

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

Doktori tézisek

**Dr. Németh Nóra**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

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

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

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

Budapest  
2015

## BEVEZETÉS

Az elmúlt években nemcsak a cukorbetegség, hanem az enyhébb szénhidrát-anyagcsere zavarok (IFG: emelkedett éhomi vércukorszint; IGT: csökkent glukóztolerancia) népegészségügyi jelentősége is egyre inkább előtérbe került. Az International Diabetes Federation 2014-es előrejelzése szerint 2035-re mind a 2-es típusú cukorbetegség, mind pedig a prediabetes előfordulásának mintegy 50%-os emelkedésével számolhatunk. A 2-es típusú cukorbetegség prevalenciájának emelkedésével annak mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményeinek gyakoribbá válására is számítanunk kell.

Jól ismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kórfejlődése évekre elnyúlik, a progresszió jellegzetesen tünetmentesen és a háttérben zajlik. Az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinzulinaemia és a postprandialis hyperglycaemia évekkal megelőzik az éhomi vércukorszint emelkedését. Ennek megfelelően nem meglepő, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteggekben már számolhatunk kis-, és nagyér szövődmények jelenlétével. A neuropathia a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye, a 2-es típusú cukorbetegnek több mint a felénél idővel megjelenik. Az autonóm és a szenzoros károsodás a progrediáló neuropathia-formák közé tartozik, amelynek klinikai és prognosztikus jelentősége az utóbbi évtizedekben vált egyértelművé.

A diabeteses neuropathia gyakoriságát (5-100%), mind a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (2,5-50%), mind pedig a szenzoros neuropathia (8-54%) tekintetében különböző szerzők igen széles határok között adják meg. Ennek oka feltehetően a különböző neuropathia formák diagnosztikus kritériumainak hiányában, az alkalmazott vizsgálómódszerekben, a vizsgált populáció heterogenitásában, a diabetes tartamában és típusában rejlik. Cukorbeteggekben végzett követéses vizsgálatok igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása ötszörösére emeli a halálozást. A szenzoros neuropathiát napjainkban a diabeteses láb legfontosabb kóroki tényezőjének tartjuk, továbbá több utánkövetéses vizsgálat során a halálozás független előrejelzőjének bizonyult. A kórkép fontosságára hívja fel a figyelmünket, hogy cukorbetegnek körében az alsó végtagi amputációk 15-45-ször gyakoribbak a nem diabeteses populációhoz képest.

Az elmúlt évtizedben számos vizsgálat igazolta az IGT és a neuropathia közötti összefüggést. Nem kontrollált klinikai vizsgálatokban az idiopathiás polyneuropathia és az IGT összefüggését igazolták, míg más tanulmányok ezt megerősíteni nem tudták. Érdekes adat, hogy idiopathiás neuropathiában szenvedők körében a betegek 30–50%-ában az OGTT során IGT igazolódott. Singleton és Smith az IGT előfordulását 27%-nak találták fájdalmas neuropathiában szenvedő betegek körében. Ziegler és munkatársai a distalis szimmetrikus polyneuropathia gyakoribb előfordulását igazolták csökkent glukóztoleranciában normális glukóztoleranciájú egyének csoportjához képest (13,0% versus 8,9%). A San Luis Valley Diabetes tanulmányban a polyneuropathia előfordulása 11,2% volt az IGT-s egyének körében, az AusDiab tanulmány ennél alacsonyabb (3,9–6,1%-os) neuropathia prevalenciát igazolt.

Az autonóm neuropathia és a cirkadián vérnyomásváltozások összefüggését vizsgálva bebizonyították, hogy a diurnális ritmus megváltozása hypertoniás cukorbetegben is az autonóm neuropathia függvénye. Hypertoniás, IGT-s betegekben a 24 órás vérnyomásmonitorozás során a hypertoniás időindex és hyperbariás impakt értékek egyaránt egyértelmű összefüggését írták le az autonóm károsodás előfordulásával, és annak súlyosságával. Chen és munkatársai, dipper és non-dipper hypertoniásokban a szívfrekvencia spektrális analízise és a glukóztolerancia egyidejű vizsgálatával igazolták, hogy a csökkent glukóztoleranciájú betegekben a vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológiás csökkenésének elmaradásáért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé.

Számos epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy diabetesben a kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek jelentős szerepe van a neuropathia létrejöttében. A Pittsburgh vizsgálatban a hypertonia, az emelkedett LDL-, és csökkent HDL-koleszterin érték a neuropathia független előrejelző tényezőjének bizonyult. EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban az autonóm idegrendszeri károsodás egyértelmű pozitív összefüggést mutatott az életkorral, a diabetes időtartamával, a diasztolés vérnyomásértékkel, a szérum össz-koleszterin, LDL-koleszterin, és triglicerid szintjével, valamint a microalbuminuriával és a dohányzással. A perifériás neuropathia az életkorral, a diabetes időtartamával, az anyagcserehelyezettel és a legfontosabb

kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal volt összefüggésben. Ugyanakkor ez idáig csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében nem történtek tanulmányok arra vonatkozóan, hogy vajon a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepet játszanak-e a neuropathia kórfejlődésében csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

## CÉLKITŰZÉS

Munkám során a következő kérdésekre kerestem a választ:

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

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Keresztmetszeti vizsgálatunkba hetvenöt csökkent glukóztoleranciájú egyént (férfi/nő: 34/41, életkor [ $\pm$ SD]: 58,67 $\pm$ 11,05 év, éhomi vércukor: 5,63 $\pm$ 0,58 mmol/l, 120' vércukor: 8,74 $\pm$ 0,96 mmol/l, HbA1c: 6,03 $\pm$ 0,30%), valamint negyven élekorban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (férfi/nő: 17/23, életkor [ $\pm$ SD]: 55,13 $\pm$ 9,95 év, éhomi vércukor: 4,67 $\pm$ 0,47 mmol/l, 120' vércukor: 4,93 $\pm$ 0,45 mmol/l, HbA1c: 5,00 $\pm$ 0,47%) vontunk be.

A csökkent glukótoleranciát a WHO 1999-es ajánlásának megfelelő vércukorértékek alapján diagnosztizáltuk (az éhomi vércukorszint <7,0 mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $\geq$ 7,8 és <11,0 mmol/l). Emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) nem fordult elő a vizsgált egyének körében.

A tanulmányban résztvevő minden személyt felkértünk, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában az erőteljes fizikai terheléstől, a dohányzástól, a koffein és az alkoholfogyasztástól tartózkodjon.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatására a Ewing-féle öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet alkalmaztuk, ill. a szívfrekvencia variabilitását (HRV) és a vérnyomás cirkadián ritmusát vizsgáltuk. A vérnyomásmérések a nappali időszakban 20, éjszaka pedig 30 percenként követték egymást.

A kardiovaszkuláris reflextesztek közül a mélylégzést, a Valsalva-manővert és a felállást kísérő szívfrekvencia-változások főként a paraszimpatikus, míg a tartós kézizomfeszülést kísérő és a felállást követő vérnyomásváltozások elsősorban a szimpatikus rendszer működését jellemzik.

A 24-órás szívfrekvencia és vérnyomás variabilitás vizsgálata a Meditech Cardiotens-01 kombinált ABPM- és EKG-monitor rendszer alkalmazásával történt, az értékelést hitelesített Medibase software segítségével végeztük. A HRV jellemzésére az időtartománybeli mutatók közül a geometriai feldolgozás alapján meghatározott, és az össz-variabilitást jellemző HRV trianguláris index-et (az összes R-R intervallum és a leggyakoribb kategóriába eső R-R intervallumok számának hányadosa) határoztuk meg. Vizsgálatainkban az ABPM paraméterek közül a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásokat (RRS, RRD), a nappali időszak szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásait (daytime-RRS, daytime-RRD), az éjszakai periódus szisztolés és

diasztolés átlagvérvnyomásait (night-time RRS, night-time RRD) és a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID) értékeltük.

A perifériás szenzoros funkció megítélésére a Neurometer-R készüléket, a Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillát, valamint Semmes-Weinstein monofilamentumot alkalmaztuk. A Neurometer-R az áramérzet küszöbértékek (current perception threshold: CPT) meghatározása révén alkalmas mindhárom szenzoros idegrosttípus működésének egyidejű vizsgálatára. Kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva a testfelületen az áramérzet küszöbértékeket (current perception threshold, CPT) határoztuk meg. A vizsgálatot mind a felső (n. medianus), mind az alsó végtagon (n. peroneus) három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz, 5 Hz) végeztük. A magas frekvencián nyert CPT-értékek a szenzoros rostok vezetési sebességével, illetve a vibrációs ingerküszöb értékével mutatnak korrelációt és a vastag rostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást. Az alacsony frekvencián kapott CPT-adatok a vékony rostok funkcióját tükrözik és a hőérzetet vizsgáló módszerek eredményeivel állnak összefüggésben.

A Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvilla a vibrációérzésről, tehát - a vezetési sebesség méréshez hasonlóan - a vastag rostok funkciójáról nyújt felvilágosítást. A Semmes-Weinstein monofilamentum a protektív érzés vizsgálatára alkalmas.

Az adatok statisztikai feldolgozását SPSS 14.0 szoftver segítségével végeztük. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A normális eloszlású adatokat átlag $\pm$ SD formájában, a normál eloszlástól eltérő adatokat median (interquartilis tartomány) formájában tüntettük fel. Az utóbbi adatokat log-transzformáltuk a normalitás javítása céljából. A vizsgált beteg- és kontrollcsoport összehasonlításakor kétmintás t-próbát, ill. szükség szerint Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk, a kategorikus változók esetében a különbségeket  $\chi^2$ -próba segítségével értékeltük.

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

neuropathia hatásának elkülönítésére további szenzitivitási vizsgálatot is végeztünk, aminek során az ABPM során nyert adatokat hasonlítottuk össze a kontrollcsoportban az IGT-s autonóm neuropathiás és az IGT-s autonóm neuropathia mentes csoportokkal ANOVA teszttel előre definiált kontrasztok alkalmazásával. A teljes vizsgálati populációban az ABPM és a standard kardiovaszkuláris reflextesztek közötti összefüggések vizsgálata Spearman-féle korrelációs számítás segítségével történt.

A szenzoros neuropathia és az IGT közötti kapcsolat vizsgálatára logisztikus regressziót használtunk, aminek során a szenzoros neuropathia volt a függő és az IGT a független változó. A további potenciális magyarázó tényezők elemzésére az előző modellhez lépésenként kardiovaszkuláris rizikófaktorok csoportjait adtuk hozzá. Utolsó lépésként az összes kardiovaszkuláris rizikófaktort tartalmazó modellhez egyesével adtuk hozzá a vizsgált glikémiás paramétereket. A szenzoros neuropathiával univariációs tesztekben összefüggést ( $p < 0,1$ ) mutató paraméterek mindegyikét elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell számára, majd a paraméterek lépésenkénti eltávolításával határoztuk meg a szenzoros neuropathia független meghatározóit.



## **EREDMÉNYEK**

### **1. Az autonóm neuropathia prevalenciája és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél**

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája 57,3%-nak bizonyult. Harminckét esetben enyhe, míg tizenegy esetben kifejezett autonóm idegrendszeri károsodást tudunk kimutatni. A 43 autonóm neuropathiában szenvedő személy közül 15 esetben izoláltan paraszimpatikus funkciózavar, 28 esetben pedig egyidejűleg szimpatikus és paraszimpatikus károsodás igazolódott. A kontrollcsoportban kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nem fordult elő.

A csökkent glukóztoleranciájú csoportban a kardiovaszkuláris reflexesztek közül a mély be- és kilégzést kísérő szívfrekvencia-változás ( $11,7 \pm 6,3$  [ $\pm$ SD] vs.  $19,8 \pm 4,1$  ütés/perc;  $p=0,0001$ ), a felállást közvetlen kísérő szívfrekvencia-változás ( $1,2 \pm 0,1$  vs.  $1,2 \pm 0,2$ ;  $p=0,04$ ) és a Valsalva-hányados ( $1,2 \pm 0,2$  vs.  $1,5 \pm 0,2$ ;  $p=0,0001$ ) értéke szignifikánsan kisebb, a felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb ( $4,8 \pm 6,2$  vs.  $0,7 \pm 2,2$  Hgmm;  $p=0,0002$ ), a tartós kézizomfeszülést kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés pedig szignifikánsan alacsonyabb ( $17,8 \pm 7,6$  vs.  $24,0 \pm 6,3$  Hgmm;  $p=0,0003$ ) volt a kontroll csoportban megfigyelt adatokhoz képest.

Az autonóm funkciót a 24 órás szívfrekvencia variabilitással értékelve a csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a HRV trianguláris index értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest ( $27,95 \pm 8,42$  [ $\pm$ SD] vs.  $39,5 \pm 9,28$ ;  $p < 0,0001$ ).

### **2. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában**

Jóllehet az anamnézis és az eseti vérnyomásmérések alapján a vizsgálatban részt vevő összes személy normotóniásnak bizonyult, a 125 Hgmm-t elérő vagy azt meghaladó 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek alapján IGT-s egyének csoportjában 35 (46,7%) személy esetében derült fény korábban fel nem ismert

magasvérnyomásra, ebből 25 (33,3%) egyén esetében egyidejűleg kardiovaszkuláris autonóm neuropathia is fennállt. A kontrollcsoportban 9 (22,5%) esetben igazolódott hypertonia. Szignifikánsan magasabb volt a fel nem ismert magasvérnyomás előfordulása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes IGT-s egyének csoportjához ( $p=0,021$ ) és a kontrollcsoporthoz ( $p=0,001$ ) viszonyítva egyaránt.

A csökkent glukóztoleranciájú személyek és a kontrollcsoport ABPM paramétereinek összehasonlításakor a 24 órás szisztolés (MD [átlagos különbség]: -9,4; 95%CI [Konfidencia Intervallum]: 1,6-9,0) és diasztolés (MD: -4,0; 95%CI: -6,6--1,5) átlagvérnyomás értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak IGT-s egyének csoportjában összehasonlítva a kontrollcsoporttal. A vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés (MD: 4,1; 95%CI: 1,2-6,9) és diasztolés (MD: 3,9; 95%CI: 0,4-7,4) diurnális index értékek esetében szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a kontrollhoz képest csökkent glukóztoleranciában, azaz a vérnyomás cirkadián ritmusa beszűkült volt IGT-ben. A szívfrekvenciát (MD: 5,3; 95%CI: 1,6-9,0) szintén szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk IGT-s csoportban a kontrollhoz viszonyítva, míg a non-dipper jelenség (MD: 0,2; 95%CI: 0,09-0,5) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt IGT-s egyének körében a kontrollcsoporthoz képest.

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

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

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

Az egyes csoportok HRVti és ABPM paramétereinek összehasonlításakor jól megfigyelhető, hogy kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában szignifikánsan emelkedett volt a 24

órás diasztolés átlagvérnyomás ( $75\pm 6$  [ $\pm$ SD] vs.  $71\pm 6$  Hgmm;  $p=0,045$ ) és a non-dipper jelenség ( $22/32$  vs.  $12/40$ ;  $p=0,003$ ) előfordulása a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Hasonló, de sokkal jelentősebb mértékű különbségeket észleltünk a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének és a kontrollcsoport összehasonlításakor. Továbbá, a vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés ( $8,5\pm 8,7$  vs.  $13,2\pm 5,4$ ;  $p=0,007$ ) és diasztolés ( $13,8\pm 10,0$  vs.  $18,4\pm 7,1$ ;  $p=0,043$ ) diurnális index értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, míg a 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek ( $129\pm 13$  vs.  $117\pm 10$  Hgmm;  $p<0,0001$ ) szignifikánsan magasabbak voltak kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének esetében a kontrollcsoporthoz képest.

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

#### **4. A szenzoros neuropathia előfordulása és jellegzetességei csökkent glukóztoleranciában**

Jelen tanulmány során csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének körében a szenzoros neuropathia prevalenciája 58,3%, míg a kontrollcsoportban 10,3% volt. IGT-s egyének csoportjában izoláltan hyperaesthesiára jellemző alacsonyabb áramérzet-küszöbértékek 5 esetben, izoláltan hypaesthesiára jellemző magasabb áramérzet küszöbértékeket 21 esetben fordultak elő, míg 16 esetben hyper- és hypaesthesiás károsodás egyaránt fennállt.

#### **5. A szenzoros neuropathia kialakulásának rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában**

Csökkent glukóztoleranciában mind a kardiovaszkuláris autonóm ( $43/74$  vs.  $0/40$ ;  $p<0,0001$ ), mind pedig a szenzoros ( $42/75$  vs.  $4/40$ ;  $p<0,0001$ ) neuropathia

prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest. A két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereit összehasonlítva szignifikánsan magasabb HbA<sub>1c</sub> ( $6,03 \pm 0,30$  [ $\pm$ SD] vs.  $5,00 \pm 0,47$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), éhomi vércukorérték ( $5,63 \pm 0,58$  vs.  $4,67 \pm 0,47$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), 120' vércukorérték ( $8,74 \pm 0,96$  vs.  $4,93 \pm 0,45$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), testsúly ( $84,09 \pm 15,38$  vs.  $72,03 \pm 12,42$  kg;  $p < 0,0001$ ), BMI ( $29,94 \pm 4,71$  vs.  $25,05 \pm 3,97$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ), 24 órás szisztolés ( $126,14 \pm 11,81$  vs.  $116,69 \pm 10,22$  Hgmm;  $p < 0,0001$ ) és diasztolés ( $75,14 \pm 6,78$  vs.  $71,10 \pm 6,04$  Hgmm;  $p = 0,002$ ) átlagvényomás és szívfrekvencia ( $72,63 \pm 9,67$  vs.  $77,97 \pm 8,92$  ütés/perc;  $p = 0,005$ ) értékeket találtunk IGT-ben a kontrollcsoporttal szemben.

Logisztikus regressziós modell segítségével próbáltuk meghatározni, hogy a csökkent glukóztoleranciával összefüggő paraméterek közül melyek magyarázzák a szenzoros neuropathia jelenlétét IGT-ben. A szenzoros neuropathia prevalenciája 11x magasabb volt csökkent glukóztoleranciában (OR [Odds Ratio]: 11,23; 95% CI [Konfidencia Intervallum]: 3,57-35,35) összehasonlítva a kontrollcsoporttal. Ezt az összefüggést nem magyarázta sem az elhízás (BMI) (OR: 12,97; 95% CI: 3,65-46,00), sem a szívfrekvencia vagy a vérnyomásparaméterek (OR: 17,10; 95% CI: 4,28-68,28), sem pedig az autonóm neuropathia fennállása (OR: 13,87; 95% CI: 3,18-60,58), csupán a vércukoparaméterekre való további korrekció (OR: 1,58; 95% CI: 0,07-35,68). Következő lépésként a vércukoparamétereket külön-külön hozzáadva a modellhez a HbA<sub>1c</sub>-nek nem volt jelentős hatása a szenzoros neuropathia és az IGT közötti összefüggésre (OR: 13,94; 95% CI: 1,84-105,5), míg az éhomi vércukor jelentősen gyengítette azt (OR: 6,75; 95% CI: 1,33-34,27), és a szignifikanciát az összefüggés a 120' vércukorra történő korrekció során veszítette el (OR: 3,76, 95% CI: 0,26-54,10).

A teljes vizsgálati populációt szenzoros neuropathiában szenvedő (n=46) és szenzoros neuropathia mentes (n=65) csoportokra bontva, a szenzoros neuropathiában szenvedő csoportban szignifikánsan magasabb volt az életkor ( $61,00 \pm 10,61$  [átlag $\pm$ SD] vs.  $54,95 \pm 10,39$  év;  $p = 0,003$ ), a BMI ( $29,33 \pm 4,41$  vs.  $27,36 \pm 5,34$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ), a testsúly ( $85,62 \pm 14,3$  vs.  $76,10 \pm 15,40$  kg;  $p = 0,001$ ), a testmagasság ( $170,50 \pm 8,00$  vs.  $166,90 \pm 8,96$  cm;  $p = 0,033$ ), a HbA<sub>1c</sub> érték ( $5,91 \pm 0,38$  vs.  $5,47 \pm 0,67$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), az éhomi vércukorérték ( $5,63 \pm 0,58$  vs.  $5,05 \pm 0,71$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), a 120' vércukorérték ( $8,44 \pm 1,50$  vs.  $6,70 \pm 2,02$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ), és szignifikánsan

alacsonyabb az összkoleszterin ( $4,78 \pm 0,90$  vs.  $5,20 \pm 1,12$  mmol/l;  $p=0,031$ ) és az LDL-koleszterin szint ( $2,88 \pm 0,72$  vs.  $3,29 \pm 0,96$  mmol/l;  $p=0,027$ ) a szenzoros neuropathia mentes csoporthoz képest. Szignifikánsan gyakoribb volt kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (26/65 vs. 16/46;  $p<0,0001$ ), a csökkent glukóztolerancia (42/65 vs. 30/46;  $p<0,0001$ ) és férfi nem (26/65 vs. 24/46;  $p=0,053$ ) szenzoros neuropathiában szenvedők körében a szenzoros neuropathiában enm szenvedők csoportjához képest. Nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két csoport között a dohányzásban, a szisztolés és a diasztolés átlagvérnyomás értékekben valamint a triglicerid és a HDL-koleszterin szintekben.

A szenzoros neuropathia független prediktorai a vizsgálati populációban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (OR [Odds Ratio]: 3,28; 95%CI [Konfidencia Intervallum]: 0,99-10,90), az életkor (OR: 1,06; 95%CI 1,00-1,12), a 120' vércukor (OR: 1,87; 95%CI: 1,20-2,63) és a testmagasság (OR: 1,12; 95%CI: 1,04-1,21) voltak.

## KÖVETKEZTETÉSEK

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

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

## 9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 9.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

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

**IF: 3,064**

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

**IF: 6,718**

### 9.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

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

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

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

**IF: 3,553**



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

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

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

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

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

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

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

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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