keresztes K. Neuroteszt – új, egyszerű, non-invazív módszer a neuropathia diabetica diagnosztikájában. *Diabet Hung.* 2010;18:197-206.
71. Kempler P. [Clinical presentation and diagnosis of diabetic neuropathy]. *Orv Hetil.* 2002;143(20):1113-20.
72. Putz Zs JG. Szokatlan aetiologiájú lábsérülés diabeteses neuropathia talaján. *2003;11:275-7.*

73. Putz Zs JG. Öngyógyítás okozta súlyos égési lábsérülés diabeteszes neuropathia talaján. *D. Diabetologia Hungarica* 2007;15:40-2.
74. Greenman RL, Khaodhiar L, Lima C, Dinh T, Giurini JM, Veves A. Foot small muscle atrophy is present before the detection of clinical neuropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1425-30.
75. Andersen H. Motor neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:81-95.
76. Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia*. 1997;40(9):1062-9.
77. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(12):561.
78. Boulton AJ. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabet Med*. 1998;15 Suppl 4:S57-9.
79. Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, Davis WA, Thompson MM, Ray KK, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(11):2906-12.
80. Saluja S, Anderson SG, Hambleton I, Shoo H, Livingston M, Jude EB, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2020;37(2):211-8.
81. Hewston P, Deshpande N. Falls and Balance Impairments in Older Adults with Type 2 Diabetes: Thinking Beyond Diabetic Peripheral Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):6-9.
82. Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(4):M211-5.
83. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(5):827-31.
84. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68(15):1178-82.
85. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
86. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulous F, et al. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9).
87. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jorgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia*. 2019;62(4):633-43.
88. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1479-86.
89. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Totterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. 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*. 1998;41(11):1253-62.
90. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sonksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(5):519-23.
91. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1896-900.
92. Ferencz V II, Jermendy Gy, Kempler P, Kerényi Zs, Körei AE, Stella P, Tamás Gy. . In: Kempler P VT, editor. *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban* Zafír Press, Budapest; 2012. p. 151-63.

93. Horvath VJ, Izbeki F, Lengyel C, Kempler P, Varkonyi T. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):527.
94. Horvath VJ, Putz Z, Izbeki F, Korei AE, Gero L, Lengyel C, et al. Diabetes-related dysfunction of the small intestine and the colon: focus on motility. *Curr Diab Rep.* 2015;15(11):94.
95. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet.* 1981;1(8213):183-6.
96. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet.* 2005;365(9466):1259-70.
97. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419-34.
98. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
99. Mancica G, Grassi G. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk: defining the epidemiological and prognostic relevance. *Eur Heart J.* 2010;31(1):12-4.
100. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J.* 2010;31(1):85-91.
101. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1725-33.
102. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):831-8.
103. Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Dahlöf B, et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(5):337-43.
104. Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. The relationship between high resting heart rate and ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24 h electrocardiographic recording. *Europace.* 2010;12(2):261-5.
105. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104(13):1477-82.
106. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(4):1148-54.
107. Kishi T. Heart rate is the Clinical Indicator of Sympathetic Activation and Prognostic Value of Cardiovascular Risks in Patients With Hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):323-4.
108. Aune D, Sen A, O'Hartaigh B, Janszky I, Romundstad PR, Tonstad S, et al. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality - A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(6):504-17.
109. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:8-13.
110. Maule S, Papotti G, Naso D, Magnino C, Testa E, Veglio F. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007;7(1):63-70.
111. Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med.* 1995;12(3):192-200.
112. Kempler P KK, Komoly S, Winkler G. A neuropathiák etiológiája. In: Kempler P KK, Komoly S, Winkler G., editor. *Neuropathiák* Springer, Budapest, ; 2002. p. 43-53.
113. Kempler P WG. A diabeteses neuropathia pathogenezise, klinikuma, diagnosztikája és terápiája. *Magy Belorv Arch.* 1997;50:373-86.

114. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, et al. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):246-52.
115. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307-13.
116. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett DK, Light KC, Rosamond W, et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 1):571-8.
117. Dweck M CI, Miller D, Francis CM. . Clinical aspects of silent myocardial ischaemia: with particular refence to diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis*
Diab Hung. 2009;9:110-6.
118. Van de Veire NR, Djaberi R, Schuijf JD, Bax JJ. Non-invasive imaging: Non-invasive assessment of coronary artery disease in diabetes. *Heart*. 2010;96(7):560-72.
119. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J*. 1991;66(4):313-5.
120. Jermendy G, Davidovits Z, Khoor S. [Connection between painless abnormal ST-deflection and autonomic neuropathy in diabetes mellitus]. *Orv Hetil*. 1993;134(2):65-9.
121. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
122. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
123. Dweck M MD, Campbell IW, Francis CM. Mechanisms of silent myocardial ischaemia: with particular reference to diabetes mellitus. *The British Journal of Diabetes & Vascular Diseases* 2009;9:99-102.
124. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4):383-406.
125. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15):1547-55.
126. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20.
127. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1171-93.
128. Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Curr Diab Rep*. 2006;6(6):424-30.
129. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(2):150-72.
130. Runge M, Kuhnau J. [Autonomic cardiac neuropathy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1983;108(3):109-13.
131. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1573-81.

132. Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: A target for modulation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2019;42(6):644-52.
133. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM.* 2005;98(2):87-95.
134. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med.* 1992;2(2):65-71.
135. Chen SW. A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002;49(7):736-42.
136. Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, Favale S, Santini M, Vincenti A, et al. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):959-63.
137. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(2):878-83.
138. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
139. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
140. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434-41.
141. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2000;23(2):241-7.
142. Graveling AJ FB. Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? . *Br J Vasc Dis.* 2010;10:5-13.
143. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52(1):42-5.
144. Kempler P VA, Hermányi Zs, Keresztes K, Petrik J, Tamás Gy. . A QT távolság megnyúlása autonom neuropathia következtében insulindependens és nem insulindependens diabetes mellitusban. *Magy Belorv Arch.* 1993;46:281-3.
145. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, et al. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart.* 2005;91(1):44-50.
146. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1108-14.
147. Nelson MR, Daniel KR, Carr JJ, Freedman BI, Prineas RJ, Bowden DW, et al. Associations between electrocardiographic interval durations and coronary artery calcium scores: the Diabetes Heart Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(3):314-21.
148. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology.* 1989;70(4):591-7.
149. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1311-8.

150. Rösen P PG. The diabetic heart. In memoriam: Maria Sophia Koltai. *Diabetol Hung.* 2009;17:297-311.
151. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115(25):3213-23.
152. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 2004;21(6):524-30.
153. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care.* 2003;26(7):1955-60.
154. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(1):208-14.
155. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2001;23(1-2):45-55.
156. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care.* 1994;17(6):578-84.
157. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratino P, et al. 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 (Lond).* 1996;91 Suppl:105-7.
158. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens.* 2001;15(4):239-46.
159. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1998;32(2):293-7.
160. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension.* 2003;42(6):1106-11.
161. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens.* 2001;19(3):389-97.
162. Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, Toledo E, Akselrod S. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(4):H1697-704.
163. Keresztes K, Istenes I, Hermányi Z, Vargha P, Barna I, Kempler P. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2213-4.
164. Kempler P BI, MArton A, Kádár É, Keresztes K, Hermányi Zs, Fazekas Á, Vargha P, De Chatel R. Autonomic neuropathy and hypertension in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40(A565).
165. Istnes I KK, Hermányi Zs, Gyarmati G, Vargha P, Kempler P. A szívfrekvencia-variabilitás beszőkülése és a hypertonia összefüggése 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia hungarica.* 2002;10:15-22.
166. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, et al. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension--are we underestimating the problem? *Diabet Med.* 2008;25(7):863-66.

167. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012;59(1):98-104.
168. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007;25(7):1421-6.
169. Legrady P, Bajcsi D, Lengyel C, Varkonyi TT, Fejes I, Kempler P, et al. Investigation of cardiac autonomic and peripheral sensory neuropathy in diabetic and nondiabetic patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(6):465-9.
170. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes*. 2002;51(3):803-7.
171. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*. 2001;19(3 Pt 2):523-8.
172. Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(6):441-9.
173. Gy J. Sympathovagal balance and cardiovascular diseases in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diab Nutr Metab* 1995;8:123-4.
174. Whitsel EA, Boyko EJ, Rautaharju PM, Raghunathan TE, Lin D, Pearce RM, et al. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2045-7.
175. Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozakova M, Palombo C, et al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens*. 2003;21(2):445-51.
176. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
177. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1372-6.
178. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):235-41.
179. Kempler P WG. A diabeteses neuropathia pathogenezise, klinikuma, diagnosztikája és terápiája. *Magy Belorv Arch* 1997;50:373-86.
180. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 2):308-11.
181. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10(4):339-83.
182. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31(3):556-61.
183. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.

184. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886-93.
185. Jermendy G. Late effect of treatment for reducing cardiovascular risk--a hypothesis on cardiometabolic therapeutic memory. *Med Hypotheses*. 2009;73(1):73-9.
186. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
187. Cardoso CRL, de Oliveira VAG, Leite NC, Salles GF. Prognostic importance of cardiovascular autonomic neuropathy on cardiovascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;196:110232.
188. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
189. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
190. Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(2).
191. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
192. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-44.
193. Nemeth N, Putz Z, Istenes I, Korei AE, Vagi OE, Kempler M, et al. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):609-14.
194. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-7.
195. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6346):916-8.
196. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(3):873-80.
197. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):69-78.
198. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
199. Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia*. 1982;22(3):163-6.
200. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carenza P, Cobelli C, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1992;41(5):633-40.

201. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DE. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1989;12(6):399-408.
202. Istenes I, Keresztes K, Tundik A, Hermanyi Z, Putz Z, Vargha P, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: are initial (supine) values of importance. *Diabet Med*. 2007;24(3):325-7.
203. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJ. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989;32(10):724-8.
204. Katims JJ, Naviasky EH, Ng LK, Rendell M, Bleecker ML. New screening device for assessment of peripheral neuropathy. *J Occup Med*. 1986;28(12):1219-21.
205. Umezawa S KA, Yajima Y, Aoki C Diabetes (Japan) Current perception threshold in evaluating diabetic neuropathy. . *Diabetes (Japan)* 1997;8:711-9.
206. Rendell MS, Dovgan DJ, Bergman TF, O'Donnell GP, Drobny EP, Katims JJ. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care*. 1989;12(9):636-40.
207. Tack CJ, Netten PM, Scheepers MH, Meijer JW, Smits P, Lutterman J. Comparison of clinical examination, current and vibratory perception threshold in diabetic polyneuropathy. *Neth J Med*. 1994;44(2):41-9.
208. Masson EA, Boulton AJ. The Neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1991;8 Spec No:S63-6.
209. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME. The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med*. 1994;11(9):872-6.
210. Evans ER, Rendell MS, Bartek JP, Bamisedun O, Connor S, Giitter M. Current perception thresholds in ageing. *Age Ageing*. 1992;21(4):273-9.
211. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
212. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1360-6.
213. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
214. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100(23):1837-43.
215. Wells BS GA OCD, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The metaanalyses N-OfsNfatqonsi. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses 2011 [Available from: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
216. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
217. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):ED000142.
218. Kempler P VA, Szalay F, Varga P, Lang Zs, Kádár É, Okbázi Zs. (1990) Az, Magyar anévm, 205-208. BA. Az autonom neuropathia életkordependenciájának vizsgálata májcirrhosisban. Magyar

Belorv Arch

1990;43:205-8.

219. Cusick M, Meleth AD, Agron E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care*. 2005;28(3):617-25.

220. Vagi OE, Svebis MM, Domjan BA, Korei AE, Istenes I, Putz Z, et al. Association of Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Distal Symmetric Polyneuropathy with All-Cause Mortality: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Res*. 2021;2021:6662159.

221. Bjerg L, Nicolaisen SK, Christensen DH, Nielsen JS, Andersen ST, Jorgensen ME, et al. Diabetic Polyneuropathy Early in Type 2 Diabetes Is Associated With Higher Incidence Rate of Cardiovascular Disease: Results From Two Danish Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1714-21.

222. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980;49(193):95-108.

223. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(2):167-74.

224. Foryoung JB, Ditah C, Nde Fon P, Mboue-Djieka Y, Nebongo DN, Mbango ND, et al. Long-term mortality in outpatients with type 2 diabetes in a reference hospital in Cameroon: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019086.

225. Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R, Aragona M, Campi F, Lucchesi D, et al. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):159.

226. Gregory R, Tattersall RB, Allison SP. Peripheral neuropathy as a presenting feature of type 2 diabetes: a case-controlled study. *Diabet Med*. 1994;11(4):407-9.

227. Hansen GM, Jorgensen PG, Andersen HU, Rossing P, Jensen MT. Relationship between peripheral neuropathy, diastolic function and adverse cardiovascular outcome in individuals with type 1 diabetes mellitus without known cardiovascular disease: Results from the Thousand & 1 Study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):158-65.

228. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, et al. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1192-8.

229. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;176:108859.

230. Kloecker DE, Khunti K, Davies MJ, Pitocco D, Zaccardi F. Microvascular Disease and Risk of Cardiovascular Events and Death From Intensive Treatment in Type 2 Diabetes: The ACCORDION Study. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1458-69.

231. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Shen L, Lee MMY, Petrie MC, et al. Microvascular complications in diabetes patients with heart failure and reduced ejection fraction-insights from the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1549-56.

232. Lester FT. Clinical features, complications and mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Addis Ababa, Ethiopia, 1976-1990. *Q J Med*. 1992;83(301):389-99.

233. McEwen LN, Ylitalo KR, Munson M, Herman WH, Wrobel JS. Foot Complications and Mortality: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1):7-14.

234. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DE. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve*. 1996;19(8):1009-16.

235. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79(290):495-502.
236. Scain SF, Franzen E, Hirakata VN. Effects of nursing care on patients in an educational program for prevention of diabetic foot. *Rev Gaucha Enferm*. 2018;39:e20170230.
237. Seferovic JP, Pfeffer MA, Claggett B, Desai AS, de Zeeuw D, Haffner SM, et al. Three-question set from Michigan Neuropathy Screening Instrument adds independent prognostic information on cardiovascular outcomes: analysis of ALTITUDE trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):581-8.
238. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):240-5.
239. Sudore RL, Karter AJ, Huang ES, Moffet HH, Laiteerapong N, Schenker Y, et al. Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: diabetes & aging study. *J Gen Intern Med*. 2012;27(12):1674-81.
240. Weis U, Turner B, Gibney J, Watts GF, Burke V, Shaw KM, et al. Long-term predictors of coronary artery disease and mortality in type 1 diabetes. *QJM*. 2001;94(11):623-30.
241. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Mochizuki M, Kojima R, Yamagata Z, et al. Cause-specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro- and microvascular complications: BioBank Japan Cohort. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(1):e00181.
242. Ziegler D, Buchholz S, Sohr C, Nourooz-Zadeh J, Roden M. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):65-72.
243. Orchard TJ, CE LL, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;34 Suppl:S165-71.
244. Hathaway DK, el-Gebely S, Cardoso SS, Elmer DS, Gaber AO. Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. *Transplantation*. 1995;59(4):634-7.
245. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39(1):77-81.
246. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(7):654-9.
247. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes*. 1996;45(3):308-15.
248. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793-8.
249. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18(4):268-73.
250. Bjerg L, Hulman A, Charles M, Jorgensen ME, Witte DR. Clustering of microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2018;32(4):393-9.
251. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32.

252. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-86.
253. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41.
254. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, Witte DR, Faerch K, Vistisen D, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(7):1252-60.
255. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-9.
256. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44.
257. Gylfadottir SS, Itani M, Kroigard T, Kristensen AG, Christensen DH, Nicolaisen SK, et al. Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol*. 2020;27(12):2575-85.
258. American Diabetes Association Professional Practice C. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S185-S94.
259. Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, Chow CK, Li Q, Zoungas S, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012;55(5):1283-90.
260. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:63-79.
261. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27(8):1316-8.
262. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):463-78.
263. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1815-22.
264. Sasso FC, Pafundi PC, Simeon V, De Nicola L, Chiodini P, Galiero R, et al. Efficacy and durability of multifactorial intervention on mortality and MACEs: a randomized clinical trial in type-2 diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):145.
265. Jermendy G, Rokszin G, Fabian I, Kempler P, Wittmann I. Morbidity and mortality of patients with diabetic neuropathy treated with pathogenetically oriented alpha-lipoic acid versus symptomatic pharmacotherapies - A nationwide database analysis from Hungary. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;201:110734.

X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

X.1. Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Vági, O.E.[‡] ; Svébis, M.M.[‡] ; Domján, B.A.[‡] ; Körei, A.E. ; Istenes, I. ; Putz, Z. ; Mészáros, S. ; Hajdú, N. ; Békeffy, M.; Tesfaye, S. et al. Association of cardiovascular Autonomic Neuropathy and Distal Symmetric Polyneuropathy with All-Cause Mortality: A Retrospective Cohort Study JOURNAL OF DIABETES RESEARCH 2021 Paper: 6662159 , 9 p. (2021)
IF: 4,061 (2021)
2. Vági, Orsolya E.[‡]; Svébis, Márk M.[‡]; Domján, Beatrix A. ; Körei, Anna E. ; Tesfaye, Solomon ; Horváth, Viktor J. ;Kempler, Péter ; Tabák, Ádám Gy. The association etween distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality – a meta-analysis FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 14 Paper: 1079009 , 12 p. (2023) IF: 3,9 (2023)

[‡]: Megosztott első szerzők

X.2. Értekezés témájától független közlemények

1. Putz, Z ; Martos, T ; Nemeth, N ; Korei, AE ; Szabo, M ; Vagi, OE ; Kempler, MS ; Kempler, P D-vitamin és neuropathia ORVOSI HETILAP 154 : 51 pp. 2012-2015. , 4 p. (2013)
2. Putz, Z ; Martos, T* ; Nemeth, N ; Korei, AE ; Vagi, OE ; Kempler, MS ; Kempler, P Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin d levels? CURRENT DIABETES REPORTS 14 : 10 Paper: 537 , 6 p. (2014) IF: 3,080 (2014)
3. Istenes, I ; Korei, AE* ; Putz, Z ; Nemeth, N ; Martos, T ; Keresztes, K ; Kempler, MS ; Vági, OE ; Vargha, P ; Kempler, P Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension DIABETES-METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS 30 : 4 pp. 305-312. , 8 p. (2014) IF: 3,553 (2014)
4. Putz, Z ; Németh, N ; Istenes, I ; Vági, O ; Körei, A ; Martos, T ; Kempler, M ; Gandhi, R ; Tesfaye, S ; Jermendy, G ; Tabák, Á ; Kempler, P. Is IGT-associated

- sensory neuropathy driven only by glycaemia? DIABETOLOGIA 58 : Suppl. 1 pp. S496-S497. (2015) IF: 6,206 (2015)
5. Körei, AE ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Kempler, MS ; Martos, T ; Darai, Zs ; Vági, OE ; Nagy, R ; Keresztes, K ; Kempler, P A vékonyrost-funkció és a cardiovascularis autonóm neuropathia összefüggése 2-es típusú diabeteses betegekben DIABETOLOGIA HUNGARICA 23 : 3 pp. 189-197. , 9 p. (2015)
6. Vági, OE ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Körei, AE ; Hajdú, N ; Tótok, F ; Nagy, A ; Kempler, P Fájdalmatlan lábujjgangraena háttérében detektált maximális mértékű szenzoros hypaesthesia és tünetmentes, súlyos fokú obliteratív verőérbetegség DIABETOLOGIA HUNGARICA 24 : 4 pp. 277-280. , 4 p. (2016)
7. Putz, Z ; Németh, N ; Istenes, I ; Vági, OE ; Körei, AE ; Martos, T ; Kempler, MS ; Jermendy, G ; Tabák, GÁ ; Kempler, P Valóban a postprandialis hyperglykaemia a csökkent glukóztoleranciához csatlakozó szenzoros idegrendszeri károsodás legfontosabb rizikófaktora? DIABETOLOGIA HUNGARICA 24 : Suppl. 1 pp. 74-75. , 2 p. (2016)
8. Körei, AE ; Martos, T* ; Putz, Z ; Istenes, I ; Vági, O ; Hajdú, N ; Tótok, F ; Nagy, A ; Nagy, R ; Ferencz, V et al. Súlyos akut szomatikus és autonóm neuropathia fiatal 1-es típusú cukorbetegben - ismétlődő ketoacidosis kóroki szerepe? DIABETOLOGIA HUNGARICA 24 : 3 pp. 223-228. , 6 p. (2016)
9. Körei, A. ; Putz, Z. ; Istenes, I. ; Kempler, M. ; Vági, O. ; Horváth, V. ; Lengyel, C. ; Tabák, Gy. Á. ; Spallone, V. ; Kempler, P Miért ne alkalmazzuk a handgrip tesztet a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia értékelésében diabeteses betegekben? MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 69 : Suppl. 1 pp. 65-66. Paper: 22 , 1 p. (2016)
10. Vági, OE ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Körei, AE ; Hajdú, N ; Kempler, P Súlyos fokú distalis szenzoros polyneuropathia következményeként észrevétlenül elszenvedett lábsérülések és ennek talaján elvégzett többszörös alsó végtagi amputációk – esetbemutató DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 : 5 pp. 347-351. , 5 p. (2017)
11. Nemeth, N ; Putz, Z* ; Istenes, I ; Körei, AE ; Vági, OE ; Kempler, M ; Gandhi, R ; Jermendy, G ; Tesfaye, S ; Tabak, AG** ; Kempler, P. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction?

- NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES 27 : 7 pp. 609-614. , 6 p. (2017) IF: 3,318 (2017)
12. Körei, AE ; Putz, Zs ; Vági, OE ; Istenes, I ; Hajdú, N ; Kempler, P Visszatérő talpi fekélyek, osteoneuroarthropathia és sebészi feltárást is igénylő osteomyelitis súlyos fokú distalis szenzoros polyneuropathia következményeként – esettanulmány DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 : 4 pp. 247-254. , 8 p. (2017)
 13. Korei, AE ; Kempler, M* ; Istenes, I ; Vagi, OE ; Putz, Z ; Horvath, VJ ; Keresztes, K ; Lengyel, C ; Tabak, AG ; Spallone, V ; Kempler, P. Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? CURRENT VASCULAR PHARMACOLOGY 15 : 1 pp. 66-73. , 8 p. (2017)
IF: 2,087 (2017)
 14. Korei, AE ; Kempler, M ; Putz, Z ; Vagi, O ; Istenes, I ; Tabak, AG ; Spallone, V ; Kempler, P Should we avoid the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients? Exploratory factor analysis DIABETOLOGIA 60 : Suppl. 1 pp. S457-S458. (2017) IF: 6,023 (2017)
 15. Hajdú, N ; Vági, O ; Körei, AE ; Putz, Z ; Istenes, I ; Torzsa, P ; Varga, L ; Békeffy, M ; Kempler, P Az autonóm és szenzoros funkció vizsgálata 2-e típusú diabetes mellitus kockázatának kitett, FINDRISC kérdőívvel kiszűrt személyekben DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 : Suppl. 1 pp. 16-17. , 2 p. (2019)
 16. Kempler, Miklos ; Hajdu, Noemi* ; Putz, Zsuzsanna ; Istenes, Ildiko ; Vagi, Orsolya ; Bekeffy, Magdolna ; Schnabel, Karolina ; Kempler, Peter** ; Korei, Anna E. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy, the Handgrip Test and Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters: Are There Any Diagnostic Implications? JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE 9 : 10 Paper: 3322 , 12 p. (2020) IF: 4,242 (2020)
 17. Békeffy, Magdolna ; Körei, Anna ; Hajdú, Noémi ; Putz, Zsuzsanna ; Vági, Orsolya ; Schnabel, Karolina ; Istenes, Ildiko ; Kempler, Peter Differenciáldiagnosztikai problémák amyotrophia diabetica fennállása esetén – esetismertetés DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 pp. 305-309. , 5 p. (2020)
 18. Vági, Orsolya Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Istenes, Ildikó ; Hajdú, Noémi ; Békeffy, Magdolna ; Körei, Anna Erzsébet ; Tordai, Dóra ; Kempler, Péter

- Kialakulhat-e Charcot-láb 25 éves 1-es típusú diabetes betegben? – esetismertetés
DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 2 pp. 105-110. , 6 p. (2021)
19. Körei, Anna ; Békeffy, Magdolna ; Istenes, Ildikó ; Román, Edit ; Putz, Zsuzsanna ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya ; Kempler, Péter Súlyos atípusos amyotrophia (radiculoplexus neuropathia) újonnan felismert 2-es típusú diabetesben és COVID-19-infekcióban szenvedő betegben – esetismertetés
DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : Suppl.1 pp. 32-33. , 2 p. (2021)
 20. Körei, Anna ; Putz, Zsuzsanna ; Horváth, Viktor József ; Békeffy, Magdolna ; Istenes, Ildikó ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Kempler, Péter A diabeteses osteoneuroarthropathia, a rejtélyes és mostoha szövődmény
DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 5 pp. 289-297. , 9 p. (2021)
 21. Körei, AE ; Schnabel, K ; Tordai, D ; Békeffy, M ; Gulyásné, Gáspár E ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Vági, O ; Hajdú, N ; Kempler, P Is there any indication for plasmapheresis and opioid therapy in the treatment of diabetic neuropathy? – a case report DIABETES STOFFWECHSEL UND HERZ 30 pp. 270-270. , 1 p. (2021) IF:0,180 (2021)
 22. Körei, AE ; Schnabel, K ; Tordai, D ; Békeffy, M ; Gulyásné, Gáspár E ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Tremmel, A ; Vági, O ; Hajdú, N ; kempler, P. Indokolt lehet-e plazmaferezis, ill. opioid készítmény kiegészítő adása a neuropathia diabetica kezelésében? DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 1 pp. 49-56. , 8 p. (2021)
 23. Horváth, Viktor ; Vági, Orsolya ; Koós, Csaba ; Svébis, Márk M. ; Domján, Beatrix ; Tänzer, Tímea ; Visolyi, Gergely Á. ; Kempler, Péter ; Tabák Gy., Ádám Antidiabetikus szerek klinikai hatékonyságának összehasonlítása – retrospektív kohorszvizsgálat DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : Suppl. 1 pp. 26-27. , 2 p. (2021)
 24. Horváth, V.J. ; Hajdú, N.* ; Vági, O. ; Schnábel, K. ; Szelke, E. ; Körei, A.E. ; Békeffy, M. ; Svébis, M.M. ; Domján, B.A. ; Berényi, T. ; Takács, I.; Ungvári, Z. ; Kun, A. ; Tabák, Gy.Á. Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary – a pilot historical case-control study GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 43 : 1 pp. 53-64. , 12 p. (2021) IF: 7,581 (2021)

25. Tordai, D ; Hajdú, N ; Vági, OE ; Kempler, M ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Istenes, I ; Horváth, V ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabéteszes neuropathia kialakulásának a kockázatát fokozó genetikai tényezők DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : Suppl. 2 pp. 101-101. , 1 p. (2022)
26. 3. Putz, Zsuzsanna ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Kempler, Miklós ; Békeffy, Magdolna ; Körei, Anna Erzsébet ; Istenes, Ildikó ; Kempler, Péter A neuropathia diabetica genetikai aspektusai DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 1 pp. 35-41. , 7 p. (2022)
27. Putz, Z. ; Tordai, D. ; Hajdú, N. ; Vági, O.E. ; Kempler, M. ; Békeffy, M. ; Körei, A.E. ; Istenes, I. ; Horváth, V. ; Stoian, A.P. ; Rizzo, M. ; Papanas, N. ; Kempler, P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy CLINICAL THERAPEUTICS 44 : 5 pp. 813-823. , 11 p. (2022) IF: 3,2 (2022)
28. Körei, Anna Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Istenes, Ildikó ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Békeffy, Magdolna Zsófia ; Vági, Orsolya ; Kempler, Péter A dohányzás szerepe a cukorbetegség és szövődményeinek kialakulásában DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 4 pp. 264-272. , 9 p. (2022)
29. Körei, AE ; Hajdú, N ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Békeffy, M ; Tordai, D ; Vági, O ; Kempler, P Diabéteses kéz? – Határterületi barangolások egy eset kapcsán DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 3 pp. 213-221. , 9 p. (2022)
30. Hajdú, N ; Tordai, D ; Vági, OE ; Kempler, M ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Istenes, I ; Horváth, V ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabéteszes neuropathia kockázatát csökkentő genetikai tényezők DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : Suppl. 2 pp. 36-36. , 1 p. (2022)
31. . Zsigrai, S ; Kurucz, P ; Lengyel, B ; Vági, O ; Menyhárt, A ; Horváth, V ; Kempler, P ; Körei, AE Hypoglykaemia által okozott ingerületvezetési zavar idős beteg kollapszusa hátterében – esettanulmány MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 340-340. , 1 p. (2023)
32. Tordai, D ; Hajdú, N ; Rácz, R ; Vági, O ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Kempler, P ; Putz, Zs Genetikai tényezők a diabéteszes neuropathia kialakulásában MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 337-337. , 1 p. (2023)
33. Körei, AE ; Vági, OE ; Putz, Zs ; Tordai, Zs ; Istenes, I ; Hajdú, N ; Békeffy, M ; Menyhárt, A ; Osgyán, K ; Horváth, VJ ; Kempler, P. Diabéteszes kéz,

- diabéteszes osteoneuroarthropathia és amyotrophia diabetica előfordulása ugyanazon betegben – esettanulmány DIABETOLOGIA HUNGARICA 31 pp. 38-39. , 2 p. (2023)
34. Körei, AE ; Vági, OE ; Putz, Zs ; Tordai, D ; Istenes, I ; Hajdú, N ; Békeffy, M ; Menyhárt, A ; Osgyán, K ; Horváth, V , Kempler, P. Diabéteszes kéz, diabéteszes osteoneuroarthropathia és amyotrophia diabetica előfordulása ugyanazon betegben – esettanulmány MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 317-317. , 1 p. (2023)
35. Hajdú, N ; Tordai, D ; Rácz, R ; Vági, OE ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabéteszes neuropathia genetikai aspektusai MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 310-310. , 1 p. (2023)
36. Körei, Anna Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Tordai, Dóra Zsuzsanna ; Menyhárt, Adrienn ; Istenes, Ildikó ; Horváth, Viktor József ; Kempler, Péter The handgrip test – A historical test for diabetic autonomic neuropathy or a marker of something else? JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS 38 : 2 Paper: 108668 , 5 p. (2024) IF: 2,9 (2023)
37. Hajdú N, Rácz R, Tordai DZ, Békeffy M, Vági OE, Istenes I, Körei AE, Kempler P, Putz Z. – Genetic variants influence the development of diabetic neuropathy INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 11;25(12):6429, 16 p. (2024) IF: 4,9 (2023)
38. Tordai, Dóra Zsuzanna; Hajdú, Noémi; Rácz, Ramóna; Istenes, Ildikó; Békeffy, Magdolna; Vági, Orsolya Erzsébet; Kempler, Miklós; Körei, Anna Erzsébet; Tóbiás, Bálint; Illés, Anett; Pikó, Henriett; Kósa, János Pál; Árvai, Kristóf; Papp, Márton; Lakatos, Péter András; Kempler, Péter; Putz, Zsuzsanna. - Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2 diabetes INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2;25(3):1815, 15 p. (2024) IF: 4,9 (2023)

Nem a disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített IF: 52,17.

XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Dr. Takács István Professzor Úrnak, hogy a klinika igazgatójaként a tudományos munkámhoz szükséges háttérrel mindvégig biztosította.

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

Hálásan köszönöm munkatársaimnak, Dr. Putz Zsuzsannának, Dr. Istenes Ildikónak, Dr. Körei Annának, Dr. Horváth Viktornak, Dr. Svébis Márknak és Gulyásné Gáspár Erikának a hosszú évek alatt nyújtott rengeteg segítséget és támogatást.

A legnagyobb hálával és köszönettel családomnak, szüleimnek, testvéremnek és barátomnak tartozom, akiknek folyamatos biztatására és támogatására mindvégig nagy szükségem volt.