

A diabetes, a hipertónia, illetve együttes hatásuk a
kardiovaszkuláris autonóm funkcióra.
Szükség van-e a kézizomfeszítést kísérő
vérnyomásváltozások értékelésére az autonóm neuropathia
diagnosztikájában?

Doktori értekezés

Dr. Körei Anna Erzsébet

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Hosszúfalusi Nóra, PhD, DSc, egyetemi docens
Dr. Vörös Péter, PhD, osztályvezető főorvos

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

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Halmos Tamás, az MTA doktora,
egyetemi tanár
Dr. Jánoskúti Livia, PhD, egyetemi docens

Budapest
2016

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
I.1. A diabeteses neuropathia.....	8
I.1.1. A diabeteses neuropathia prevalenciája.....	10
I.1.1.1. A diabeteses neuropathia patomechanizmusa.....	11
I.1.1.2. Metabolikus tényezők.....	14
I.1.1.3. Vaszkuláris tényezők.....	14
I.1.1.4. Újabb koncepciók a diabeteses neuropathia patomechanizmusa terén.....	15
I.1.2. A szenzoros neuropathia klinikai képe és prognosztikus jelentősége.....	16
I.1.3. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia.....	19
I.1.3.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinika képe és prognosztikus jelentősége.....	19
I.1.3.2. Az autonóm neuropathia és a hipertónia összefüggései.....	23
II. CÉLKITŰZÉSEK	26
III. MÓDSZEREK.....	27
III.1.1. Vizsgált betegcsoportok.....	27
III.1.2. A betegbeválasztás feltételei.....	27
III.1.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	28
III.1.2.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában.....	30
III.2. Vizsgálati módszerek.....	32
III.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata.....	32

III.2.1.1. A Ewing által standardizált hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek.....	32
III.2.1.1.1. Mélylélegzést kísérő szívfrekvencia változások.....	33
III.2.1.1.2. Valsalva-hányados.....	33
III.2.1.1.3. Felállást követő szívfrekvencia változások (ún. 30/15 hányados).....	34
III.2.1.1.4. Felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások (orthostaticus hypotonia teszt).....	35
III.2.1.1.5. Tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt).....	35
III.2.1.2. Az autonóm neuropathia súlyosságának megállapítása.....	36
III.2.1.3. A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) elemzése.....	38
III.2.1.3.1. A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartománybeli mutatói.....	39
III.2.1.3.2. A szívfrekvencia-variabilitás időtartománybeli mutató.....	39
III.2.1.3.3. A szívfrekvencia-variabilitás mutatói közötti összefüggések	40
III.2.2. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) elemzése.....	42
III.2.3. A szenzoros funkció vizsgálata.....	44
III.3. Statisztikai módszerek.....	46
III.3.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	46
III.3.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában.....	46
IV. EREDMÉNYEK	48
IV.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	48
IV.1.1. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	49

IV.1.2.A kardiovaszkuláris reflextesztek alakulása hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	51
IV.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában	52
IV.2.1.A handgrip teszt diagnosztikus értéke és többi reflexteszttel mutatott összefüggései.....	52
IV.2.1.1. A handgrip teszt szenzitivitása és specificitása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában.....	53
IV.2.1.2. A handgrip teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredménye közötti összefüggés vizsgálata.....	54
IV.2.2. A handgrip teszt eredményét befolyásoló tényezők vizsgálata.....	55
IV.2.2.1. A handgrip teszt eredménye és a populáció antropometriai és klinikai paraméterei közötti összefüggés.....	55
IV.2.2.2. A handgrip teszt és a hipertónia közötti független összefüggés.....	57
IV.2.2.3. Az aktuális szisztolés és kiindulási diasztolés vérnyomásértékek hatása a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértékére.....	58
V. MEGBESZÉLÉS	59
V.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében.....	59
V.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában.....	63
V.2.1. A handgrip teszt diagnosztikus értéke és többi reflexteszttel mutatott összefüggései.....	63
V.2.2. A handgrip teszt eredményét befolyásoló tényezők vizsgálata.....	66
VI. KÖVETKEZTETÉSEK	70
VII. ÖSSZEFOGLALÁS	72
VIII. IRODALOMJEGYZÉK	74
IX. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	97
IX.1. Értekezés témájához kapcsolódó közlemények	97

IX.2.	Értekezés témájától független közlemények.....	97
X.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	100

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM= ambuláns vérnyomás monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring)

ADP, ATP= adenzin-difoszfát (adenosine diphosphate), adenzin-trifoszfát (adenosine triphosphate)

AGE= előrehaladottan glikozilált végtermék (advanced glycosilated endproduct)

BMI= testtömeg-index (body mass index)

BRS= baroreceptor-szenzitivitás

CAN= cardiovascular autonomic neuropathy (kardiovaszkuláris autonóm neuropathia)

COPD= krónikus obstruktív tüdőbetegség

DAG=diacil-glicerín

EKG=elektrokardiogram

GAPDH= glicerinaldehid-foszfát-dehidrogenáz

GLUT= glukóz-transzporter

HbA1c= hemoglobín A_{1c}

HF= a HRV spektrális analízisének magas frekvenciájú komponense (high-frequency component)

HRV= szívfrekvencia-variabilitás (heart rate variability)

HRV_{ti}=HRV trianguláris index

HT= hipertónia

ICD= implantálható kardioverter defibrillátor (implantable cardioverter defibrillator)

IDDM= inzulin-dependens diabetes mellitus

IDF= International Diabetes Federation

LF=a HRV spektrális analízisének alacsony frekvenciájú komponense (low-frequency component)

LDL= alacsony denzitású lipoprotein (low-density lipoprotein)

MCT=monokarboxilát-transzporter

MIBG=metajodo-bezil-guanidin (szcintigráfia)

NAD= nikotinamid-adenin-dinukleotid

NO= nitrogén-monoxid

NOS= NO-szintáz

OGTT= orális glukóztolerancia teszt

PAI-1= plazminogén-aktivátor inhibitor

PARP= poli-ADP-ribóz-polimeráz

PKC=protein-kináz C

ROS= reaktív oxigénszámazékok (reactive oxygen species)

SD= standard deviáció

SLE= szisztémás lupus erythematosus

T1DM, T2DM= 1-es/2-es típusú cukorbetegség

TGF β = transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor)

TP= a HRV teljes spektrum teljesítménysűrűsége (total power)

VEGF=vaszkuláris növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

WHO= World Health Organistaion (Egészségügyi Világszervezet)

I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I.1. A diabeteses neuropathia

A neuropathia- vagyis az idegbántalom-ritkán önálló kórkép, általában más betegségek részjelenségeként, illetve szövődményeként jelentkező tünet, tünetegyüttes. A neuropathia kialakulásának hátterében meghúzódó jelenleg ismert betegségek száma több százra tehető, mégis a klinikai esetek többségéért mindössze néhány kórkép felelős. A fontosabb kórállapotok között említhetjük az anyagcserezavarokat, a különböző szisztémás autoimmun kórképeket (sarcoidosis, rheumatoid arthritis, SLE, gyulladásoos bélbetegségek, stb.), toxikus ártalmakat, fertőzéseket és az allergiás reakciók talaján kialakuló polyneuropathiákat. A neuropathia kialakulásához vezető leggyakoribb belgyógyászati betegségek az alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus májbetegségek, hematológiai kórképek, krónikus vesebetegségek, egyéb anyagcserezavarok és endokrin kórképek. A cukorbetegség az idegbántalmak mintegy harmadáért felelős, azonban a diabeteses neuropathia nemcsak gyakoriságánál, de prognosztikus jelentőségénél fogva is kiemelkedő klinikai fontossággal bír (1). A diabetes mikrovaszkuláris szövődményeinek sorában kimagasló jelentőségű a neuropathia, amely a 2-es típusú cukorbetegék több mintegy felében hosszabb-rövidebb betegség tartam után megjelenik és mai ismereteink alapján az egyetlen, mely már a cukorbetegség diagnózisának időpontjában, sőt már azt megelőzően, a csökkent glukóztolerancia állapotában jelen lehet. Az esetek döntő többségében krónikus szenzomotoros polyneuropathia és autonóm neuropathia kialakulására számíthatunk: mindkettő a progrediáló neuropathia formák közé tartozik (2). Emellett a neuropathia diabetica a neuropathiák közül a legtöbbet vizsgált és patomorfológáját, patogenetikai folyamatait tekintve a legjobban ismert kórforma, melyen keresztül a többi neuropathiás kórkép kialakulása is értelmezhetővé válhat.

I.1.1. A diabeteses neuropathia prevalenciája

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) 2014-es Diabetes Atlas adatai alapján a cukorbetegek száma világszerte 387 millióra tehető és ennek a számnak 2035-ig további 205 millió fővel való növekedése várható. További problémát jelent, hogy a cukorbetegség az esetek több mint 46%-a nem kerül felismerésre és kezelésre (3), ez pedig a diabetes mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek és azok kezelési költségeinek ugrásszerű emelkedését vonja maga után. A cukorbetegség világméretű terjedése következtében a diabeteses neuropathiában szenvedők száma 2030-ig előreláthatóan nagyjából duplájára növekszik (4).

A diabeteses neuropathia irodalmi prevalenciája igen széles határok között mozog. A gyakoriságban mutatkozó jelentős eltéréseknek számos oka lehet: a klinikai és epidemiológiai tanulmányokban sokszor különbözőképpen határozzák meg a neuropathia definícióját, a neuropathia diagnosztikus kritériumai nem egységesek, eltérő szenzitivitású és specifitású vizsgálómódszereket alkalmaznak, de a vizsgált populáció összetétele (diabetes tartama és típusa) is nagymértékben befolyásolja az eredményeket (5). Az autonóm neuropathia gyakoriságát 1,6-90%-ra (6), míg a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulását a legtöbb szerző a diagnosztikus kritériumoktól és a vizsgált populációtól függően 16% és 20% közé teszi a teljes diabeteses populációban (7, 8). Előrehaladott 2-es típusú cukorbetegségben ez utóbbi prevalenciája a 65%-ot is elérheti (9), de frissen felfedezett 1-es és 2-es típusú diabeteses betegekben is körülbelül 7-8%-ra tehető a kardiovaszkuláris reflexesztek segítségével igazolt kardiovaszkuláris diszfunkció aránya (10). Egy hazai vizsgálatban az autonóm neuropathia jelenlétét újonnan felismert 1-es típusú cukorbetegségben 14%-nak találták (11).

A populációt jellemző, nagy esetszámú vizsgálatok alapján a polyneuropathia előfordulása 1-es típusú cukorbetegségben 8-54% közötti, 2-es típusú cukorbetegségben pedig 8-46% közötti volt (12-18). Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit és rizikófaktorait felmérő eddigi legnagyobb multicentrikus epidemiológiai tanulmányban, az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban a perifériás neuropathia gyakorisága 28%-nak (19), míg az autonóm neuropathia előfordulása 36%-nak bizonyult (20).

Frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegségben a szenzoros károsodás prevalenciája egy keresztmetszeti tanulmány tanúsága szerint akár a 26%-ot is elérheti (21).

I.1.2. A diabeteses neuropathia patomechanizmusa

Bár a diabeteses neuropathia kialakulásáért felelős patofiziológiai folyamatok feltárása nyomán az utóbbi évtizedekben jelentős mértékben bővültek ismereteink, a molekuláris történések és az egyénekenként sokszor igen változatos klinikai, tüneti manifesztációk háttere minden részletében a mai napig sem teljesen ismert.

A DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) és a UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) adatai igazolták, hogy a hiperglikémia a fő kóroki tényező a diabeteses neuropathia kifejlődése során (22, 23). A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét a neuropathia kialakulásában ma már szintén számos tanulmány támasztja alá. A EURODIAB IDDM Prospective Study adatai szerint a diabetestartam és a HbA1c érték mellett a BMI, a dohányzás, az emelkedett össz-és LDL-koleszterin szint, triglicerid szint, a kardiovaszkuláris megbetegedés jelenléte, a mikro-és makroalbuminuria és a retinopathia fennállása voltak a perifériás szenzoros neuropathia legfontosabb előrejelzői (24). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prediktorainak az életkor, a HbA1c érték, a szisztolés vérnyomás, a disztális szenzoros neuropathia és a retinopathia bizonyultak (25).

A diabeteses neuropathia valójában egyidejűleg és egymással párhuzamosan zajló és több ponton kapcsolódó metabolikus és mikrovaszkuláris folyamatok eredményeképpen jön létre: a károsodások elsődleges helye az axon és mielinhüvelye az azt körülvevő kötőszövetes elemekkel és endoneuriális érhálózattal. A metabolikus és mikrovaszkuláris folyamatok egyik kapcsolódási pontja a nitrogén-monoxid (NO) (26-28), melynek szöveti szintje a csökkent antioxidáns védelem, illetve a reaktív oxigéngyökök fokozott képződése következtében csökkenhet. A NO amellet, hogy részt vesz a vazodilatáció fenntartásában, számos anyagcsere-hatással is rendelkezik: befolyásolja diacil-glicerin (DAG) termelődését és az aldóz-reduktáz aktivitását (28, 29). A DAG-PKC (protein-kináz C) több anyagcsere- és proliferációs folyamat jelátvitelében szekunder messenger szerepét tölti be, így aktiválja az indukálható NO-

szintáz enzimet (NOS), foszforilál számos citoszkéletális és adhéziós fehérjét és vesz részt ezáltal a hiperglikémiát kísérő fokozott érpermeabilitás és kóros érproliferáció (VEGF) kialakulásában. Manapság az oxidatív stresszt tartják a diabetes mikrovaszkuláris szövődményeinek közös patomechanikai tényezőjének (28-30).

I.1.2.1. Metabolikus tényezők

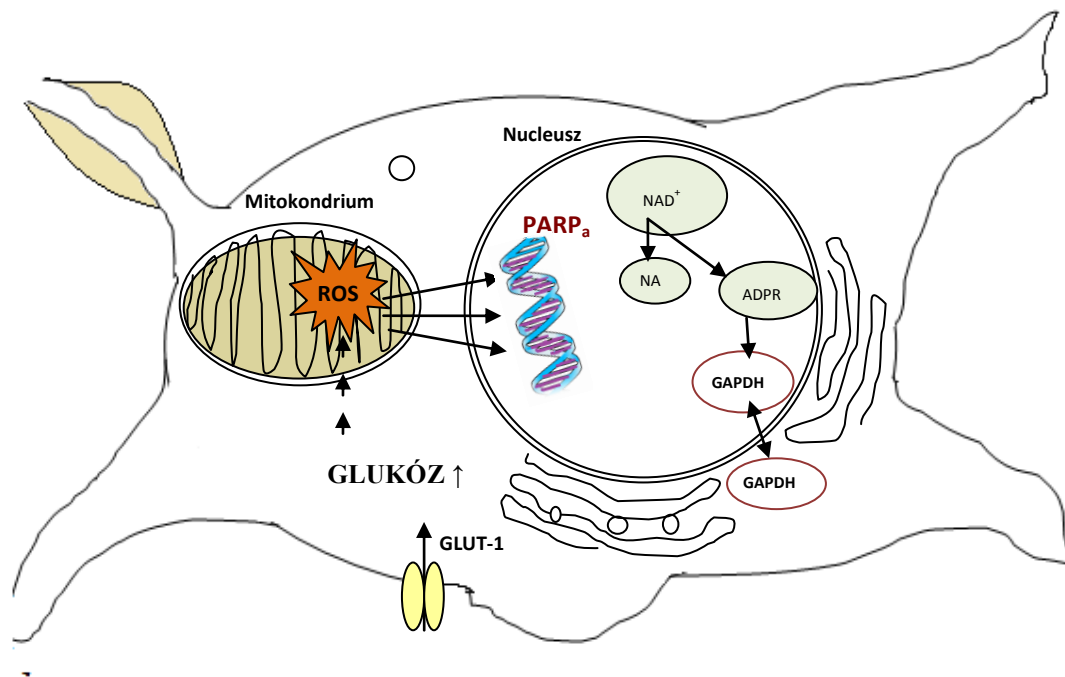
A hiperglikémia által közvetlenül kifejtett „neurotoxicitásban” is több folyamat etiológiai jelentőségű, de a tartós hiperglikémia által okozott, az egyedi sejtek szintjén létrehozott oxidatív stressz tekinthető a központi elemnek (31).

A microangiopathiás szövődmények azon sejteket érintik, melyek hiperglikémia fennállása esetén nem képesek a befelé irányuló glukóztranszportot csökkenteni, sőt a nagyobb koncentrációgrádiensnek megfelelően több glukóz áramlik be a sejtekbe. Ezen sejtek a kapilláris endothelsejtek, a veseglomerulusok mesangiális sejtjei, a neuronok, valamint a Schwann-sejtek a perifériás idegrostokban, melyek cukorigényüket a GLUT-1 transzporter révén elégitik ki. A megnövekedett intracelluláris glukóz koncentráció a glikolízis és a citrátkör fokozott működését eredményezi a további szubsztrátok felhalmozódása miatt, nagy mennyiségben elektrondonorokat (NADH+H⁺, FADH₂) szolgáltatva a mitochondriális légzési lánc számára. Az elektronok normális esetben végighaladnak a légzési lánc komponensein és végül a molekuláris oxigénre kerülnek, melyet vízzé redukálnak. Az elektron-transzportlánc úgy szervezett, hogy az ATP-szint pontosan szabályozható a sejten belül. A transzport során –ahogy az elektronok egyre alacsonyabb energiaszintre kerülnek, potenciálkülönbséget jön létre a membrán két oldala között, mely hajtja az ATP szintézisét.

A fentiekkel ellentétben hiperglikémia esetén a sejtekben a magasabb glukóz-koncentráció és elektrondonor-szint következtében a mitochondriális membránon gátlódik az elektrontranszfer, melynek folytán az elektronok visszakerülnek a koenzimQ-ra, ez pedig az elektronokat egyenként a molekuláris oxigénre juttatja, O₂- (szuperoxid-gyököt) generálva (31).

A szuperoxid önmagában is inaktíválja a GAPDH (glicerín-aldehid-foszfát-dehidrogenáz) enzimét. Valószínűbb azonban, hogy inaktíváló enzimatikus modifikáció hatására csökken ezen enzim aktivitása. Az intracelluláris O₂--szint emelkedése DNS-

lánctöréseket okoz, így aktiválja a DNS-repairben jelentős PARP (poli-ADP-ribóz-polimeráz) enzimet a sejtmagban. A PARP működése során ADP-ribóz csoportokat halmoz fel a magban tartózkodó GAPDH-n és más nukleáris fehérjéken (31, 32). A GAPDH enzim inaktiválása pedig –ahogyan ezt a későbbiekben látni fogjuk– kulcsmomentum az idegszövet károsodásához vezető további folyamatok elindításában.



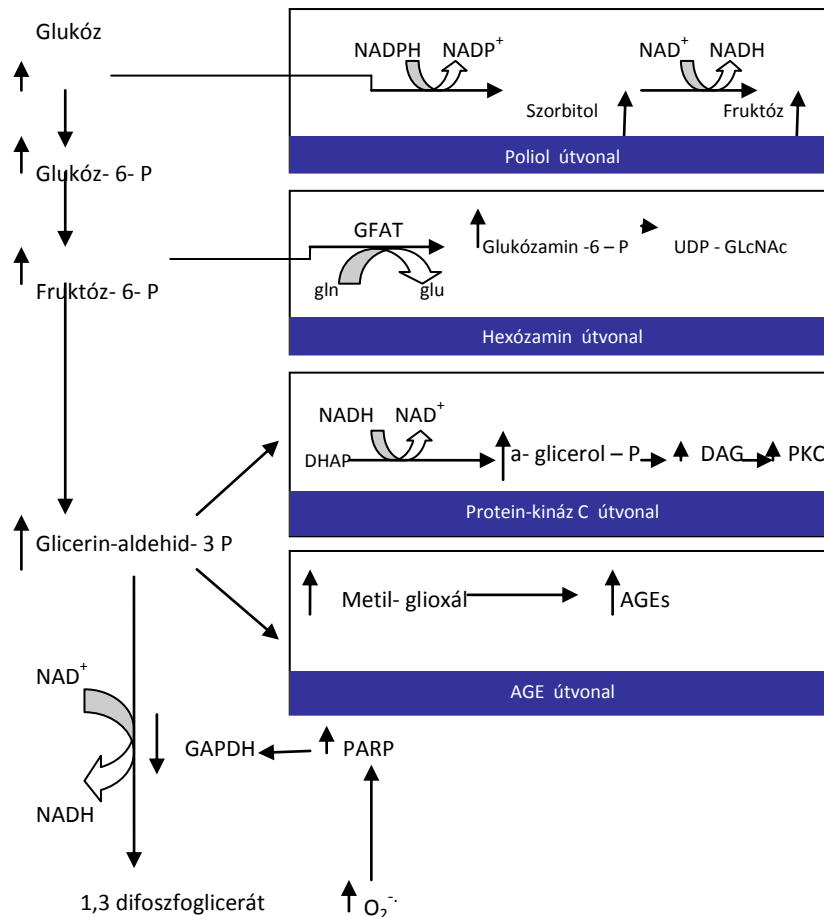
1. ábra: A reaktív oxigéngyökök által okozott DNS-károsodás aktiválja a PARP-ot, mely a GAPDH enzim inaktiválásához vezet (idegsejt sematikus rajza)
 GLUT: glukóz-transzporter; ROS: reaktív oxigéngyökök; PARP: poli-ADP-ribóz-polimeráz; NA: nikotinamid; NAD: nikotinamid-dinukleotid; ADPR: ADP-ribóz; GAPDH: glicerín-aldehyd-foszfát-dehidrogenáz enzim

A GAPDH gátlása következtében megnő a sejtben a glicerín-aldehyd-3-foszfát szintje, illetve felhalmozódik a glikolízis folyamatának összes megelőző intermedierje, és ez a 2. ábrán látható reakciók sorát indítja el a sejtben.

A felhalmozódott glukóz szorbitollá, illetve fruktózzá alakul (poliol-út), melyek fokozott képződése károsítja az idegszövet működését: a hiperozmózis elkerülése céljából az ozmotikus kompenzáció részeként a sejt taurint és mioinozitolt veszít, csökken az antioxidáns glutation-képződés, a kifejezett autooxidációs képességű fruktóz

növeli a szabadgyök-felszabadulást, fokozódik a glikoziláció és az AGE-képződés (advanced glycosylated endproduct) (33). A mioinozitol depléció jelentősége a sejtmembrán foszfoinozitidek képzésének károsodása, mely a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -áz működésének csökkenéséhez és ezáltal az ingerületvezetés, valamint az aminosav-felvétel károsodásához vezet. A Na^+ -tartalom emelkedése axonduzzadást, az axon és a mielinhüvely szétválását okozza (29, 34).

A hexózamin-út eredményeképpen UDP-N-acetil-glukózamin képződik, mely aztán a PAI-1 és TGF β fokozott termeléséhez és jelátviteli utak módosulásához vezet.



2. ábra: A hiperglikémia hatására aktiválódó alternatív anyagcsere-útvonalak (Brownlee 2009 nyomán (32))

A gliceri-aldehid-3-foszfátból képződik a metil-glioxál, mely az AGE (advanced glycated endproducts, előrehaladottan glikozilált végtermékek) legfontosabb prekursora. Az AGEs három mechanizmus révén károsítják a sejteket. Egyrészt glikációval módosítják az intracelluláris fehérjéket, melyek közül számos a géntranszkripció szabályozásában vesz részt. Másfelől az AGE prekursorok a sejtekből kidiffundálva keringő plazmafehérjéket. Ezen módosított proteinek aztán az AGE-receptorokhoz (RAGE) kötődve aktiválják azokat, ezáltal fokozzák gyulladásozó citokinek és növekedési faktorok termelődését (35).

Szintén a glicerin-aldehid-foszfát okolható a sejtekben a PKC-útvonal aktiválódásáért, ugyanis a diacil-glicerin, a PKC kofaktora is glicerin-aldehid-foszfátból keletkezik. A PKC pedig számos ponton hat a génexpresszióra befolyásolva nemcsak az idegsejt, de a vasa nervosum működését is.

I.1.2.2. Vaszkuláris tényezők

Az érfalban végbemenő változások többségét a szabadgyökök túlprodukcója és a DAG-PKC útvonal aktiválódása indítja el. Az endotheliális NO-szintáz-aktivitás (eNOS) csökken, így kisebb lesz a vazodilatátor NO felszabadulása is, a vasoconstrictor endothelin -1 szintje pedig nő. Mindennek következtében csökken a kis erekben a véráramlás (36, 37). A VEGF-expresszió fokozódása miatt nő a vaszkuláris permeabilitás, fokozódik az angiogenezis. A TGF β aktiválódik, serkenti a kapillárisok falában a kollagén és fibronectin szintézisét, ami a lumen szűküléséhez vezet. A PKC hatására fokozódik a PAI-1 és a von Willebrand-faktor szintézise, a haemostasis protrombotikus irányba tolódik el. Az antitrombin-III aktivitása glikáció következtében csökken, nő a szérum fibrinogén- és α 2-mikroglobulin-tartalma, hiperviszkozitás lép fel. Az AGE felszaporodása jelentős mértékben károsítja az érfali sejtek működését. (34, 38). A vörösvértestek deformabilitása, flexibilitása csökken (39).

Mindezen változások következtében megvastagszik a bazális membrán, endoneuriális oedema lép fel, a kapillárisok lumene beszűkül, microthrombusok képződhetnek és az érintett idegterület ischaemiássá válik. Ma már nem kétséges, hogy az idegeket ellátó nutritív erek károsodása a diabeteses neuropathia egyik fontos patogenetikai tényezője.

Tesfaye és mtsai akut fájdalmas neuropathiában szenvedő betegekben kóros érmorfológiát és fokozott epineurialis shuntöt írtak le, amely „steal” effektus révén az endoneurium ischaemiáját okozza és járulhat hozzá a neuropathiás fájdalom kialakulásához (40).

I.1.2.3. Újabb koncepciók a diabeteses neuropathia patomechanizmusa terén

Az utóbbi években a Schwann-sejtek és az „axogliális párbeszéd” kerültek az érdeklődés homlokterébe. A perifériás idegek receptorokban, transzporterekben és mitokondriumokban gazdag nodális régiói lehetnek ezen kölcsönhatás fő színhelyei, ahol a gliasejtek nemcsak a mielin képzésében, de az axonok glukózdependens energiaellátásában is fontos szerepet játszanak (41, 42). Mind a Schwann-sejtek, mind az axonális membrán gazdag inzulin-receptorokban (43, 44). Az inzulinnak más növekedési faktorokkal együtt alapvető szerepe van a neuronális regenerációban, azonban ez a mechanizmus diabetes neuropathiában károsodott (45). Újabb adatok szerint a krónikus hiperinzulinémia (T2DM) következtében kialakuló tartós stimuláció csökkenti az akut inzulinhatásra bekövetkező regenerációs kapacitást a dorsalis ganglionokban (46, 47). A gliasejtekben az inzulin jelátvitel a mielin protein képzését is serkenti (44). Egyes feltevések szerint a szorbitol és fruktóz alapvetően a gliasejtekben képződik a poliol-út aktiválódása nyomán („schwannopathia”), mivel az aldóz-reduktáz kapacitás elsősorban a Schwann-sejtekben lokalizálódik (48). Az oxidatív és „nitrozatív stressz” aztán lipidperoxidációt, a szabályozó fehérjék funkciózavarát és apoptosist okoz (49). A perifériás idegrendszerben a glukóz többségét a Schwann-sejtek veszik fel, ezért felmerült, hogy a glikolízis a gliában, míg a szubsztrátok (piruvát, laktát, stb) további oxidatív lebontása a neuronban történik, ahova transzporterek (pl. MCT) segítségével jutnak át (50). Ezen transzporterek oxidatív, nitrozatív károsodása, PKC általi foszforilációja vagy glikozilációja diabetesben lényegében érintheti, hogy a glia képes-e az idegszövet ellátására (51).

További fontos, a perifériás szenzoros neuropathia fenotípusát is érintő kérdés a feszültségfüggő ioncsatornák eloszlásának és expressziójának megváltozása diabetesben, melynek hátterében ionpumpák működésének kórossá válása, a PKC ioncsatornákat

érintő foszforilációja és neurotrofikus faktorok csökkenése áll (52, 53). A Na^+ -áram növekedése általában hozzájárul a neuronok hiperexcitabilitásához és a fájdalmas fenotípus kialakulásához T1DM modellekben (54, 55). A $\text{Na}_v1.8$ -as csatorna metilglioxállal (AGE) történő modifikációja folyamatosan aktív forma kialakulását eredményezi, de ugyanez a módosulás $\text{Na}_v1.7$ esetében inaktivációhoz vezet (56). Ilyen módon az egyes csatornák megoszlása a különböző idegsejtek között, az endogén glioxaláz enzimkapacitás és egyéb polimorfizmusok nagymértékben hozzájárulhatnak a diabeteses neuropathia klinikai megjelenésében tapasztalható jelentős heterogenitáshoz.

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

A szenzoros neuropathia a progrediáló jellegű formák közé tartozik. A leggyakrabban előforduló forma a disztális típusú szimmetrikus szenzomotoros polyneuropathia, melyen belül általában a szenzoros károsodás dominál. Az esetek túlnyomó többségében a polyneuropathia az alsó végtagok distalis részén fellépő zsibbadással kezdődik. A szubjektív érző panaszok az enyhe zsibbadástól a tűrhetetlen fájdalomig terjedhetnek. A panaszok nyugalomban, illetve éjjel fokozódnak. A fájdalom lehet égő, zsibbadó, szúró, lancináló vagy éppen neuralgiás jellegű. A betegek leggyakoribb panasza mégis az égő láb (burning feet). A fájdalom felléphet spontán is, de gyakran nem fájdalmas tapintási ingerekre váltódik ki, a betegek jellegzetesen arról panaszkodnak, hogy a takaró érintését sem tudják elviselni. Ez az allodynia jelensége. Háttérben a vékonyrost-neuropathia, az A δ és C típusú rostok szelektív károsodása áll (57). A spontán vagy egyszerű tapintási ingerekre megjelenő fájdalom, a paraesthesiák, a zsibbadás, melyek típusosan harisnya-kesztyű eloszlást követnek, a disztális szenzoros neuropathia „pozitív tünetegyüttesét” alkotják. A vékony szenzoros rostokat érintő idegkárosodás fennállása esetén a hő- és fájdalomérzet károsodása áll előtérben. E „negatív tünetek” a beteg számára nem okoznak panaszt, így viszonylag hosszú időn keresztül észrevétlenek maradhatnak (58). A hő-és fájdalomérzet csökkenése, illetve kiesése mellett a vékonyrostok diszfunkciója, illetve károsodása számos ponton kulcsszerepet játszik a talpi fekély kialakulásában: a szudomotor diszfunkció és a mikrocirkuláció szintjén a nyomásfüggő vazodilatáció és a vazomóció károsodása révén

(59-63). A szudomotor diszfunkció, vagyis a verejtékmirigyek beidegzésének károsodása következtében csökken a verejtékkelválasztás, az alsó testfélén a bőr kiszárad, ez pedig repedések kifejlődéséhez vezethet. A fissurák utat nyitnak a kórokozók számára a mélyebb szövetek felé, ami jelentős mértékben segíti elő a diabéteses láb szindróma kialakulását, az infekciók fellépését, illetve az osteomyelitis kockázatának emelkedését (57, 64).

A vastagrostok bántalma esetén a proprioceptív funkció kiesése járásbizonytalansághoz vezet, ami az időskorúak elesésének kockázatát húszszorosára növeli (65). Tekintettel arra, hogy a distalis szenzoros neuropathia az osteoporosis független kockázati tényezőjének bizonyult (66), az elesések számának növekedésével a csukló-és csípőtáji törések kockázata is fokozott, így e körülmény önmagában is érdemben befolyásolhatja az idősek túlélését. A vastagrost-neuropathia fennállása esetén a finom tapintás és vibrációérzet is károsodott. A motoros neuropathia részeként az alsó végtagi reflexek renyhébbek lesznek vagy kiesnek, izomatrófia alakul ki. A talp kisizmainak sorvadása a láb ízületeinek subluxatióját, luxációját eredményezi, a talpi nyomáspontok megváltoznak. A jelenség már a neuropathia bármely klinikai tünetének megjelenése előtt detektálható MRI segítségével (67). Az ismétlődő, észrevétlen traumák, az ízületek diszlokációja és a szimpatikus vazomotoros neuropathia (arteriovenosus shunt) következtében kialakuló fokozott csontreszorpció késői következménye a Charcot-osteoneuroarthropathia kialakulása (68). A megváltozott talpi nyomásviszonyok egyben a neuropathiás (trofikus) fekélyek helyét is kijelölik (69, 70).

A szenzoros neuropathia rossz prognózisának egyik fontos összetevője, hogy napjainkban a diabéteses láb legfontosabb kóroki tényezőjének tartjuk. A diabéteses láb szindróma kifejlődésében az autonóm és szenzoros neuropathia az elsődleges kóroki tényező, 85%-ban tehető felelőssé a kórkép létrejöttében. A perifériás érbetegség (diabéteses macroangiopathia) szerepe a fennmaradó 15%-ban érhető tetten (71).

A szindróma jelentőségére hívja fel a figyelmet, hogy a cukorbeteg hospitalizációjára az esetek közel egynegyedében diabéteses láb miatt kerül sor (72), és napjainkban a fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk mintegy felét cukorbetegeken végzik (73). 2005-ben –egyes számítások szerint– a Földön minden 30 másodpercben történt egy alsó végtagi amputáció (74), ez az adat 2015-ben már csak 20 másodperc volt (75). Az esetek nagy százalékában kerül sor reamputációra, és egyes

tanulmányok szerint az amputációt követő ötéves halálozás a 39-68%-ot is elérheti. Három év elteltével a betegek egyharmadában, öt év elteltével pedig csaknem felében újabb azonos oldali amputáció elvégzése válik szükségessé, míg az elkerülhetetlenné váló ellenoldali amputációk esetében ezen adatok 23%, illetve 28% (76, 77).

Az epidemiológiai adatok mellett prospektív tanulmányok is alátámasztják a szenzoros neuropathia prognosztikus jelentőségét. Forsblom és munkatársai 2-es típusú diabeteses betegek 9 éves követése során az anyagcserehelyzet, a microalbuminuria mellett a disztális szimmetrikus polyneuropathiát találták a kardiovaszkuláris halálozás független rizikófaktorának (78). Coppini és mtsai vizsgálatában a csökkent vibrációérzet kimutatásával igazolt szenzoros neuropathia a halálozás független előrejelzőjének bizonyult cukorbeteg körében (79).

A Rochester vizsgálat adatai szerint súlyossága szoros összefüggést mutat a diabetes fennállásának időtartamával és az anyagcserehelyzettel (80). További rizikófaktor volt a Pittsburgh vizsgálatban négyszáz 1-es típusú cukorbeteg vizsgálatára során a csökkent HDL-koleszterin érték (81), egy másik tanulmányban a csökkent vibrációérzet mutatott szignifikáns összefüggést az emelkedett LDL-koleszterin értékkel 1-es típusú cukorbetegben (82). Ahogyan a korábbiakban láttuk, a EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban a disztális szimmetrikus polyneuropathia szoros összefüggést mutatott az anyagcserehelyzettel (19). Az EURODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat eredményei egyértelműen megerősítik az anyagcserehelyzet és a szenzoros neuropathia közötti összefüggést, emellett bizonyítják a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét a szenzoros neuropathia kialakulásában (24). A HbA1c érték, a triglicerid szint, a hipertónia, a dohányzás, a BMI és a nephropathia a káros vibrációérzet független rizikófaktorának bizonyult (83).

I.1.4. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

Az autonóm működésű vékonyrostok a szervezet egészét behálózzák, így károsodásuk vagy működészavaruk nyomán igen szerteágazó tünetek alakulhatnak ki: az autonóm neuropathia bármely belső szerv működését érintheti. A gasztrointesztinális traktus gyakori és régóta vizsgált eltérései közé tartoznak nyelőső motilitászavara és a gastroparesis diabetorum (84), de egyre több ismerettel rendelkezünk a diabeteses enteropathia vonatkozásában is (85). További, életminőséget és/vagy infekciós szövődmények fellépését számottevően meghatározó zavarok lehetnek a korábbiakban említett szudomotor diszfunkció (86) valamint a vizeletretenció és az erektilis diszfunkció (87). Ugyanakkor gyakoriságánál, diagnosztikus és prognosztikus jelentőségénél fogva a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia tekinthető a diabetes vezető szövődményének. Vizsgálataim során magam is döntően a kardiovaszkuláris autonóm funkció jellegzetességeit tanulmányoztam hipertóniás és normotóniás cukorbetegben, így az autonóm manifesztációk közül e szövődmény részletes bemutatására szorítkozom.

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

A nyugalmi tachycardia az autonóm manifesztációk közül talán a leggyakoribb és legkorábbi eltérés. Kialakulásában jelentős szerepe van a paraszimpatikus funkciózavarnak, mely a szívfrekvencia jelentős emelkedését okozza. A későbbiekben a szimpatikus károsodás kialakulásával a frekvencia ugyan csökken, de mindvégig a kiindulási érték felett marad. A szív teljes autonóm denervációja a szívfrekvencia terheléstől, alvás hatásától független fixálódását okozza (88), mely az ezen betegekben gyakori orthostaticus vérnyomásesést is súlyosbíthatja (89). A már nyugalomban eleve magas szívfrekvencia terhelésre nem emelkedik, a terhelést követően pedig késik és kisebb mértékű a frekvencia csökkenése (90, 91), ami magyarázhatja a neuropathiás diabeteses betegekben tapasztalható terheléssel szembeni intoleranciát. A szívfrekvencia emelkedése a pitvarfibrilláció fontos rizikófaktora (92), de Soliman és mtsai adatai

alapján a kamrai ritmuszavarok és ezáltal a hirtelen szívhalál kialakulását is elősegítheti (93). Az emelkedett szívfrekvencia önmagában fokozza az atherosclerosis kifejlődésének kockázatát, ez a hatás különösen a koszorúserekben és a carotisok elágazásánál jelentős (94, 95). A frekvencia emelkedése összefüggésben áll a coronariascclerosis gyors progressziójával és az akut koronária szindróma kialakulásával (96). Nagy epidemiológiai tanulmányban a magas szívfrekvencia önmagában is a kardiovaszkuláris és a teljes halálozás emelkedéséhez vezetett (97).

Az orthostaticus hypotonia fő oka diabetesben a perifériás kis vénák és venulák szimpatikus vazokonstriktor beidegzésének károsodása, melynek következtében felálláskor elmarad vérnyomás kompenzatorikus emelkedése és a vérnyomás lecsökken (98). A tünetek mint a gyengeség, szédülés, vagy a syncope elsősorban a központi idegrendszer vérellátásának csökkenésére vezethetők vissza, de a klinikai képet egyéb szervek keringészavara -nyaki izmok fájdalma, angina- is színezheti. Az orthostaticus hypotonia a szenzoros károsodás mellett komoly szerepet játszik az időskori elesések kockázatának fokozódásában (99), differenciáldiagnosztikai jelentőségét pedig az adja, hogy tünetei összetéveszthetők a hipoglikémia tüneteivel. Az orthostaticus hypotonia gyakoriságát az idős populációban 10-30%-nak (100), cukorbetegség körében 12-28%-nak találták (101). Prospektív vizsgálatokban az orthostaticus hypotonia emelte a stroke (102) és a miokardiális infarktus (103) kockázatát valamint az összhalálozást (104).

Az autonóm neuropathia rossz prognózisáért számottevő mértékben a silent ischaemia és infarktus felelős. Klinikailag tünetmentes cukorbetegségben 20-60%-ra tehető a silent ischaemia gyakorisága, mely körükben 21-szeres kockázatnövekedést jelent a 2,8 éven belül bekövetkező akut koronária szindróma tekintetében (105, 106). Holter-monitorozás segítségével neuropathiában szenvedő cukorbetegségben 64,7%-ában találtak tünetmentes ischaemiát (107). Az ischaemiás fájdalom hiánya, mely feltehetően a szimpatikus afferens rostok károsodására vezethető vissza (108), a megfelelő kezelés késlekedését vagy elmaradását eredményezheti. Az ismétlődő tünetmentes epizódok idővel aztán a miokardium fibrózisát okozzák, mely klinikailag a balkamra funkció csökkenésében és malignus kamrai ritmuszavarokban ölt testet (105, 109). Valensi és munkatársai a major kardiovaszkuláris események előfordulása tekintetében a tünetmentes ischaemia és az autonóm neuropathia együttes fennállását találták a legjelentősebb kockázati tényezőnek (110). A prospektív DIAD (Detection of Ischaemia

in Asymptomatic Diabetics) vizsgálat közel öt éves átlagos követési tartama során azt is igazolták, hogy a súlyos autonóm neuropathia jelenléte 4,33-szorosra növeli az akut kardiovaszkuláris események és a szív eredetű halálozás relatív kockázatát 2-es típusú cukorbetegben, vagyis a neuropathia súlyossága a későbbi események megbízható prediktora (111). Amennyiben az infarktus már kialakult, a fájdalomtalan lefolyás több mint négyszeresére emeli az infarktust követő major kardiovaszkuláris esemény és halálozás relatív kockázatát a tünetes infarktuson átesett betegekben tapasztalhatóhoz képest (112).

A vegetatív tónus változásai érdemben befolyásolják az ingerületvezetést és a refrakteritást, így az autonóm neuropathia ritmuszavarok fellépésére hajlamosít. A paraszimpatikus károsodás elsősorban AV-nodális reentry tachycardia (113), a szimpatikus aktiváció pitvarfibrilláció kialakulásának irányában hat. A szimpatikus irányú tónuseltolódás ugyanakkor a vena pulmonalisokban is fokozza az ektópiás aktivitást, mely tovább emeli a pitvarfibrilláció kockázatát (114). A szimpatikus aktiváció és emelkedett nyugalmi szívfrekvencia a kamrai ritmuszavarok kialakulására is hajlamosít (93, 115). Poszinfarktusos betegek malignus kamrai ritmuszavarait a fibrillációs küszöb csökkenésével és a szív autonóm remodellingjével hozzák összefüggésbe (109, 116).

A szív autonóm innervációjának zavarát érzékenyen jelzi a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) beszűkülése. Chen adatai alapján a szimpatikus tónus fokozódása és a paraszimpatikus tónus egyidejű csökkenése (a HRV LF/HF paraméterének növekedése) kulcsszerepet játszik a nem tartós kamrai tachycardiák kialakulásában (117). ICD-vel rendelkező, kamrai tachycardia következtében hirtelen szívhalált halt betegekben megfigyelték, hogy közvetlenül a halál előtt szimpatovagális egyensúlyeltolódás következik be (118). Az ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) vizsgálatban myocardialis infarktuson átesett betegekben a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése a hirtelen szívhalál egyéb tényezőktől független prediktora volt (119). A Framingham Heart Study keretében nagy populációban igazolták, hogy a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése prognosztikus értékű a teljes halálozás és az új kardiális események tekintetében is (120, 121).

Autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegben a QT-távolság megnyúlását és a QT-diszperzió növekedését tekintik sokan a legérzékenyebb paraméternek a

ritmuszavarok előrejelzésében. A jelenség hátterében az áll, hogy a szív adrenerg beidegzése nem egyenletesen károsodik, hanem –a veleszületett hosszú QT-szindrómákhoz és aritmogén jobbkamra diszpláziához hasonlóan- elsősorban a balkamra alsó és hátsó fala érintett (122), így a kamrai depolarizációban és repolarizációban jelentős inhomogenitások keletkeznek. A QT-távolság megnyúlását tartják felelősnek a hipoglikémiával összefüggő kamrai ritmuszavarok és a „dead in bed” szindróma kialakulásáért (123, 124). Munkacsoportunk korábban szignifikáns összefüggést igazolt a korrigált QT-távolság megnyúlásának mértéke és az autonóm neuropathia súlyossága között 1-es és 2-es típusú diabetesesekben egyaránt (125). A QT-diszperzió növekedése a hirtelen szívhalál független prediktora (126).

Hipertóniától és koszorúér-betegségtől mentes cukorbetegekben balkamra-hipertrófia és –diszfunkció figyelhető meg (127), melyek ezen betegekben szoros összefüggést mutatnak az autonóm funkciózavarral (128). Autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegekben elsősorban a diasztolés funkció károsodására kell számítanunk, de a kamra szisztolés hiperkontraktilitása is a szívizom működészavarának korai jeleként értékelendő (129).

Autonóm neuropathiás diabetesesekben gyakoribb az intra-és perioperatív keringés-és légzésleállás, mely részben a baro- és kemoreflex károsodásából, a vazopresszorok iránti fokozott igényből adódik (130), de a mélyebb műtéti hypothermia is hozzájárulhat (131).

Az autonóm neuropathia fennállása összefüggést mutat a hipoglikémia-érzet csökkenésével és a károsodott ellenregulációs mechanizmusokkal is (132, 133).

Ziegler és mtsainak metaanalízise alapján a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte ötszörösére emeli a cukorbetegek mortalitását: átlagosan 5,8 éves követési idő során az autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegek mortalitása 29%-nak, az attól mentes cukorbetegké 6%-nak bizonyult (134). Egy másik vizsgálatban tünetmentes autonóm neuropathia fennállása esetén 27% volt a diabetesesek öt éves mortalitása, mely ez esetben is több mint négyszerese volt a neuropathiával nem rendelkező diabeteses egyének halálozásának. A szerzők rámutattak, hogy a kardiovaszkuláris autonóm károsodás fennállása a későbbi halálozás szempontjából erősebb prediktív értékkel bír, mint a szisztolés vérnyomás, a BMI, a szenzoros neuropathia, a proteinuria vagy a makrovaszkuláris szövődmények jelenléte (135). Rathmann és munkatársai 23%-os

mortalitás-növekedésről számoltak be kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő cukorbetegek körében, és az autonóm károsodás a prognózis független prediktorának bizonyult kortól, nemtől és diabetes tartamtól függetlenül (136). Maser és mtsai összesen tizenöt (1-16 éves) követéses vizsgálat metaanalízise során azt találták, hogy a legalább két kóros reflexeszt eredménye alapján felállított kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisát a halálozás RR=3.65-szoros relatív rizikója kíséri (137).

I.1.4.2. Az autonóm neuropathia és a hipertónia összefüggései

Számos adat szól amellett, hogy a hipertónia kórfejlődésében – különösen annak korai szakában- komoly szerepet játszhat a paraszimpatikus autonóm neuropathia és az annak következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly. A Framingham Heart Study adatai szerint a HRV csökkenése hipertóniás férfiakban és nőkben egyaránt kimutatható, alacsony frekvenciájú (LF) komponense pedig összefüggést mutat az új keletű hipertónia kialakulásával (138). Hasonlóképpen, a vérnyomás és a szívfrekvencia cirkadián ritmusának megváltozásáért is főként a vagus tónus éjszakai növekedésének elmaradása és a következményes szimpatikus túlsúly lehet a felelős (139-141). Az autonóm funkciózavar hipertónia kialakulásában betöltött szerepét a hagyományos reflexeszteknél szenzitívebbnek tartott szívfrekvencia-variabilitás (HRV) analízisének segítségével is megerősítették (142). Az ARIC vizsgálat utánkövetése során a beszűkült HRV-t a későbbi hipertónia jó előrejelzőjének találták (143). A korai paraszimpatikus károsodás már a hipertónia megjelenése előtt emeli a szívfrekvenciát (144), a HRV beszűkülése a hipertónia szempontjából genetikailag fokozott rizikóval rendelkező normotóniás egyéneknél is megfigyelhető (145). Munkacsoportunk korábban csökkent glukóztoleranciában (146), 1-es típusú (147) és normoalbuminuriás 2-es típusú diabeteses betegekben is igazolta az autonóm neuropathia és a hipertónia között összefüggést (148). Mindennek alapján feltételezhető, hogy diabeteses neuropathiában a paraszimpatikus funkció károsodása igen jelentős szerepet játszik a társuló hipertónia létrejöttében.

Másfelől azonban a hipertónia, illetve a magasabb szisztolés vérnyomás a EURODIAB IDDM Prospective Study adatai szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának egyik legfontosabb rizikófaktora is diabetesben (25). Egyes elméletek szerint a hipertóniát kísérő fokozott vaszkuláris rezisztencia és csökkent compliance a baroreceptorok területén az oka annak, hogy hipertóniában a baroreceptorok csökkent mértékben adnak le afferens impulzusokat - vagyis a baroreflex-szenzitivitás (BRS) mechanikus komponense károsodott-, ez pedig megnövekedett szimpatikus aktivitást eredményez (149, 150). A Rotterdam tanulmányban az aorta stiffness és a BRS között negatív összefüggés volt igazolható (150). Ez felveti, hogy a fokozott érfalmerevség vezet a baroreflex károsodásán keresztül az autonóm tónus szimpatikus irányú eltolódásához és az autonóm diszfunkció kialakulásához hipertóniás betegekben. Ez esetben az autonóm funkciózavar kevésbé oka, inkább következménye a magasvérnyomás-betegségnek. Légrády és mtsai mind perifériás szenzoros, mind pedig kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállását ki tudták mutatni nem cukorbeteg hipertóniásokban, tehát a neuropathiás szövödmények jelenlétére hipertóniás betegekben is számítanunk kell. A hipertónia szenzoros és autonóm idegi funkciókkal mutatott összefüggése a vaszkuláris tényezők etiológiai szerepét támasztja alá a neuropathia kialakulásában (151).

A diabetes, a hipertónia és a kardiovaszkuláris autonóm funkció ok-okozati összefüggésével kapcsolatban számos elképzelés létezik. Míg egyesek szerint a hiperglikémia, a mikrovaszkuláris károsodás és az ennek következtében kialakuló autonóm neuropathia vezet a hipertónia kifejlődéséhez (152), addig mások a hiperinzulinémia szerepét tartják elsődlegesnek. Egyik elképzelés szerint az inzulinrezisztencia és a hiperinzulinémia az agytörzs szimpatikus központját gátló hypothalamicus neuronokat gátolja, és ennek következménye a szimpatikus aktivitás fokozódása és a hipertónia (153). Egy másik elmélet egy elsődlegesen jelen lévő paraszimpatikus károsodást jelöl meg kulcsmomentumként, mely relatív szimpatikus túlsúlyhoz, katekolamin kiáramláshoz, majd a béta-receptorok downregulációjához, az anyagcsere anabolikus irányba történő eltolódásához és végül inzulinrezisztenciához és hipertóniához vezet (154). Az autonóm károsodás oki szerepét támasztják alá epidemiológiai vizsgálatok is, melyek az autonóm diszfunkciót a későbbi hipertónia

(143), illetve a 2-es típusú cukorbetegség (155) tekintetében megbízható prediktornak találták.

Míg egy kisebb esetszámú tanulmányban a cukorbeteg hipertóniásokban nem volt kimutatható súlyosabb mértékű kardiovaszkuláris autonóm funkciózavar, mint a csak hipertóniában szenvedő egyéneknél (151), az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) vizsgálatban a csökkent szívfrekvencia-variabilitás független összefüggésben állt mind a cukorbetegséggel, mind pedig a hipertóniával, és a HRV legnagyobb mértékű beszűkülése együttes fennállásuk esetén volt megfigyelhető (156).

II. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalmi áttekintésben foglaltak alapján munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Milyen hatással van a diabetes, a hipertónia, illetve együttes fennállásuk a szívfrekvencia-variabilitás paramétereire és a hagyományos reflexesztek eredményére?
2. A hipertónia és a cukorbetegség közül mely tényező a döntő jelentőségű a kardiovaszkuláris autonóm funkció beszűkülése szempontjából?
3. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenlegi definícióját tekintve milyen diagnosztikus értékkel rendelkezik a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése (handgrip teszt)? Kimutatható-e összefüggés a handgrip és a többi hagyományos kardiovaszkuláris reflexeszteszt eredménye között?
4. A handgrip teszt eredményét mely tényezők befolyásolhatják cukorbeteggekben?
5. A handgrip teszt eredménye és a hipertónia között milyen irányú összefüggés áll fenn és az független-e a szedett antihipertenzívumoktól?
6. Kimutatható-e összefüggés az aktuális szisztolés illetve kiindulási diasztolés értékek és a handgrip tesztet kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke között? Ha igen, ezen értékekre történő korrekcióval javíthatók-e a handgrip teszt egyéb autonóm paraméterekkel való összefüggései?

III. MÓDSZEREK

III.1. VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK

A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Neuropathia Laboratóriumában 2011-2013 időszakban megjelent, előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezést adó betegek körében történtek. Az egészséges kontroll személyek részben a Klinika dolgozói, részben hozzátartozóik köréből kerültek ki.

Jelen értekezésemben 1-es és 2-es típusú cukorbetegség körében végzett vizsgálataim eredményeit foglalom össze.

III.1.1. A betegbeválasztás feltételei

A cukorbetegség esetében a beválasztási feltétel az 1-es illetve 2-es típusú cukorbetegség fennállása volt az 1999-es WHO kritériumok alapján. Minden olyan beteget kizártunk a vizsgálatból, aki akut interkurrens betegség (lázás állapot, fertőzés, stb.) vagy anyagcsere-kiszáradás (diabetikus ketoacidózis, diabetikus hiperosmoláris állapot) miatt került hospitalizációra. További kizárási kritériumok voltak az autonóm vagy szenzoros funkciót befolyásoló egyéb betegség, mint pajzsmirigy- vagy májbetegség, krónikus veseelégtelenség, autoimmun kórkép vagy hematológiai rendellenesség, carpalis alagút szindróma, Parkinson-szindróma, spondylosis vagy discopathia, stb. fennállása.

Minden vizsgálati és kontroll személy sinusritmusban volt, a nyugalmi EKG normális volt és az autonóm tesztek eredményét befolyásoló ritmuszavar kizárhatónak bizonyult. A résztvevők anamnézisében aritmia, Tawara-szár blokk, szívelégtelenség, vitium, akut koronária szindróma, ischaemiás szívbetegség vagy tüdőbetegség (COPD) nem szerepelt. A résztvevőket arra kértük, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában tartózkodjanak az erőteljes fizikai terheléstől, dohányzástól, a koffein és alkohol fogyasztásától. A vizsgálatra a délelőtti órákban, a cukorbetegség esetében a reggeli inzulin beadását és a reggelit követően minimálisan 1 óra elteltével került sor.

III.1.1.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében

Vizsgálatunkban összesen százkét 2-es típusú cukorbeteg, 74 nem diabeteses esszenciális hipertóniás egyént (átlagéletkor: $53,0 \pm 12,3$ év) és 25 egészséges egyént (átlagéletkor: $52,2 \pm 9,1$ év) vizsgáltunk. A cukorbetegeket két alcsoportra osztottuk a magas vérnyomás jelenléte vagy hiánya alapján. Hipertóniásnak azon egyéneket tekintettük, akik antihipertenzív gyógyszereket szedtek, vagy akik esetében az ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) során a vérnyomás értéke meghaladta a 135/85 Hgmm értéket. Ennek alapján 62 beteg esetében (átlagéletkor: $55,2 \pm 6,6$ év) tudtuk igazolni magasvérnyomás és cukorbetegség együttes fennállását, míg 40 beteget normotóniás cukorbetegként (átlagéletkor: $52,8 \pm 8,1$ év) azonosítottunk. A hipertónia és a cukorbetegség diagnózisát 16 beteg esetében egy éven belül állították fel, 16 betegnél a magasvérnyomást legalább egy évvel a diabetes diagnózisa után fedezték fel, és 30 betegnél a magasvérnyomás diagnózisa legalább 1 évvel megelőzte a cukorbetegség diagnózisát. Az esszenciális hipertóniás betegek normál éhomi (≤ 6 mmol/l) és kétórás ($< 7,8$ mmol/l) vércukor értékkel rendelkeztek a WHO kritériumok által végzett orális cukorterheléses vizsgálat (OGTT) során. Olyan betegeket, akik a szívfrekvencia-variabilitást befolyásoló gyógyszereket (béta-blokkolók és nem-dihidropiridin típusú kalcium-csatorna blokkoló) szedtek, nem vontunk be vizsgálatunkba. Az újonnan felfedezett hipertóniások a vizsgálat időtartama alatt antihipertenzív kezelésben nem részesültek.

A vizsgált betegcsoportok legfontosabb klinikai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltam össze. Az egyes csoportok az átlagéletkort és a nemek arányát tekintve illesztettek voltak. A diabeteses csoportok között az átlagos diabétesztartam és a HbA1c érték, a hipertóniás csoportok esetében a hipertónia fennállásának ideje tekintetében nem volt érdemi különbség. A vizsgálati csoportok között szignifikáns különbség volt kimutatható a BMI és a dohányzás tekintetében, ezért e változókat a későbbiek során kovariánsként vontuk be az analízisbe.

A Cardiotens, illetve a neuropathia vizsgálatot megelőző 48 órában a betegek – az inzulint kivéve - minden olyan gyógyszer szedését kihagyták, mely az autonóm funkciókat befolyásolhatta volna.

1. táblázat: A vizsgálati populáció fontosabb klinikai jellemzői

	2-es típusú cukorbeteg k (D)	2-es típusú cukorbeteg magas vérnyomással (DH)	Esszenciális hipertóniások (H)	Egészsé- ges kontrol- lok (C)	p
Betegszám	40	62	74	25	
Férfi/Nő	23/17	34/28	30/44	7/18	NS ##
Életkor (év) *	52,8±8,1	55,2±6,6	53,0±12,3	52,2±9,1	NS #
Diabetes fennállásának időtartama (év) **	3 (6)	3 (9,7)			
Magasvérnyo- más fennállásának időtartama (év) **		7 (6)	5 (8)		
BMI (kg/m ²)*	27,8±4,6	31,5±5,6	29,7±4,9	25,0±4,3	<0,0001#
HbA1c (%)*	8,27±2,3	8,46±2,4	5,35±0,8	5,37±0,6	DH vs D NS ###
Koleszterin (mmol/l)*	5,81±1,18	6,08±1,16	5,98±1,16	6,05±0,7	NS#
Dohányzik (igen/nem)	14/26	16/46	14/60	4/25	<0,05##
Vérnyomás (Hgmm)*	129/78±10/ 6	143/82±15/10	142/82±16/8	126/76± 15/10	<0,0001#
Antihipertenzív terápia:					
0/1/2/3/4 gyógyszer		12/20/19/9/2	16/28/22/8/0		
AA/D/CCB/C/ AG		38/20/20/5/5	43/21/14/5/5		
Antidiabetikus terápia:					
Do/OADo/Ins ±OAD	5/19/16	6/38/18			

A táblázat magyarázata következő oldalon olvasható.

* $\bar{x}\pm SD$; ** medián/interkvartilis terjedelem; # variancia-analízis; ## χ^2 teszt; ### kétmintás t-próba

Rövidítés: AA: ACE gátló vagy Angiotenzin-receptor blokkoló; D: diuretikum; CCB: dihidropiridin típusú kalcium-csatorna blokkoló; C: centrálisan ható antihipertenzív gyógyszer; AG: alfa1-gátló; Do: csak diéta, OADo, csak orális antidiabetikum, Ins: inzulin.

III.1.1.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában

Jelen vizsgálatban összesen 353 diabeteses beteg (átlagéletkor: 60.2 ± 7.4 years; nő: 57.2%; BMI: 29.3 ± 2.1 kg/m²; átlagos diabetestartam: 15.6 ± 9.9 years; HbA1c: $8.2\pm 1.9\%$; 1-es típusú diabetes: 18.1%) bevonására került sor. A cukorbetegek közül 225 (63,7%) beteg hipertóniában is szenvedett (30 résztvevő 1-es típusú és 195 fő 2-es típusú diabeteses beteg). A vizsgálat során hipertóniásnak tekintettük azon cukorbetegeket, akik antihipertenzív gyógyszerelésben részesültek. A vizsgált betegpopuláció fontosabb klinikai és antropometriai adatait a 2. táblázat tartalmazza.

Azon betegeket, akik a szívfrekvencia-változások kimutatásán alapuló paraszimpatikus autonóm reflextesztek eredményét befolyásoló gyógyszereket (elsősorban béta-blokkolót vagy nem-dihidropiridin kalcium-csatorna gátlót) szedtek, arra kértük, hogy e gyógyszereket a vizsgálatok elvégzését megelőző 24 órában hagyják ki. A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akik gyenge fizikai státuszuk miatt nem voltak képesek a tartós kézizomfeszítés kivitelezésére, vagy akik esetében proliferatív retinopathiájuk miatt a handgrip teszt és a Valsalva-manőver során az intraokuláris vérzés fokozott kockázata állt fenn.

2. táblázat: A vizsgálati populáció fontosabb klinikai jellemzői

(n=353)	
Átlagéletkor (év)	60.2±7.4*
Nem (férfi/nő)	151/202
HbA1c (%)	8.2±1.9 *
Diabétesztartam (év)	15.6±9.9*
1-es / 2-es típusú diabetes	64 (18%) / 289 (82%)
BMI (kg/m ²)	28.7 (25;32)#
Hipertónia (igen/nem)	225 (63.7%) / 128 (36.3%)
Antihipertenzív gyógyszerelés (n=225) AA/CCB/diuretikum/AG	174/87/151/40

*átlag ± SD; # geometriai átlag (interkvartilis tartomány)

AA: ACE-gátló vagy ARB; CCB: kalcium-csatorna blokkoló;
diuretikum: hidroklorotiazid/indapamid. AG: α1-receptor antagonist

III.2. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A vizsgálatok előtt az antidiabetikus és antihipertenzív gyógyszerelést, a diabetes fennállásának időtartamát minden résztvevő esetében részletesen felmértük. Minden beteg testsúlyát és magasságát megmértük, majd annak alapján BMI (=body mass index= testsúly (kg) /magasság (m)²) értéket számoltunk. Az ambuláns vérnyomásértékek meghatározására legalább öt perces nyugalmi állapotot követően került sor. Az ambuláns vérnyomásmérést és a kardiovaszkuláris reflextesztek manőverei során bekövetkező vérnyomásváltozások mérését OMRON M2 automata felkaros vérnyomásmérő készülékkel végeztük.

III.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata

A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek értékelését Cardiosys 1.94 szoftver és diagnosztikus eszköz segítségével végeztük, a 24 órás ambuláns vérnyomás és szívfrekvencia monitorozás Meditech Cardiotens 1.34 készülékkel történt.

III. 2.1.1. A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek

A hagyományos, Ewing által standardizált kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia diagnosztikájában a mai napig gold standard módszerek tekinthetők (157). A reflextesztek egyszerűen kivitelezhető, biztonságos, non-invazív, jól reprodukálható tesztek és klinikailag releváns eredményt adnak (158, 159), így a napi klinikai gyakorlatban is széles körben elterjedtek.

Az 1988-as San Antonio konszenzus konferencia állásfoglalása alapján mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus funkció felmérésére alkalmas tesztek csoportjának elvégzése és egynél több reflexteszt kóros eredménye szükséges a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisának felállításához (159). A több teszt elvégzése iránti igényt az újabb ajánlások is megerősítették (160, 161). Ugyanakkor a korábbi öt reflexteszt helyett jelenleg csak négy teszt elvégzését javasolják: a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése (ún. handgrip teszt) már nem szerepel a legújabb ajánlásokban (158, 160) (lásd később).

A reflextesztek közül a szívfrekvencia változásának kimutatásán alapuló tesztek elsősorban a paraszimpatikus, míg a különböző manőverek hatására fellépő vérnyomásváltozások inkább a szimpatikus rendszer működéséről nyújtanak felvilágosítást.

Az egyes tesztek eredményeinek normáltartományát, határ- és kóros értékeit a 3. táblázatban foglaltam össze. A feltüntetett értékek az életkor hatását nem veszik figyelembe, mégis a napi klinikai gyakorlatban széles körben használatosak. Egyes szerzők életkorfüggő normálértékek alkalmazása mellett érvelnek (162). Időskorban a reflextesztek eredményéből levonható következtetések a társbetegségek miatt bizonytalanok lehetnek, de zavaró körülmények hiányában a vizsgálati eredmény értékelhető (163).

III.2.1.1.1. A mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások mérése

A mélylégzés-teszt az elsősorban a paraszimpatikus rendszer működését tükröző szívfrekvencia-tesztek közül a legérzékenyebbnek tartott módszer. Alapját a respiratoricus sinus aritmia jelensége képezi. Egészséges egyénben a szívfrekvencia légzésszinkron változik: belégzéskor nő, kilégzéskor pedig csökken. Az ingerületet a mellkas feszülésreceptorai közvetítik, az efferensek pedig a n. vagus rostjai. A teszt során a beteg 6/perc frekvenciával végez maximális be- és kilégzést, miközben EKG készül. Az eredményt (beta-to-beat variation) a belégzés alatt mérhető maximális és a kilégzés során detektálható minimális szívfrekvencia különbsége adja. Autonóm neuropathia fennállása esetén a légzési aritmia csökken vagy teljesen megszűnik. Az eredmény egyértelműen életkorfüggő, a légzési aritmia mértéke ugyanis az életkor előrehaladtával fiziológiásan is csökken (164).

III.2.1.1.2. A Valsalva-hányados

A Valsalva-manőver, vagyis a zárt glottis mellett történő erőltetett kilégzési kísérlet során, csökken a szív felé a vénás visszaáramlás, így a vérnyomás csökken, ennek hatására ép autonóm beidegzés esetén a szívfrekvencia emelkedik. A manővert követően éppen ellentétes változások mennek végbe: a vérnyomás emelkedik,

meghaladja a kiindulási értéket, a szívfrekvencia pedig csökken. Standard körülmények között a vizsgált személy 15 másodpercen keresztül 40 Hgmm nyomást fenntartva fűj ellenállással szemben. Az erőltetett kilégzés alatt és azt követően EKG felvételezés történik. A vizsgálat eredménye a Valsalva-hányados értéke, mely a manőver utáni leghosszabb és a manőver alatti legrövidebb RR-távolság hányadosaként adható meg. Bár a teszt tradicionálisan a paraszimpatikus funkció megítélését szolgáló tesztek között szerepel, a manőverre bekövetkező keringési válasz részben szimpatikus kontroll alatt áll.

A Valsalva-hányados és az életkor közötti összefüggést illetően nem egységes a szakirodalom (164, 165). Mivel a manőver során a szemelnyomás emelkedik, proliferatív retinopathia esetén az intraocularis haemorrhagia fokozott kockázata miatt nem végezhető el.

III.2.1.1.3. A felállást követő szívfrekvencia-változások (30/15 hányados) értékelése

Élettani körülmények között felállást követően átmenetileg nő, majd csökken a szívfrekvencia. A maximális tachycardia a felállást követő 15. ütés, a maximális bradycardia a 30. ütés körül található. Ennek megfelelően a 30/15 hányados a 30. ütés körüli leghosszabb és a 15. ütés körüli legrövidebb RR-távolság hányadosa. A felállással járó izomtevékenység mindössze néhány másodperig zavarja az EKG elektromos jeleit, így az EKG értékelhető (164). Egyes szerzők szerint e teszt esetében is figyelembe kell venni a vizsgált személy életkorát, de ezzel kapcsolatban ellentmondásos a szakirodalom (166).

III.2.1.1.4. A felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások (orthostaticus hypotonia teszt)

Az autonóm neuropathia részjelenségeként a felállást követően jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés következhet be, melynek hátterében a kis vénák és venulák kompenzatorikus vazokonstriktójának elmaradása áll. Az orthostaticus hypotonia általában az autonóm neuropathia kórfejlődése során csak később, előrehaladott

károsodás esetén jelentkezik, jelenléte a perifériás és splanchnikus erek szimpatikus beidegzésének zavarára utal.

A vizsgálat során legalább 10 perces fekvést követően nyugalmi vérnyomásmérés történik fekvő állapotban, majd a felállást követő 1., 2. és 5. percben. A teszt során a felállás hatására bekövetkező maximális szisztolés vérnyomásesés mértékét értékeljük. A 30 Hgmm-t meghaladó szisztolés vérnyomáscsökkenés egyértelműen kórosnak tekinthető (164). A bekövetkező vérnyomásváltozás mértékét a kiindulási vérnyomásértékek befolyásolhatják (167).

III.2.1.1.5. A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt)

Ewing eredeti leírása szerint a tartós kézizomfeszítés a vérnyomás szívfrekvencia-függő emelkedéséhez vezet a perifériás vaszkuláris rezisztencia változása nélkül (164). A reakció nem következik be, amennyiben a szív vagy a perifériás erek szimpatikus innervációja károsodott. A vizsgálat során a beteg maximális akaratlagos erejének harmadával szorít három-öt percen keresztül egy kézi dinamométert vagy –műszertől függetlenül– egy ballont. A vizsgálat előtt, majd a vizsgálat során percenként mérjük a beteg vérnyomását. A diasztolés vérnyomásváltozásokat értékeljük, ennek emelkedése fiziológiai körülmények között meghaladja a 15 Hgmm-t.

Egyes szerzők szerint a módszer alkalmas lehet mérsékelt fokú szimpatikus károsodás kimutatására (164) és egy korai tanulmányban összefüggést találtak a handgrip tesztet kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke és a részben szimpatikus kontroll alatt álló Valsalva-hányados értéke között (168). Ugyanakkor a handgrip teszt eredményét a későbbiekben ritkán találták kórosnak cukorbeteg nagyobb létszámú csoportjában (164). Amennyiben az egyes reflexesztek diagnosztikus értékét a szívfrekvencia-variabilitás spektrális analíziséhez mint referenciához hasonlították, azt találták, hogy a vérnyomásváltozások detektálásán alapuló tesztek érdemben nem javították a reflexesztek diagnosztikus teljesítményét. Ezen tanulmányban a handgrip teszt gyengébb összefüggést mutatott a LnLFDAY értékével-a szimpatikus funkció egy paraméterével-, mint az orthostaticus hypotonia teszt (169). A legújabb ajánlások már nem javasolják a handgrip teszt elvégzését a reflexesztek között a kardiovaszkuláris

autonóm neuropathia diagnosztikájában (158, 160). Az AAN (American Academy of Neurology) állásfoglalása szerint a handgrip teszt korlátozott szenzitivitással és specificitással rendelkezik, és nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat klinikai alkalmasságának megítéléséhez, továbbá a teszt eredményét befolyásoló tényezők sem ismertek (158).

A handgrip teszt többi reflexteszttel összefüggéseit, illetve a teszt eredményét befolyásoló tényezőket korábban célzottan nem vizsgálták, bár felmerült, hogy a kiindulási vérnyomásértékek egészséges egyéneknél hatással lehetnek a kézizomfeszítés során mért diasztolés vérnyomás-emelkedés mértékére. Ez az összefüggés azonban diabeteses betegek esetében nem volt igazolható (167).

IV.2.1.2. Az autonóm neuropathia diagnózisának és súlyosságának megállapítása

A paraszimpatikus reflextesztek eredményeinek értékelése során életkorra korrigált normálértékeket alkalmaztunk (162). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisát a legújabb ajánlásnak (160) megfelelően legalább két reflexteszt kóros eredménye esetén állítottuk fel.

A kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri károsodás súlyossága egy nemzetközileg is elfogadott pontrendszer (170) alapján kerül megállapításra: minden egyes teszt esetében a normális eredmény 0 pontot, a határértéknek megfelelő eredmény 1 pontot és a kóros érték 2 pontot kap, majd a pontokat összesítve az autonóm neuropathia súlyossága a következő fokozatokba sorolható:

0 - 1 pont: autonóm neuropathia nem áll fenn

2 - 3 pont: enyhe fokú autonóm neuropathia

4 - 6 pont: kifejezett autonóm neuropathia

7-10 pont: súlyos fokú autonóm neuropathia

Ennek mintájára a paraszimpatikus idegrendszeri károsodás kiterjedtségének értékelése céljából a szívfrekvencia-tesztek eredményei alapján egy paraszimpatikus összpontszámot (0-6 pont) is megállapítottunk.

3. táblázat: A kardiovaszkuláris reflexesztek normál és kóros értékei

	Normáltartomány (0 pont)	Határérték (1 pont)	Kóros érték (2 pont)
Paraszimpatikus funkciós tesztek:			
Mélylégzés-teszt (ütés/min)	≥ 15	11-14	≤ 10
Valsalva-hányados	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Felállás teszt (30/15 hányados)	$\geq 1,03$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Szimpatikus funkciós tesztek:			
Orthostaticus hypotonia (Hgmm)	≤ 10	11-29	≥ 30
Tartós kézizomfeszítés (handgrip) (Hgmm)	≥ 16	11-15	≤ 10

III.2.1.3. A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) vizsgálata

A kardiovaszkuláris rendszer újabb, nem invazív vizsgálati lehetőségét jelenti a szívfrekvencia-variabilitás elemzése. A HRV beszkülése a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia korai jele és a későbbi kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából prognosztikus értékű (171). A módszer előnye, hogy a hagyományos teszteknel sokkal érzékenyebb és kevésbé igényli a beteg kooperációját (171, 172). A HRV beszkülése már a hagyományos reflexesztek kórossá válása előtt jelzi a neuropathia fennállását (173), emellett a paraszimpatikus és szimpatikus hatások független megítélésére is alkalmasabb (171, 173, 174).

A hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú diabeteses betegek, esszenciális hipertóniás egyének illetve egészséges kontroll személyek szívfrekvencia-variabilitásának értékelését Meditech Cardiotens készülék, illetve Medibase szoftver segítségével, kombinált monitorozási mód alkalmazásával végeztük. Kombinált módban a készülék nappal (reggel 6 órától este 10 óráig) húsz, éjszaka (este 10 órától, reggel 6 óráig) pedig harminc percenként mér vérnyomást és ugyancsak szabályosan, de rövidebb időközönként 20 másodperctől 5 percre tartó EKG felvételeket is rögzít két független Holter elvezetésben. A 24 óra teljes időtartama alatt a gép ütésről ütésre elemzi az EKG-t, és bármely eseményhatár átlépésekor soron kívüli EKG szakaszt készít, továbbá megméri az aktuális vérnyomást. A monitorozás így összesen mintegy 6 órányi EKG adatot szolgáltat a szívfrekvencia-variabilitás analízise számára. A háttér-, illetve izomzaj kiszűrését automata szűrő végzi, de a felvételt a benne maradó műtermékek, ektópiás ütések és aritmiák manuális eltávolítása érdekében vizuálisan is áttekintettük. Az értékelés során csak a normális ütések (NN: normal-to-normal) vettük figyelembe. A vizsgálatban olyan egyének nem vehettek részt, akik esetében az ütések teljes számához képest a nem normális ütések aránya a 10 %-ot meghaladta. A kombinált mód a HRV adatok rögzítése mellett a mért vérnyomásértékek alapján az ABPM paramétereket is kiszámítja.

III.2.1.3.1. A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartománybeli mutatói

A frekvenciatartománybeli mutatókat a normális sinus ütések közötti R-R távolságok változékonyságának spektrális analízise adja. A számítás gyors Fourier transzformációval (FFT- Fast Fourier Transformation) történik. A szívfrekvencia változékonyságának teljes spektruma (TP: total power) további tartományokra osztható: a magas (HF: high frequency), az alacsony (LF: low frequency), a nagyon alacsony (VLF: very low frequency) és az ultra alacsony (ULF: ultra low frequency) frekvenciájú komponensekre (mértékegységük ms^2). A total power (TP:0.01-1.0 Hz) a teljes szívfrekvencia-variabilitást, az alacsony komponens a lassú, míg a magas frekvenciájú komponens a gyors változásokat jelzi (pl. respiratorikus komponens). A magas frekvenciájú komponens (HF: 0.15-0.40Hz) a légzéssel szinkron jelentkezik és a paraszimpatikus tónust jellemzi. Az alacsony frekvenciájú komponens (LF: 0.04-0.15 Hz) a lassú, periodikus változások hatására érzékeny, és a szimpatikus és a paraszimpatikus tónus eredőjeként alakul ki. Valójában az LF inkább egy alacsony küszöbű szűrő (low-pass filter) szerepét tölti be, ami azt jelenti, hogy ha a szimpatikus tónus válik dominánssá (pl. fizikai aktivitás), akkor csak az alacsonyabb frekvenciájú hullámok tudnak a HRV-re hatással lenni, míg a magasabb frekvenciájúak (pl. légzés) nem. Ebből következik, hogy a szimpatikus aktivitást nem annyira az alacsony frekvenciájú komponens, mint az LF és HF egymáshoz viszonyított aránya (az LF és az LF+HF összegének hányadosa) jellemzi. Az ULF (<0,003Hz) és a VLF (0,003-0,04Hz) pontos élettani és patofiziológiai szerepe még nem tisztázott (171, 175).

IV.2.1.3.2. A szívfrekvencia-variabilitás időtartománybeli mutatói

A HRV időtartománybeli paraméterei az egyes normális sinusütések közötti távolságok statisztikai, illetve geometriai feldolgozásából származnak. Az előbbi csoportba tartozik az SDNN, az SDANN, az SDNN index, az rMSSD, és a pNN50. Az utóbbi csoport paramétere a HRV trianguláris index, mely az időtartománybeli mutatók közül a legérzékenyebb. Az időtartomány analízis paramétereit és meghatározásukat a 4. táblázat tartalmazza.

III.2.1.3.3. A HRV idő-és frekvenciatartománybeli mutatói közötti összefüggések

Az időtartománybeli mutatók közül a HRV_{ti} és az SDNN a TP-t (azaz a teljes variabilitást), az rMSSD és a pNN50 a HF-et (vagyis a HRV gyors, paraszimpatikus tónus által befolyásolt változásait) jellemzi, míg az SDNNindex az LF-sel áll összefüggésben (171).

Vizsgálatunk során a hipertóniás és normotóniás cukorbeteg, a nem diabeteses hipertóniás egyében, valamint az egészséges kontroll személyek szívfrekvencia-variabilitását a frekvenciatartomány spektrális paramétereivel és a HRV trianguláris indexszel értékeltük.

4. táblázat. A szívfrekvencia-variabilitás időtartománybeli analízisének paraméterei

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

III.2.2. Ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM)

A hipertóniás és nem hipertóniás cukorbeteg, esszenciális hipertóniás és egészséges kontroll személyek 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozását a Brit Hypertonia Társaság előírásainak megfelelően validált Meditech Cardiotens 1.34 készülék segítségével végeztük. A vérnyomásmérések a nappali időszakban húsz, éjszaka harminc percenként követték egymást, a résztvevők a monitorozás folyamán szokásos mindennapi tevékenységüket végezték. Az előzetesen kiadott eseménynapló alapján ellenőriztük, hogy az éjszakai illetve a nappali időszak megfelelt-e az előzetes beállításnak. Nem értékeltük azon mérési eredményeket, ahol: 1) a szisztolés és diasztolés vérnyomásérték különbsége 20 Hgmm-nél kisebb volt, 2) vagy a két egymást követő szisztolés mérés között 50 Hgmm-nél nagyobb különbség volt mérhető, 3) az egymást követő diasztolés vérnyomásértékek között a különbség a 30 Hgmm-t meghaladta. Az ABPM eredményeket csak abban az esetben tekintettük érvényesnek, ha a méréseknek legalább 70 %-a értékelhető volt, ellenkező esetben a monitorozást megismételtük. Vizsgálatainkban az ABPM paraméterek közül a szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásokat (RRS, RRD), a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID), a szisztolés és diasztolés hipertóniás időindexeket (HTIS, HTID), valamint a szisztolés és diasztolés hiperbáriás impaktokat (HBIS, HBID) értékeltük. Ezen paraméterek definícióit és normálértékeit az 5. táblázatban foglaltam össze.

5. táblázat: A 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás során értékelt ABPM paraméterek meghatározása és normálértékeik

ABPM paraméterek	Definíció	Normál értékek (176)
RRS, RRD (Hgmm) (szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás)	a 24 óra alatt mért szisztolés és diasztolés vérnyomások átlagértéke	nappal<140/90 Hgmm éjjel<125/75 Hgmm egész nap<135/85 Hgmm
HTIS, HTID (%) (szisztolés és diasztolés hipertóniás időindex)	Az időnek az a %-a, ahol a nappali vérnyomás meghaladta 140/90Hgmm-t és az éjszakai vérnyomás meghaladta a 120/80Hgmm-t	<20%
DIS, DID (%) (szisztolés és diasztolés diurnális index)	A nappali és éjszakai szisztolés és diasztolés vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlagértékek százalékában kifejezve	>10%
HBIS, HBID (Hgmmxh) (szisztolés és diasztolés hiberbáriás impaktok)	Az idő-vérnyomás görbének az a területe, mely nappal a 140/90Hgmm-t, éjjel 120/80Hgmm-t meghaladja	<61 Hgmmh

III.2.3. A szenzoros funkció vizsgálata

A szenzoros funkciót a Neurometer (Neurotron Incorporated, Baltimore MD, USA) készülékkel, az áramérzet-küszöbértékek n.medianuson és n.peroneuson történő meghatározásával értékeltük.

A Neurometerrel végzett vizsgálat egyszerű, non-invazív, jól reprodukálható. A módszer kvantitatív eredményt ad, így segítségével a későbbiek folyamán a kórkép progressziója illetve a terápia hatékonysága is nyomon követhető. A neuropathia diagnosztikájában a mai napig az egyetlen olyan eszköz, amely alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség vizsgálatára. A vizsgálat során kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva az áramerősség intenzitásának változtatásával (0,01-9,99 mA) áramérzet-küszöbértékek (current perception threshold – CPT) meghatározására kerül sor (177-179). A vizsgálat három különböző frekvencián (2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz) történik: a magasabb frekvenciákon mért áramérzet-küszöbértékek a vastag és vékony myelinizált, míg az alacsony frekvencián mért értékek a vékony myelinizálatlan rostok funkcióját tükrözik. Összehasonlító tanulmányokban igazolták, hogy a magas frekvencián mért áramérzet-küszöbértékek a vibrációérzet értékével korrelálnak, az alacsony frekvencián mért értékek pedig a hideg- illetve meleg hőérzetküszöbvel mutatnak összefüggést. (177, 180). A nervus peroneuson és nervus medianuson mérhető áramérzet-küszöbértékek normális tartományát a 6. táblázatban tüntettem fel (181).

Az ingerlő elektródákat a felső végtagon a mutatóujjak, az alsó végtagon a nagylábujjak disztális perceire helyeztük minden vizsgált személy esetében, majd az áramerősséget fokozatosan mindaddig emeltük, amíg a vizsgált személy nem jelezte, hogy érzi az impulzust. Ezt követően a rövid áramimpulzusok intenzitását fokozatosan addig csökkentettük, amíg az már nem váltott ki áramérzetet. Ilyen módon a művelet többször ismételve az áramérzet kiváltásához szükséges legkisebb áramintenzitás (áramérzet-küszöbérték) pontosan meghatározható.

A normális tartomány feletti küszöbértékek hypaesthesiára, míg a tartomány alatti értékek hyperaesthesiára utalnak, ez utóbbi jellemzően korai, reverzibilis károsodást jelez.

A méréseket mind az alsó, mind pedig a felső végtagokon mindhárom ingerlési frekvencián elvégeztük.

6. táblázat Az áramérzet-küszöbértékek (current perception threshold – CPT) normáltartományai a felső és alsó végtagon

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

Vizsgálatunkban a szenzoros neuropathia fennállását abban az esetben állapítottuk meg, amennyiben legalább egy végtagon bármely ingerlési frekvencián a normális tartomány alatti vagy feletti áramérzet-küszöbértéket (vagyis hypaesthesiát vagy hyperaesthesiát) detektáltunk.

A szenzoros károsodás kiterjedtségének jellemzésére szenzoros összpontszámot (score) határoztunk meg: minden egyes normál tartományon kívüli érték 1 pontot, az ép szenzoros funkció 0 pontot kapott. A szenzoros score pontszámai ennek megfelelően 0-12 pontig terjedtek.

III.3. Statisztikai elemzés

A változók normalitását minden esetben Kolmogorov-Szmirnov teszttel ellenőriztük. Az adatokat normális eloszlású folytonos változók esetén átlag \pm standard deviáció (SD) formában, ferdült (skewed) eloszlást mutató változók esetén pedig medián/geometriai átlag (interkvartilis tartomány) formában adtuk meg. A kategorikus változókat n (%) formában tüntettük fel.

Két csoport összehasonlítása során kategorikus változók esetén χ^2 -próbát illetve Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Normális eloszlású folytonos változók összehasonlítása esetén kétmintás t-próbát, míg a nem normál eloszlást mutató folytonos változók összevetésére Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk.

A statisztikai analízist Statistica 12.5 szoftver segítségével végeztük. A $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

III.3.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében

A négy csoport statisztikai összehasonlítása során a hipertónia és a diabetes autonóm funkcióra kifejtett hatásainak megítélésére a több független csoport vizsgálatára alkalmas kétszemponos Kruskal-Wallis varianciaanalízist alkalmaztunk. A BMI és dohányzás tekintetében a csoportok között szignifikáns különbség volt kimutatható, ezért e változókat kovariánsként vontuk be az analízisbe.

III.3.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában

A handgrip teszt és a többi reflexteszt eredménye (0, 1 és 2 pont a normális, határérték és kóros eredmény esetén) közötti összefüggést Kendall-féle gamma monotonitási együttható (γ) számításával vizsgáltuk. A handgrip teszt eredménye és a hipertónia közötti összefüggést potenciálisan zavaró antihipertenzív gyógyszerelés hatásainak kiküszöbölésére többszörös logisztikus regressziót végeztünk, melybe a korábbi analízis

során a handgrip teszt kóros eredményével összefüggésbe hozható ($p < 0.1$) változókat vontuk be.

Mivel a kiindulási diasztolés vérnyomásértékek és a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke között szignifikáns inverz korreláció volt kimutatható, többszörös lineáris regressziót végeztünk: a handgrip tesztet kísérő diasztolés vérnyomásváltozás függő kimeneteli változóként, a kiindulási diasztolés vérnyomásértékek és az egyes reflexesztek eredményei pedig prediktorokként szerepeltek az analízisben.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében

Négy korban és nemben illesztett csoportot vizsgáltunk: hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, nem diabeteses hipertóniás beteget és egészséges kontroll személyeket. A négy csoport érdemben nem különbözött az összkoleszterin szint tekintetében, azonban a BMI és a dohányzás tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a vizsgált csoportok között, ezért e változókat kovariánsként vontuk be az analízisbe. A diabeteses, hipertóniás diabeteses és esszenciális hipertóniás betegcsoportokban tizenöt, tizenkét, illetve huszonnégy betegben lehetett a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisát felállítani.

A négy csoport mért ABPM paramétereit a 7. táblázatban foglaltam össze.

7. táblázat: A négy vizsgálati csoport ABPM paramétereinek leíró statisztikája

ABPM paraméterek	T2DM betegek (D)	Hipertóniás T2DM betegek (DH)	Esszenciális hipertóniások (H)	Egészséges kontrollok (C)
RRS (Hgmm) *	118±8,6	136,6±11,6	135,6±12,1	114,5±9,2
RRD (Hgmm) *	70,9±6,5	79,4±8,7	78,8±8,5	70,7±5,7
FR (ütés/perc) *	79,6±10,4	79,4±10	76,8±12	73,9±16,5
DIS (%)*	8,1±7,3	6,2±8,8	7,2±8,7	14,6±5,8
DID (%)*	11,8±8,1	12,2±8,3	12,3±8,4	20,4±6,3
HTIS (%)**	10 (19)	56 (43,5)	49 (65,5)	9 (11,5)
HTID (%)**	6 (10)	22 (22,5)	23,5 (32)	5,5 (8,75)
HBIS (Hgmmxh) **	18 (56)	194 (269)	180 (203)	21,5 (38,75)
HBID (Hgmmxh) **	9 (23)	40 (77)	56 (80)	9,5 (20,25)

Rövidítések: RRS/D: 24 órás szisztolés/diasztolés átlagvényomás, FR: szívfrekvencia, DIS: szisztolés és diasztolés diurnális indexek, HTIS/D: szisztolés és diasztolés hipertóniás időindexek, HBIS/D: szisztolés/diasztolés hiperbáriás impaktok

IV.1.1. A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében

A kétszemponos Kruskal-Wallis ANOVA alapján a diabetes fennállása negatív hatással volt a HRV paraméterek közül a HRV trianguláris index ($p < 0,001$), a magas (HF) ($p < 0,001$) és alacsony frekvenciájú (LF) ($p < 0,0001$) komponensre, valamint a teljes spektrum teljesítmény-sűrűségére (TP) ($p < 0,0001$). Ezzel szemben a hipertónia csak az alacsony frekvenciájú komponens beszűkülését okozta ($p < 0,05$). Ezen eredmények életkortól, koleszterin szintektől, BMI-től és dohányzástól függetlennek bizonyultak. Az LF/HF hányados értékét sem a diabetes, sem a hipertónia jelenléte nem befolyásolta.

A diabetes és a hipertónia között szignifikáns interakció nem volt kimutatható, ami alapján negatív hatásuk additívnek tekinthető.

A hipertónia és diabetes HRV paraméterekre kifejtett hatásait a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: A diabetes és a hipertónia hatásai a szívfrekvencia-variabilitás paramétereire (kétszemponos Kruskal-Wallis ANOVA kovariánsokkal*, n=201)

HRV paraméter	A diabetes hatása	A hipertónia hatása	Interakció a hipertónia és a diabetes között
HRV_t	$p < 0,001$	$p = 0,547$	$p = 0,331$
LF**	$p < 0,0001$	$p < 0,05$	$p = 0,544$
HF	$p < 0,001$	$p = 0,163$	$p = 0,604$
TP	$p < 0,0001$	$p = 0,11^{***}$	$p = 0,656$

* A kovariánsok a BMI és a dohányzás voltak. A csoportok életkor szerint illesztettek voltak és nem különböztek a szérumban lévő koleszterin szint tekintetében.

** A szimpatikus aktivitást legjobban jellemző HRV paraméter, a normalizált LF értékét sem a diabetes, sem a hipertónia jelenléte nem befolyásolta.

***Az ANOVA-t az eredeti adatokon elvégezve a hipertónia és a TP között újabb szignifikáns összefüggés adódott $p < 0,05$

A szenzitivitás növelése céljából a statisztikai elemzést az eredeti adatokon –vagyis parametrikus ANOVA eljárással- is elvégezve, a hipertónia és a TP között újabb szignifikáns összefüggés adódott ($p < 0,05$). A normalizált LF értékét (LF/LF+HF) sem a diabetes, sem a hipertónia nem befolyásolta.

A HRV paraméterek leíró statisztikája jól tükrözi a cukorbetegség és a hipertónia a szívfrekvencia-variabilitás paramétereire gyakorolt negatív hatását. Ahogyan a 9. táblázatból is kitűnik, a legalacsonyabb értékek, tehát a kardiális autonóm funkció legnagyobb mértékű beszűkülése a hipertóniában és 2-es típusú cukorbetegségben egyaránt szenvedő betegekben volt tapasztalható.

9. táblázat: A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) paramétereinek alakulása a vizsgálati csoportokban (leíró statisztika)

	HRVti	LF (ms²)	HF (ms²)	LF/HF	TP (ms²)
Egészséges kontroll	39 (16)	731 (560)	202 (459)	2,7 (2,7)	1792 (1772)
Hipertóniás betegek	31 (15)	572 (530)	196 (329)	2,5 (3,2)	1990 (1997)
Cukorbeteg	29 (11)	469 (633)	173 (227)	2,8 (3)	1793 (1773)
Hipertóniás cukorbeteg	24 (11,5)	204 (323)	89 (158)	2,7 (2,5)	1100 (1362)
ANOVA: p<	0,001	0,001	0,001	NS.	0,001

HRVti: trianguláris index; LF: alacsony frekvenciájú komponens; HF: magas frekvenciájú komponens; TP: teljes spektrum

IV.1.2. A kardiovaszkuláris reflextesztek alakulása hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabeteses hipertóniás betegek körében

A reflextesztek közül a legszenzitívebbnek tartott mélylégzés-teszt eredményét mind a hipertónia ($p < 0,05$), mind a diabetes fennállása ($p < 0,001$) negatívan befolyásolta. A kardiovaszkuláris reflextesztek eredményeit az egyes csoportokban a 10. táblázat tartalmazza.

Jól látható, hogy a mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változás legnagyobb mértékű beszűkülése a hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg csoportjában volt megfigyelhető. A hipertónia és a diabetes között szignifikáns interakció nem volt kimutatható ($p = 0,357$), így hatásuk additívnak tekinthető. Bár a Valsalva-hányados és a 30/15 hányados esetében is tendenciaszerűen a legalacsonyabb értékek a hipertóniás cukorbeteg körében voltak megfigyelhetőek, a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

10. táblázat: A kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei a vizsgált csoportokban

Kardio-vaszkuláris reflextesztek	T2DM betegek (D)	Hipertóniás T2DM betegek (DH)	Esszenciális hipertóniások (H)	Kontroll (C)	p érték#
mélylégzés-teszt (ütés/perc)*	13,71±5,32	11,4±5,28	13,53±5,6	17,36±3,7	<0,0001
Valsalva-h.*	1,42±0,24	1,34±0,21	1,37±0,22	1,47±0,21	NS
30/15 h.*	1,2±0,12	1,16±0,1	1,17±0,12	1,21±0,13	NS
Orthostaticus hypotonia (Hgmm)*	0,7±6,4	-0,33±5,96	-0,5±5,8	-0,4±2	NS
Tartós kézízfeszítés (Hgmm)*	21,89±6,95	22,42±4,98	23,71±6,3	22,48±5,2	NS

*: átlag±SD

** : medián és interkvartilis terjedelem

: varianciaanalízis, a kovariánsok a dohányzás és a BMI voltak

IV.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában

IV.2.1. A handgrip teszt diagnosztikus értéke és többi kardiovaszkuláris reflexteszttel mutatott összefüggései

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisa a vizsgált diabeteses betegpopuláció 36,1%-ában volt felállítható, amennyiben a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiát az ajánlásoknak megfelelően legalább két reflexteszt kóros eredménye esetén határoztuk meg.

A mélylégzés-teszt eredménye a betegek 59,5%-ában, a Valsalva-hányados értéke az esetek 19,5%-ában, a handgrip teszt eredménye 22%-ban, míg az orthostaticus hypotonia teszt eredménye a betegek 32,3%-ában bizonyult kórosnak. Mivel a 30/15 hányados mindössze a betegek 4,5%-ban volt kóros, a későbbi statisztikai analízis során ezen teszt eredménye csak korlátozottan volt értékelhető.

A kardiovaszkuláris reflextesztek eredményeinek leíró statisztikája a teljes vizsgálati populációban a 11. táblázatban látható.

11. táblázat: A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei a teljes vizsgálati populációban (leíró statisztika)*

Kardiovaszkuláris reflexteszt	
Szívfrekvencia (1/min)	72 (65;81)
Mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változás (1/min)	9 (6;12)
Valsalva-hányados	1,24 (1,17;1,32)
30/15 hányados (felállás teszt)	1,16 (1,1;1,22)
Tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés (handgrip teszt) (Hgmm)	18 (16;20)
Orthostaticus hypotonia teszt (Hgmm)	-8 (-16;0)

*: az adatokat medián (interkvartilis terjedelem) formában adtam meg.

V.2.1.1. A handgrip teszt szenzitivitása és specificitása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia definitív diagnózisának kimutatásában a handgrip teszt szenzitivitása 24,6%-nak, specificitása körülbelül 79,4%-nak adódott. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia definitív diagnózisát legalább két reflexteszt kóros eredményének fennállása esetén állapítottuk meg (n=174). Abnormálisan alacsony kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedést 78 betegben detektáltunk. A szimpatikus funkció károsodásának jelei a neuropathia kórfejlődésének általában későbbi stádiumában jelentkeznek, így a szimpatikus funkciót vizsgáló reflextesztek, mint a handgrip teszt vagy az orthostaticus hypotonia teszt kórossá válására is csak később számíthatunk. A handgrip teszt szenzitivitása azonban nemcsak a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnózisában –mely értelemszerűen a kórfejlődés korai stádiumában a paraszimpatikus funkció beszűküléséből adódik-, de az orthostaticus hypotoniával jellemzett szimpatikus funkciózavar kimutatásában is igen csekély volt: a handgrip teszt a kóros mértékű orthostasissal rendelkező betegeknek is mindössze 20%-ában mutatott kóros eredményt.

12. táblázat: A handgrip teszt szenzitivitása és specificitása az igazolt kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatásában

Betegek	CAN definitív diagnózisával	CAN definitív diagnózisa nélkül	Összesen	Statisztika
Kóros handgrip teszttel	32	46	78	$\chi^2= 0.7586$ $p= 0.3838^*$
Normális handgrip teszt eredménnyel	98	177	275	$\chi^2= 0.7586$ $p= 0.3838^*$
Összesen	130	223	353	Szenzitivitás: 32/130= 24.6% Specificitás: 177/223= 79.4%

CAN: kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

*: a p érték a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes betegek közötti különbségre vonatkozik

IV.2.1.2. A handgrip teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredménye közötti összefüggés vizsgálata

A handgrip teszt eredménye és a mélylégzés-teszt ($\gamma = 0.04$; $p=0.563$), valamint a paraszimpatikus károsodás súlyosságának jellemzésére megállapított paraszimpatikus score ($\gamma = 0.059$; $p=0.465$) értéke között nem volt kimutatható összefüggés. Hasonlóképpen nem volt igazolható összefüggés a részlegesen szimpatikus kontroll alatt álló Valsalva-hányados ($\gamma = 0.058$; $p=0.436$) és a handgrip teszt eredménye, illetve a handgrip teszt és a szimpatikus diszfunkció megítélésére széles körben alkalmazott orthostaticus hypotonia teszt ($\gamma = -0.026$; $p=0.833$) eredménye között sem.

Az összefüggéseket a 13. táblázat tartalmazza.

Amennyiben az orthostaticus hypotonia teszt többi reflexteszt eredményeivel mutatott összefüggéseit vizsgáltuk, azt találtuk, hogy az orthostasis teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredménye között egyértelmű kapcsolat mutatható ki: szignifikáns összefüggés adódott a mélylégzés-teszt ($\gamma = 0.219$; $p=0.046$), a Valsalva-hányados eredményével ($\gamma = 0.311$; $p=0.006$), valamint a paraszimpatikus károsodás összpontszámával ($\gamma = 0.301$; $p=0.003$). Ezen összefüggéseket – az összehasonlítás céljából- a 13. táblázatban szintén feltüntettem.

13. táblázat: A handgrip teszt és a többi reflexteszt eredményeinek összefüggése (összehasonlítás céljából az orthostaticus hypotonia teszt (OHT) összefüggéseit is jelöltem)

Reflextesztek	Handgrip score	p
Mélylégzés-teszt	$\gamma = 0.04$	0.563
Valsalva-manőver	$\gamma = 0.058$	0.436
Orthostaticus hypotonia	$\gamma = -0.026$	0.833
Paraszimpatikus score	$\gamma = 0.059$	0.465
	OHT score	p
Mélylégzés-teszt	$\gamma = 0.219$	0.046
Valsalva-manőver	$\gamma = 0.311$	0.006
Paraszimpatikus score	$\gamma = 0.301$	0.003

γ = Kendall-féle gamma monotonitási együttható

IV.2.2. A handgrip teszt eredményét befolyásoló tényezők vizsgálata

Ahogy az V.2.1. pontban láttuk, a handgrip teszt igen csekély szenzitivitással és mérsékelt specificitással rendelkezik, és a többi hagyományos reflexteszt eredményével sem mutat összefüggést. Kérdés azonban, hogy mely tényezők befolyásolhatják, illetve „zavarhatják” a handgrip teszt eredményét a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatásában. Ennek tisztázása céljából a vizsgált diabeteses betegpopulációt először kóros és normális handgrip teszt eredményekkel rendelkező betegek csoportjára osztottuk és vizsgáltuk, e betegek vajon mely tényezők tekintetében mutatnak érdemi különbségeket.

IV.2.2.1. A handgrip teszt eredménye és a populáció demográfiai és klinikai paramétereinek közötti összefüggés

A kóros, illetve normális handgrip teszt eredménnyel rendelkező betegcsoportok összehasonlító vizsgálata során szignifikáns különbség a csoportok között az átlagos eseti szisztolés vérnyomásértékek ($p=0.007$), a handgrip teszt során mérhető kiindulási diasztolés vérnyomásértékek ($p=0.0004$) és a hipertónia betegség fennállása ($p=0,0076$) tekintetében adódott. Míg a magasabb eseti szisztolés és kiindulási diasztolés vérnyomásértékek kóros handgrip teszt mellett voltak megfigyelhetőek, a hipertónia diagnózisa szignifikánsan gyakoribb volt a normális handgrip teszt eredménnyel rendelkező betegek körében. Ez arra utal, hogy nem feltétlenül a magasvérnyomásos betegek rendelkeztek magasabb eseti vérnyomásértékekkel, így a hipertónia mint társbetegség és az aktuális vérnyomásértékek hatásainak elkülönülő elemzésére is lehetőség nyílt (lásd később). A handgrip teszt ép vagy kóros eredménye nem mutatott összefüggést az életkorral, a BMI-vel, a glikémiás kontrollal, a cukorbetegség fennállásának tartamával, a szenzoros károsodás jelenlétével és kiterjedtségével, az inzulin kezeléssel valamint a neuropathiás fájdalom jelenlétével. Ugyanakkor a normális handgrip tesztel bíró betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt a diuretikumok és alfa1-receptor antagonisták szedése.

A kóros illetve normális handgrip teszt eredménnyel rendelkező betegcsoportok részletes összehasonlító elemzése a 14. táblázatban látható.

14. táblázat: A kóros és normális handgrip teszt eredménnyel rendelkező diabeteses betegek demográfiai és klinikai jellemzői (univariációs analízis)

	Kóros handgrip teszt eredmény (n=78)	Normális handgrip teszt eredmény (n=275)	p
Életkor (év)	58.8±12,6	60.6±12,5	0.224*
BMI (kg/m ²)	29±6,3	29.4±5.8	0.517*
Diabétesztartam (év)	10.9 (8;20)	10 (6;20)	0.573
HbA1c (%)	8.2 (6.5;9.8)	7.6 (6.4;8.5)	0.340
Igazolható CAN	32 (41.0%)	98 (36.6%)	0.384 #
mélylégzés-teszt (1/min)	8.94 (7;13)	8.54 (6;12)	0.510
Valsalva-hányados	1.27 (1.18;1.32)	1.24 (1.17;1.32)	0.507
Orthostaticus hypotonia (Hgmm)	6 (0; 12)	7 (2; 14)	0.988
Paraszimpatikus score	2.94 (2; 4)	2.8 (2; 4)	0.527
Hipertónia diagnózisa	39 (50%)	186 (67.7%)	0.0076 #
Eseti szisztolés vérnyomás (Hgmm)	140 (126;152)	130 (120;144)	0.007
Kiindulási diasztolés vérnyomás (Hgmm)	83 (76;92)	78 (72;86)	0.0004
ACEi/ARB	43 (55%)	183 (66.5%)	0.087 #
CCB	22 (28.2%)	65 (23.6%)	0.836 #
Alfa1-receptor antagonistá	7 (8.97%)	37 (13.5%)	0.023**
Diuretikumok	25 (32.1%)	104 (37.8%)	0.046 #
Inzulin kezelés	37 (47.4%)	134 (48.7%)	0.951 #
Szenzoros károsodás jelenléte	78.8%	80.1%	0.709 #
Szenzoros károsodás kiterjedtsége (score)	4 (1;7)	4 (1;7)	0.854
Neuropathiás fájdalom	11 (14%)	35 (12.7%)	0.690 #

Az adatokat átlag±SD vagy geometriai átlag/medián (interkvartilis tartomány) formájában tüntettem fel. A két csoport összehasonlítását Mann-Whitney U-teszttel vagy kétmintás t-próbával (*) végeztük. Kategorikus változók esetén # χ^2 -próbát vagy **Fisher egzakt tesztet alkalmaztunk. A Kategóriaváltozók n (%) formában szerepelnek.

IV.2.2.2. A handgrip teszt és a hipertónia közötti független összefüggés

Az előző táblázatban láttuk, hogy a hipertónia diagnózisa szignifikánsan gyakoribb volt a normális handgrip teszt eredménnyel bíró betegek körében, ami azt is jelenti, hogy a hipertóniás betegekben a tartós kézizomfeszítés ritkán járt csökkent diasztolés vérnyomás-emelkedéssel, tehát a handgrip teszt kóros eredménye és a hipertónia fennállása között fordított irányú összefüggés volt megfigyelhető.

Mivel a handgrip teszt eredménye és egyes antihipertenzívumok szedése között szignifikáns (alfa1-receptor antagonisták, diuretikumok) vagy közel szignifikáns (ACE-gátló/ARB szedés) összefüggés állt fenn, többszörös logisztikus regressziós modellben vizsgáltuk, hogy a hipertónia és a handgrip teszt eredménye közötti összefüggés független-e a betegek antihipertenzív gyógyszerelésétől. Az elemzés eredményét részletesen a 15. táblázat tartalmazza. A hipertónia fennállása és a handgrip teszt kóros volta között független fordított irányú összefüggés volt igazolható (OR: 0,42; 95% CI: 0,23-0,78; p=0,006).

15. táblázat: A handgrip teszt kóros eredménye és a hipertónia közötti inverz összefüggés az antihipertenzív gyógyszerelés figyelembe vételével (többszörös logisztikus regresszió)

	OR	95% CI	p
Hipertónia	0.42	0.23-0.78	0.006
ACEi/ARB	0.96	0.49-1.84	0.909
Alfa-receptor antagonistá szedése	1.04	0.42-2.59	0.931
Diuretikumok	1.14	0.61-2.13	0.696
Kiindulási diasztolés vérnyomás	1.05	1.02-1.08	0.0009

A korábban 14. táblázatban a handgrip teszt eredményével összefüggésbe hozható (p<0,1) változókat vontuk be az analízisbe

IV.2.2.3. Az aktuális szisztolés és kiindulási diasztolés vérnyomásértékek hatása a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértékére

A tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomás-emelkedés és az eseti szisztolés illetve a teszt elején mért kiindulási diasztolés vérnyomásértékek közötti korrelációt vizsgálva az eseti szisztolés vérnyomás nem mutatott összefüggést a handgrip teszt során mért diasztolés vérnyomás-növekedéssel ($r=-0,0169$, NS). A kiindulási diasztolés vérnyomás ugyanakkor gyenge, de szignifikáns negatív összefüggésben állt a kézizomfeszítés során mért maximális diasztolés vérnyomás-változással ($r= -0.286$; $p<0.01$).

A kiindulási diasztolés vérnyomásértékekre történő korrekció nem javította a handgrip teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt közötti összefüggést.

A többszörös lineáris regressziós analízis eredményeit részleteiben a 16. táblázat tartalmazza.

16. táblázat: A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés és többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredménye közötti összefüggés a kiindulási diasztolés értékekre történő korrekciót követően

Teszt	b	b standard hibája	p
Mélylégzés	0.014	0.529	0.790
Valsalva-hányados	-0.054	0.052	0.301
Orthostaticus hypotonia	0.024	0.053	0.656

*Többszörös lineáris regresszió a tartós kézizomfeszítést (handgrip) során mért maximális diasztolés vérnyomás-emelkedés mértékével mint kimeneteli változóval és a kezdeti diasztolés vérnyomással valamint az egyes reflextesztek eredményével mint prediktorokkal

b: a lineáris regressziós egyenlet meredeksége, mely arra utal, hogy mennyire szoros a két változó közötti kapcsolat

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek vizsgálata hipertóniás és nem hipertóniás 2-es típusú cukorbeteg, valamint nem diabéteses hipertóniás betegek körében

Tanulmányunk fő célja a diabetes és a hipertónia a szívfrekvencia-variabilitás paramétereire kifejtett hatásainak vizsgálata volt hosszú időtartamú EKG regisztrátumok alapján. Ennek céljából összesen négy, jól definiált csoport vizsgáltunk: 2-es típusú diabéteses betegeket, hipertóniás 2-es típusú diabéteses betegeket, nem cukorbeteg esszenciális hipertóniás egyéneket és egészséges kontroll személyeket. Adataink alapján a diabetes fennállása negatívan befolyásolja a HRV trianguláris index értékét és a szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartománybeli analízisének mutatóit is, ami arra utal, hogy a cukorbetegség mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus rendszert érintő autonóm funkciózavart okoz. A hipertónia jelenléte és az alacsony frekvenciájú komponens beszűkülése között szignifikáns összefüggés volt kimutatható; ez utóbbi értékére a szimpatikus és paraszimpatikus tónus is hatást gyakorol. Az LF/HF hányados tekintetében nem különböztek a vizsgálati csoportok és értékét nem befolyásolta sem a diabetes, sem a hipertónia fennállása. Ez feltehetően annak következménye, hogy a HF és LF komponensek hasonló mértékű beszűkülése a hányados értékére összességében nem volt hatással. Az összefüggések életkortól, BMI-től, a dohányzástól és az összkoleszterin szinttől függetlenül fennálltak. A cukorbetegség és a hipertónia között interakció nem volt kimutatható, így a kardiovaszkuláris autonóm funkcióra gyakorolt hatásaik additívnak tekinthetők.

Meglepőnek tűnhet, hogy a szimpatikus funkciót legpontosabban jellemző normalizált LF és a diabetes, valamint a magasvérnyomás jelenléte között nem adódott szignifikáns összefüggés. A jelenség hátterében az állhat, hogy a HRV spektrális analízise csak abban az esetben ad az időtartománybeli mutatókhoz képest többletinformációt a szimpatikus aktivitással kapcsolatban, amennyiben az analízist respiratorikus kontroll mellett végzik, erre –tekintve a regisztrálás 24 órás időtartamát- nem volt lehetőség. Ez azt is jelenti, hogy eredményeinkből a szimpatikus aktivitásra vonatkozóan csak korlátozottan következtethetünk. Ezzel ellentétben a paraszimpatikus rendszer

diabetesszel összefüggő károsodását a vizsgált populációban a paraszimpatikus funkció számos paraméterének (mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változás, TP, HRVti, HF) beszűkülése alátámasztja. A paraszimpatikus rendszer károsodása és a következtében kialakuló relatív szimpatikus túlsúly jelentős szerepet játszhat a hipertónia kifejlődésében diabeteses betegekben (148). A domináló szimpatikus tónust a 2-es típusú cukorbetegséget kísérő inzulinrezisztencia tovább fokozhatja (182, 183), vagyis diabetesben a magasvérnyomás kialakulásához nemcsak a paraszimpatikus károsodás, de az inzulinrezisztencia által kiváltott emelkedett szimpatikus aktivitás is hozzájárulhat. Eredményeink alapján bár a hipertónia és a diabetes is negatívan befolyásolja a kardiovaszkuláris autonóm funkciót, és a cukorbetegség tűnik e szempontból döntő jelentőségűnek. Adataink egybeesnek az ARIC tanulmány eredményeivel, amelyben a HRV beszűkülése független összefüggésben állt a diabetes és a hipertónia fennállásával. Jelen tanulmányunkban tapasztalhoz hasonlóan a két kórkép autonóm funkcióra gyakorolt hatását a szerzők additívnak találták (156). Az ARIC tanulmányban a LF/HF hányados és a hipertónia, valamint a diabetes között statisztikai összefüggés nem volt igazolható. A szerzők ezt azzal magyarázták, hogy a HRV analízis céljából készített mindössze 2-perces EKG felvételezés nem lehetett elégséges az alacsony frekvenciájú komponens megfelelő értékelésére, mivel annak analízise ennél hosszabb regisztrátumot igényel. Jelen tanulmányunk eredményei alapján kizárhatjuk ezt a magyarázatot, hiszen mi sem találtunk összefüggést a LF/HF hányados és a diabetes, valamint a hipertónia között, holott az analízist sokkal hosszabb, mintegy 24 órányi RR-intervallum alapján végeztük. Ez arra utal, hogy az összefüggés hiánya inkább a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer károsodásának –vagyis a LF és HF beszűkülésének- hasonló arányából adódik, mely összességében változatlanul hagyja a hányados értékét. Julius és mtsainak feltételezése szerint a hipertónia kialakulásának kezdeti stádiumát jellemző fokozott szimpatikus tónus idővel csökken, a már megemelkedett perifériás vaszkuláris rezisztencia mellett a paraszimpatikus tónus pedig emelkedő tendenciát mutat, ami szintén azt eredményezheti, hogy a LF/HF értéke érdemben kevésbé változik (184).

A hipertónia kardiovaszkuláris autonóm funkcióra gyakorolt kedvezőtlen hatásáról egy kisebb esetszámú, harminchárom (15 hipertóniás és 18 normotóniás) diabeteses beteg bevonásával végzett japán vizsgálat is beszámolt. Ezen vizsgálatban a kardiális autonóm

funkciót a baroreflex-szenzitivitás mérésével és a szív adrenerg beidegzésének MIBG (metajodo-benzil-guanidin) szcintigráfias vizsgálatával értékelték (185). Vizsgálatunkban lényegesen több beteg kardiovaszkuláris funkciós paramétereit értékeltük, továbbá nem cukorbeteg hipertóniás betegek és egészséges kontroll személyek adatait is elemeztük, ami az összefüggések összetettebb vizsgálatát tette lehetővé. Ilyen módon nemcsak megerősítettük, hogy a hipertónia és a diabetes is negatívan befolyásolja a kardiovaszkuláris autonóm funkciót, de azt is igazoltuk, hogy hatásaik e tekintetben összeadódnak (186). A közelmúltban hasonló eredményre jutott egy populáció-alapú, több mint kétezer fő bevonásával végzett vizsgálat is: az éhomi vércukorszint és a hipertónia jelenléte a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia független meghatározóinak bizonyultak és hatásuk az autonóm funkciózavar progressziója szempontjából szinergista (187).

A kardiovaszkuláris autonóm funkció legnagyobb mértékű beszűkülésére hipertóniás cukorbetegben kell számítanunk, vizsgálatunkban a szívfrekvencia-variabilitás spektrális paramétereit a hipertóniában és cukorbetegségben szenvedő betegek csoportjában mutatták a legalacsonyabb értékeket. E tény jelentőségét elsősorban az adja, hogy a szívfrekvencia-variabilitás paramétereinek beszűkülése prognosztikus értékű a betegek későbbi kardiovaszkuláris morbiditása és mortalitása szempontjából (119-121, 188). A csökkent szívfrekvencia-variabilitás, a csökkent paraszimpatikus tónus és fokozott szimpatikus aktivitás főleg malignus kamrai ritmuszavarokon keresztül vezethet a betegek megnövekedett halálozásához (118, 137, 171), de nemrégiben a csökkent HRV és a szubklinikus diasztolés diszfunkció között is összefüggést találtak 2-es típusú diabeteses betegekben (189). A Hoorn tanulmányban az autonóm neuropathia és a teljes, valamint a kardiovaszkuláris halálozás között kortól, nemtől, glukóztoleranciától és az antihipertenzív kezeléstől független összefüggést találtak (190). Hipertóniás cukorbetegben a kardiovaszkuláris autonóm funkció súlyosabb fokú beszűkülése hozzájárulhat az ezen betegcsoportban tapasztalható fokozott kardiovaszkuláris morbiditáshoz és mortalitáshoz, ezért rendkívül fontos a fokozott rizikóval rendelkező egyének idejekorán történő azonosítása: a kardiovaszkuláris autonóm funkció korai felmérése javasolt hipertóniás cukorbetegben. A napi klinikai gyakorlat számára a kardiovaszkuláris autonóm funkció vizsgálata ezen betegcsoportban a terápiás célok meghatározása céljából is

kiemelkedő jelentőségű. A UKPDS (23) és a DCCT (22) tanulmányok igazolták a hiperglikémia kóroki szerepét a diabeteses neuropathia kialakulásában, az intenzív glikémiás kontroll enyhe fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén kedvező hatású a kezdeti, potenciálisan reverzibilis károsodások visszafordítása vagy a progresszió lassítása tekintetében. Súlyos fokú kardiális autonóm diszfunkció esetén azonban fokozott a tünetmentes hipoglikémiás epizódok és az azt kísérő kamrai ritmuszavarok kockázata, így kevésbé szigorú glikémiás célértékekkel kell megelégednünk. Az ACCORD vizsgálat egyik tanulsága éppen ez volt: idős, régóta diabeteses és nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegekben az intenzív kezelés a kardiovaszkuláris halálozás igen jelentős növekedésével járt, és ebből 46% hirtelen szívhalál volt. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte a vizsgálat kezdetekor a későbbi halálozás kétszeres, a súlyos hipoglikémiás epizód a halálozás háromszoros valószínűségével járt (191, 192). Mindazonáltal ezen betegek lehetnek egy komplex, a kardiovaszkuláris rizikófaktorok rendezésére is kiterjedő, multifaktoriális intervenció legmegfelelőbb jelöltjei, melynek kedvező hatásait az autonóm neuropathia alakulásában 2-es típusú diabeteses betegek körében a STENO-2 vizsgálat igazolta (193).

V.2. A handgrip teszt értéke az autonóm neuropathia diagnosztikájában

A Ewing által standardizált hagyományos kardiovaszkuláris reflexteszteket évtizedek óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztizálására és követésére, és a mai napig gold standard módszerként tartják őket számon. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciájának és stádiumának megítéléséhez rendkívül fontos az egyes tesztek eredményét befolyásoló, esetleg zavaró tényezők ismerete.

A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése (ún. handgrip teszt) már nem szerepel az legújabb ajánlásokban (158, 160). A handgrip teszt diagnosztikai értékével kapcsolatban ellentmondásos a szakirodalom, és nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat klinikai alkalmasságának megítéléséhez. A handgrip teszt többi reflexteszttel összefüggéseit, illetve a teszt eredményét befolyásoló tényezőket eddig célzottan nem vizsgálták.

V.2.1. A handgrip teszt diagnosztikus értéke és többi reflexteszttel mutatott összefüggései

Adataink alapján a handgrip teszt gyenge szenzitivitással és mérsékelt specificitással rendelkezik a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatásában. A handgrip teszt eredménye nem mutatott összefüggést a mélylégzés-teszt és a részleges szimpatikus kontroll alatt álló Valsalva-hányados értékével sem. A szimpatikus diszfunkció kimutatására széles körben alkalmazott orthostaticus hypotonia teszt eredménye és a handgrip teszt eredménye között nem igazoltunk kapcsolatot.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a cukorbetegség gyakori szövődménye. Prevalenciája a diagnosztikus kritériumoktól és a vizsgált populációtól függően széles határok között mozog, nagy epidemiológiai tanulmányok 16% és 20% közé teszik gyakoriságát a teljes diabeteses populációban (7, 8). Előrehaladott 2-es típusú cukorbetegben prevalenciája a 65%-ot is elérheti (9). Tanulmányunkban a két vagy több kardiovaszkuláris reflexteszt kóros eredménye alapján diagnosztizált autonóm

neuropathia gyakorisága mintegy 36,1% volt, mely – a vizsgált betegpopuláció életkorát, diabetes tartamát és a 2-es típusú cukorbetegség arányát is figyelembe véve- egybecseng korábbi szakirodalmi adatokkal.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása jelentős mértékben növeli a cukorbeteg kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását, így az idejekorán felállított diagnózis és megfelelő terápia alapvető fontosságú. Biztonságos, non-invazív, magas szenzitivitással és megfelelő specificitással rendelkező diagnosztikus módszerek szükségesek. A hagyományos reflexteszteket a mai napig széles körben alkalmazzák az autonóm neuropathia diagnózisának felállítására és ezáltal a fokozott kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező cukorbeteg egyének azonosítására. Ewing és mtsai korai tanulmányukban szignifikáns összefüggést találtak a Valsalva-hányados értéke és a handgrip tesztet kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés mértéke között (168), azonban későbbi tanulmányok nem mindig igazolták a handgrip teszt eredménye és más, a szimpatikus funkciót jellemző paraméter kapcsolatát (169). A tartós kézizom-feszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérését a szimpatikus funkció megítélése céljából a legutóbbi ajánlások nem javasolják, a szimpatikus funkció értékelésére az orthostaticus hypotonia teszt szolgál.

Vizsgálatunkban a handgrip teszt szenzitivitása az autonóm neuropathia kimutatásában mindössze 24,6%-ban adódott. Mivel a szimpatikus rendszer károsodása általában a neuropathia kórfejlődése során később alakul ki, kizárólag a teszt alacsony szenzitivitása alapján nem lehet kijelenteni, hogy a handgrip teszt teljesen alkalmatlan a neuropathiás eltérések kimutatására, hiszen kóros eredmény csak a kórfejlődés későbbi stádiumában várható. Ekkorra pedig a többi, szívfrekvencia-változások kimutatásán alapuló paraszimpatikus teszt már évek óta kóros eredményt mutat. Fontosabb adat lehet, hogy amennyiben a handgrip teszt szenzitivitását az orthostaticus hypotoniával jellemzett szimpatikus diszfunkció detektálásában értékeltük, a handgrip teszt csupán az orthostaticus vérnyomáscsökkenéssel rendelkező diabeteses betegek 20%-ában jelzett kóros szimpatikus működést, továbbá a handgrip teszt és az orthostaticus hypotonia teszt eredménye között nem volt kimutatható összefüggés.

A handgrip teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredményeinek összefüggését vizsgálva, a handgrip teszt eredménye nem mutatott összefüggést egyetlen másik teszt eredményével sem. Az, hogy a frekvencia-tesztek és a handgrip teszt eredménye között

nem találtunk kapcsolatot, nem meglepő: a mélylégzés-teszt és a Valsalva-hányados inkább a paraszimpatikus rendszer állapotát tükrözik, míg a handgrip tesztet eredetileg is a szimpatikus funkciók tesztek között írták le.

Az orthostaticus hypotonia teszt eredménye és a többi teszt eredménye között szignifikáns összefüggés állt fenn. Az orthostaticus hypotonia jelenléte összefüggést mutatott a paraszimpatikus károsodás mértékével is. A Valsalva-hányados értéke részlegesen szimpatikus kontroll alatt áll, így összefüggése az orthostaticus hypotonia teszttel biológiailag érthető. Egyes tanulmányok adatai arra utalnak, hogy a paraszimpatikus károsodással párhuzamosan a szimpatikus rendszer működészavara is korán megjelenhet (194, 195), igaz, ez esetben többségében szubklinikai károsodásról, az erek vazomóciójának csökkenéséről és nem tüneteket okozó orthostasisről van szó. A csökkent vazomóció, a kiserek szimpatikus denervációja shunt-effektus révén csökkenti az endoneurális véráramlást és járul hozzá mind a szomatikus, mind pedig az autonóm idegek károsodásához (40). Ilyen módon értelmezhetővé válik az orthostaticus hypotonia teszt és a paraszimpatikus tesztek eredményeinek összefüggése is. Sőt, minél előrehaladottabb a paraszimpatikus rendszer károsodása, tehát minél magasabb az általunk megállapított paraszimpatikus score értéke, annál valószínűbb, hogy a szimpatikus rendszer is érintett a folyamatok által.

A handgrip teszt nem mutatott összefüggést egyéb általunk vizsgált autonóm paraméterrel és szenzitivitását és specificitását tekintve is gyengének bizonyult, a handgrip teszt mellőzése a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában jogosnak tűnik. Adataink és az autonóm neuropathiáról alkotott jelenlegi felfogásunk alapján az orthostaticus hypotonia teszt javasolt a szimpatikus funkció megítélésére diabeteses betegekben.

V.2.2. A handgrip teszt eredményét befolyásoló tényezők vizsgálata

A legújabb ajánlások már nem javasolják a handgrip tesztet a szimpatikus funkció megítélésére, azonban az okok tisztázatlanok maradtak.

Vizsgálatunkban nemcsak megerősítettük, hogy a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés mérése nem rendelkezik megfelelő diagnosztikus értékkel a diabeteses autonóm neuropathia kimutatásában, de igazoltuk a handgrip teszt kóros eredménye és a hipertónia fennállása közötti fordított irányú összefüggést is. Ez azt jelenti, hogy a hipertóniában és diabetesben is szenvedő betegekben ritkán mutat határértéknek vagy - még ritkábban- kórosnak megfelelő eltérést a handgrip teszt eredménye. A jelenség hátterében az izommunka hatására bekövetkező szimpatikus aktiváció és presszor válasz állhat (exercise pressor reflex, EPR), mely újabb irodalmi adatok szerint hipertóniás egyéneknél fokozott mértékű.

Fiziológiai körülmények között az EPR azt a célt szolgálja, hogy a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri aktivitást a működő izmok perfúziós és metabolikus igényeihez igazítsa. Míg a dinamikus mozgást a perctérfogat emelkedése és perifériás vazodilatáció kíséri, a statikus (izometrikus) izommunka során a perctérfogat frekvenciafüggő emelkedése mellett nő vagy nem változik a perifériás ellenállás, így jelentős mértékű vérnyomás-emelkedés alakulhat ki (196, 197). Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy hipertóniában ezen reflex túlzott működése következtében izomkontrakció hatására excesszív presszor válasz alakul ki: a reflex mind mechanikus (ún. mechanoreflex), mind metabolikus (metaboreflex) komponenseinek elváltozásait összefüggésbe hozták az abnormális mértékű szimpatikus aktivációval (198, 199). Hipertóniás egyének túlzott mértékű vérnyomás-emelkedést és fokozott szimpatikus izom aktivitást (MSNA- muscle sympathetic nerve activity) mutattak tartós izometrikus kézizom-feszítés (handgrip) során az életkor szerint illesztett egészséges kontroll személyekhez képest (200, 201). A fokozott izom eredetű metaboreflex aktivációt és a következményes túlméretezett presszor választ idős, enyhe hipertóniában szenvedő felnőttekben (202) és prehipertóniás egyéneknél is kimutatták (203). Izommunka hatására a reflex gyorsan aktiválódik: egy kísérletes tanulmányban az artériás nyomás és a szívfrekvencia a statikus kontrakció alatt 30-60 másodpercen belül megemelkedett (204). Jelen vizsgálatunkban betegeinknek több mint kétharmada hipertóniás

cukorbeteg volt, mely magyarázhatja, hogy a handgrip teszt eredménye miért csak ritkán volt kóros betegeinkben, még akkor is, ha esetükben egyéb tesztekkel a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia illetve az orthostaticus hypotonia igazolható volt. A hipertónia és a handgrip teszt eredménye közötti inverz összefüggés mindezek tükrében arra utal, hogy a handgrip teszt alacsony szenzitivitása annak következménye lehet, hogy a hipertónia és a vele együtt járó fokozott presszor válasz elfedi a neuropathia részjelenségeként kialakuló szimpatikus diszfunkciót a tartós kézizom-feszítés során.

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a hipertónia és a diabetes is összefügg a kardiovaszkuláris autonóm funkció károsodásával: mindkettő negatívan befolyásolta a kardiovaszkuláris reflexesztek többségét (151), a baroreflex-szenzitivitást, a szívfrekvencia-variabilitás paramétereit (139, 148, 185) és hatásaik e tekintetben additívnak bizonyultak (156). Saját adataink is megerősítették, hogy a hipertónia és a diabetes fennállása a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülését okozza és ezen hatások hipertóniás cukorbeteg esetében összeadódnak, vagyis a kardiális autonóm funkció legnagyobb mértékű beszűkülésére e betegeknél kell számítanunk (186). Ahogyan azonban az előzőekben láttuk, irodalmi adatok szerint hipertóniás betegeknél a statikus kézizom-feszítés fokozott vérnyomás-emelkedést vált ki. Ennek alapján a handgrip teszt lehet a kardiovaszkuláris autonóm funkció egyetlen olyan eddig ismert paramétere, melyet a diabetes illetve a hipertónia fennállása ellentétes módon befolyásol. Így betegeinkben a tartós kézizom-feszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke a hipertóniára jellemző fokozott szimpatikus aktivitás és presszor válasz, illetve a diabeteses neuropathia részeként jelentkező szimpatikus diszfunkció kölcsönhatásának eredményeképpen alakulhatott ki.

A magasvérnyomás-betegség igen gyakran társul cukorbetegséghez. Ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) segítségével a hipertónia diagnózisát olyan kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes 2-es típusú diabeteses betegek 54% illetve 29%-ában lehetett felállítani, akik esetében normális eseti vérnyomásértékek voltak mérhetőek és akiknek anamnézisében hipertónia nem szerepelt (148). Ilyen módon a hipertónia akár a cukorbeteg felében nem kerül felismerésre. Az ismert vagy ismeretlen hipertóniával együtt járó túlzott szimpatikus aktivitás pedig cukorbetegjeink jelentős többségében meghiúsíthatja az autonóm

neuropathia felismerését illetve súlyosságának értékelését, amennyiben a szimpatikus funkció megítélésére a handgrip tesztet alkalmazzák.

A paraszimpatikus neuropathia következtében kialakuló túlzott szimpatikus aktivitás szerepet játszhat a hipertónia kialakulásában diabetesben (138). A közelmúltban írták le, hogy a baroreflex az exercise pressor reflex hatására létrejövő keringési válasz mérséklésében is jelentős tényező lehet (205). Következésképpen adódik a felvetés, hogy az izomfeszítésre fellépő fokozott vérnyomás-emelkedés és maga a hipertónia is - legalábbis részben- a paraszimpatikus károsodás következménye lehet és vezethet „pseudo-normális” handgrip teszt eredményekhez diabeteses neuropathiában szenvedő betegekben.

Vizsgálatunkban a hipertónia mellett a kiindulási diasztolés vérnyomásértékek is fordított irányú összefüggést mutattak a handgrip teszt eredményével: minél nagyobbak voltak a kiindulási értékek, annál kisebb volt a teszt során mérhető maximális diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke. Elképzelhető, hogy a magasabb kiindulási diasztolés vérnyomásértékek mintegy limitálják a manőver folyamán elérhető diasztolés vérnyomást. Korábban Istenes és mtsai kimutatták, hogy egészséges kontroll személyekben a teszt elején mért magasabb diasztolés vérnyomásértékekhez nagyobb diasztolés vérnyomásváltozások tartoztak, azonban az összefüggést - mely a szerzők szerint a fiziológiás állapotot tükrözheti- a diabeteses betegcsoportban nem sikerült igazolni (167). Mindez utalhat a diabetesben illetve a hipertóniás diabeteses egyéneknél megváltozott autonóm idegi szabályozásra is, az egyes kórállapotokban a kiindulási vérnyomásértékek más módon befolyásolhatják a kézízmő-feszítésre kialakuló diasztolés választ. Fontos megjegyezni, hogy jelen tanulmányban kezelt hipertóniás betegeket vizsgáltunk, így esetükben a szisztolés vagy diasztolés vérnyomás aktuális értéke nem feltétlenül mutat összefüggést a hipertónia súlyosságával. A kiindulási vérnyomásértékek szerepe ennek alapján további vizsgálatot igényel. Mivel azonban a kiindulási diasztolés vérnyomásra történő korrekció a handgrip teszt és a többi reflexteszt eredménye közötti összefüggést nem javította, összességében a hipertónia jelenléte tűnik a handgrip teszt kimenetelét döntő módon befolyásoló tényezőnek diabeteses betegekben.

Vizsgálatunkban a többi autonóm reflexteszt eredményét, azok eredményét potenciálisan befolyásoló antihipertenzív gyógyszerelést, illetve a szenzoros károsodást

is figyelembe vettük az adatok statisztikai elemzésénél, így a hipertónia és a handgrip teszt eredménye közötti fordított irányú, egyéb tényezőktől független összefüggés igazolható volt.

Szakirodalmi adatok alapján korábban felmerült, hogy a fájdalmas tünetek fennállása súlyosbíthatja az autonóm egyensúlyzavart és összefügg a fokozott szimpatikus aktivitással diabeteses betegekben (206). Jelen tanulmányban ugyanakkor a speciális tüneti szer adását igénylő neuropathiás fájdalom és a szimpatikus funkciót vizsgáló handgrip teszt eredményének összefüggését nem tudtuk igazolni.

A handgrip teszt eredménye és a BMI között sem volt kimutatható szignifikáns összefüggés, bár számos bizonyíték szól amellett, hogy az obezitás –elsősorban a viscerális zsírszövet felhalmozódása és az inzulinrezisztencia- hozzájárul a szimpatikus idegrendszer fokozott aktiválásához metabolikus szindrómában (207, 208). A hiányzó összefüggés magyarázata lehet, hogy a BMI értéke nem ad felvilágosítást az elhízás típusáról, a viscerális vagy szubkután zsírdepó arányáról. Ilyen módon a centrális típusú elhízás hatása adataink alakulásában nem zárható ki teljes mértékben.

Következésképpen, adataink bizonyítékot szolgáltathatnak a tekintetben, hogy a handgrip teszt elvégzése nem javasolható a kardiovaszkuláris autonóm értékelésében diabeteses betegekben, mivel eredményét befolyásolja a fennálló hipertónia betegség és a kiindulási diasztolés vérnyomásértékek. Ezen tényezők közül is a hipertónia jelenléte/hiánya tűnik a handgrip teszt alakulását döntő módon meghatározó tényezőnek. A tartós kézizom-feszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése helyett az ajánlásokban is javasolt orthostaticus hypotonia teszt ajánlható a szimpatikus funkció megítélésére cukorbetegben (209).

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Mind a diabetes, mind a hipertónia fennállása negatívan befolyásolja a kardiovaszkuláris autonóm funkciót, e két tényező közül a diabetes jelenléte tűnik döntő jelentőségűnek a kardiovaszkuláris autonóm funkció beszűkülése szempontjából.

2. A diabetes és a hipertónia kardiovaszkuláris autonóm funkcióra kifejtett hatása additívnak tekinthető. A prognosztikus értékű szívfrekvencia-variabilitás legnagyobb mértékű beszűkülésére hipertóniában és diabetesben egyaránt szenvedő betegekben kell számítanunk, ezért a kardiovaszkuláris autonóm funkció korai felmérése javasolt hipertóniás cukorbetegben a fokozott kardiovaszkuláris kockázatú egyének azonosítása céljából.

3. A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése (ún. handgrip teszt) alacsony diagnosztikus értékkel rendelkezik a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatásában és nem mutat összefüggést egyetlen másik reflexteszt eredményével sem.

4. A handgrip teszt eredményének kóros volta és a hipertónia fennállása között szignifikáns fordított irányú összefüggés áll fenn, mely független az alkalmazott antihipertenzív kezeléstől.

5. A tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke fordított összefüggést mutat a kiindulási diasztolés vérnyomásértékekkel. Mivel azonban a kiindulási diasztolés vérnyomásértékre történő korrekció nem javította a handgrip teszt és a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredménye közötti összefüggést, a kiindulási vérnyomásértékek szerepe kevésbé tűnik meghatározónak a handgrip teszt eredménye szempontjából.

6. Adataink alapján a hipertónia fennállása tűnik a handgrip teszt eredményét döntő módon befolyásoló tényezőnek, ezért a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés

vérnyomás-emelkedés mérése nem ajánlható a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában cukorbetegben.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a cukorbetegség gyakori és rossz prognózisú szövődménye, ezért rendkívül fontos a korai diagnózis megfelelő diagnosztikus módszerek segítségével.

A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában a mai napig „gold standardnak” tekinthetők. Jelenleg azonban a korábbi öt helyett csak négy reflexteszt elvégzését javasolják, a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése (ún. handgrip teszt) kimarad a legújabb ajánlásokból, bár ennek pontos oka eddig nem volt tisztázott. Vizsgálatunkban több mint háromszázötven diabeteses beteg bevonásával igazoltuk, hogy a handgrip teszt alacsony diagnosztikus értékkel rendelkezik a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatásában és eredménye nem mutat összefüggést a többi kardiovaszkuláris reflexteszt eredményével. Ugyanakkor a handgrip tesztet kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mértéke fordított irányú összefüggést mutat a kiindulási diasztolés vérnyomásértékekkel, a handgrip teszt kóros volta pedig a hipertónia fennállásával. Sőt, a handgrip teszt eredményét inkább a hipertónia fennállása, mint a cukorbetegséghez társuló autonóm funkciózavar befolyásolja. Adataink tehát bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés mérése nem ajánlható a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia diagnosztikájában diabeteses betegekben.

A szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése prognosztikus értékű a későbbi kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából és vizsgálata a kardiovaszkuláris autonóm funkciózavar kimutatásának egyik legszenzitívebb módszere. Tanulmányunkban cukorbeteg, hipertóniás cukorbeteg, diabetesben nem szenvedő hipertóniás egyének és egészséges kontroll személyek szívfrekvencia-variabilitását elemeztük. Eredményeink alapján mind a diabetes, mind a hipertónia negatívan befolyásolja a szívfrekvencia-variabilitás paramétereit és hatásuk additívnak tekinthető. E két tényező közül a diabetes fennállása bizonyult döntő jelentőségűnek a kardiovaszkuláris autonóm funkció beszűkülése tekintetében. A kardiovaszkuláris autonóm paraméterek legnagyobb mértékű beszűkülése a hipertóniás cukorbeteg körében volt megfigyelhető, ezért a kardiovaszkuláris autonóm funkció korai felmérése javasolt hipertóniás cukorbetegben.

SUMMARY

Cardiovascular autonomic neuropathy is a common complication of diabetes mellitus predicting a poor prognosis. Hence, early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy using reasonable diagnostic tests is crucial.

Cardiovascular autonomic reflex tests have been considered gold standards in the assessment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. However, only four of the five tests are currently recommended being accomplished – performing sustained handgrip test is omitted in recent guidelines. Still, the causes remained elusive. In our study involving more than three-hundred and fifty diabetic patients, the low diagnostic performance of handgrip test could be proven. Furthermore, no associations between handgrip test and results of the other cardiovascular reflex tests were found. A significant inverse association between increase of diastolic blood pressure in response to the handgrip exercise and baseline diastolic blood pressure values was shown. Handgrip test abnormality was inversely related to the presence of hypertension. Moreover, handgrip test results were influenced rather by the presence or absence of hypertension than by diabetic autonomic neuropathy described by the other reflex tests. Therefore, our data provide evidence that measuring diastolic blood pressure response to sustained handgrip should no longer be part of the cardiovascular autonomic evaluation in diabetic patients.

Decreased heart rate variability (HRV) predicts future cardiovascular morbidity and mortality and its measurement is one of the most sensitive methods in the assessment of cardiovascular autonomic function. In our cross-sectional study, we analysed heart rate variability in diabetic patients with and without hypertension, in non-diabetic hypertensive patients and healthy control subjects. Both diabetes and hypertension had a negative influence on heart rate variability parameters with their effects being additive. Among these two factors, the presence of diabetes seems to play the decisive role in the diminishment of cardiovascular autonomic function. Heart rate variability and the deep-breathing test – the most sensitive among all cardiovascular reflex tests- were most severely impaired among patients with diabetes and hypertension. Therefore, early assessment of cardiovascular autonomic function is suggested being performed in diabetic patients with hypertension.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G. A neuropathiák etiológiája. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.). Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Zafir Press, Budapest, 2012: 1-9.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. (2010) Diabetic neuropathies. Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 33:2285-2293.
3. <https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014>
4. Said G. (2007) Diabetic neuropathy – A review. *Nat Clin Pract Neurol* 3:331-340.
5. Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Tesfaye S, Boulton A (eds.). *Diabetic Neuropathy*, Oxford University Press, Oxford, UK, 2009.
6. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. (2005) American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956–962.
7. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. (1993) Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 19 (1 Pt 2): 143–151.
8. Valensi P, Pariés J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. (2003) Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism* 52: 815–820.
9. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. (2004) Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 27: 2942–2947.

10. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. (2008) 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* 68: 654–659.
11. Kempler P, Váradi A, Tamás Gy. (1993) Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 848-849.
12. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. (1986) Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35: 1332-1339.
13. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brian PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. (1993) The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43: 817-824.
14. Harris M, Eastman R, Cowie C. (1993) Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 16: 1446-1452.
15. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. (1992) The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med* 9: 349-353.
16. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, Burt V, Curtin L, Engelgau M, Geiss L. (2004) 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27: 1591-1597.
17. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ. (2003) AusDiab Study Group. Foot complications in type 2 diabetes: an Australian population based study. *Diabet Med* 20: 105-113.
18. Hanley AJ, Harris SB, Mamakeesick M, Goodwin K, Fiddler E, Hegele RA, Spence JD, House AA, Brown E, Schoales B, McLaughlin JR, Klein R, Zinman B. (2005) Complications of type 2 diabetes among Aboriginal Canadians: prevalence and associated risk factors. *Diabetes Care* 28: 2054-2057.

19. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD and the EURODIAB IDDM Study Group. (1996) Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1377-1384.
20. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton SEM, Kerényi Zs, Tamás Gy, Ward JD, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. (2002) Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 19: 900-909.
21. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. (1990) Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131: 633-643.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 362: 837-853.
24. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. (2005) Vascular risk factors and diabetic neuropathy. EURODIAB Prospective Complications Study Group. *N Engl J Med*; 352: 341-350.
25. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. (2005) Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. EURODIAB Prospective Complications Study Group. *Diabetologia* 48: 164-171.
26. Veves A, Akbari CM, Primavera J, Donaghue VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, DeGirolami U, LoGerfo FW, Freeman R. (1998) Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 47: 457-463.

27. Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. (2000) Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 54: 1246-1252.
28. Tomlinson DR, Gardiner NJ. (2008) Diabetic neuropathies: components of etiology. *J Peripher Nerv Syst* 13: 112-21.
29. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. (1996) Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19: 257-267.
30. Ceriello A. (2003) New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 26: 1589-1596.
31. Brownlee M. Banting Lecture 2004. (2005) The pathobiology of diabetic complications. a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625.
32. Brownlee M. diabetic complications: pathobiology of hyperglycaemic damage and potential impact on treatment. In: Thornalley PJ and Kempler P. (eds.) *Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009: 1-8.
33. Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, Dines KC, Maxfield EK. (1994) Antioxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 37: 449-459.
34. Greene DA, Stevens MJ. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Hotta N, Greene DA, Ward DJ, Sima AAF, Bouton AJM (szerk): *Diabetic neuropathy: New concepts and insights*, Elsevier Science B.V., 1995: 37-41.
35. Lukic IK, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. (2008) The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 1126: 76-80.
36. Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, Imamura S, Ishiwata Y, Matsumoto T, Yamamoto K, Kato T, Ono Y, Nagata M, Hayakawa N, Suzuki A, Goto Y, Oda N. (2004) The

relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism* 53: 550-555.

37. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, Leidig-Bruckner G, Kasperk C. (2002) Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 15: 967-972.

38. Kles KA, Vinik AI. (2006) Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as essential component. *Curr Diab Rev* 2: 131-145.

39. Migdalis IN, Xenos K, Chairopoulos K, Varvarigos N, Leontiadis E, Karmaniolas K. (2000) Ca(2+)-Mg(2+)-ATPase activity and ionized calcium in Type 2 diabetic patients with neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 49: 113-118.

40. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. (1996) Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 39: 329-335.

41. Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, Liu Y, Tsingalia A, Jin L, Zhang PW, Pellerin L, Magistretti PJ, Rothstein JD. (2012) Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 26; 487 (7408): 443-448.

42. Viader A, Golden JP, Baloh RH, Schmidt RE, Hunter DA, Milbrandt J. (2011) Schwann cell mitochondrial metabolism supports long-term axonal survival and peripheral nerve function. *J Neurosci* 31: 10128-10140.

43. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. (2002) Expression and localization of insulin receptor in rat dorsal root ganglion and spinal cord. *J Peripher Nerv Syst* 7: 44-53.

44. Shettar A, Muttagi G. (2012) Developmental regulation of insulin receptor gene in sciatic nerves and role of insulin on glycoprotein P0 in the Schwann cells. *Peptides* 36: 46-53.

45. Calcutt NA, Jolivald CG, Fernyhough P. (2008) Growth factors as therapeutics for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 9: 47-59.

46. Singh B, Xu Y, McLaughlin T, Singh V, Martinez JA, Krishnan A, Zochodne DW. (2012) Resistance to trophic neurite outgrowth of sensory neurons exposed to insulin. *J Neurochem* 121: 263-276.
47. Kim B, McLean LL, Philip SS, Feldman EL. (2011) Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. *Endocrinology* 152: 3638-3647.
48. Tomlinson DR, Gardiner NJ. (2008) Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 9: 36-45.
49. Obrosova IG. (2009) Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1792: 931-940.
50. de Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G, Beckmann JS, Smit AB, Verheijen MH, Chrast R. (2007) SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. *Mol Cell Neurosci* 35: 525-534.
51. Obrosova IG, Drel VR, Kumagai AK, Szábo C, Pacher P, Stevens MJ. (2006) Early diabetes-induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models. *Diabetologia* 49: 2525-2533.
52. Sima AA. (2008) The heterogeneity of diabetic neuropathy. *Front Biosci* 1 (13): 4809-4816.
53. Chattopadhyay M, Mata M, Fink DJ. (2008) Continuous delta-opioid receptor activation reduces neuronal voltage-gated sodium channel (NaV1.7) levels through activation of protein kinase C in painful diabetic neuropathy. *J Neurosci* 28: 6652-6658.
54. Sun W, Miao B, Wang XC, Duan JH, Ye X, Han WJ, Wang WT, Luo C, Hu SJ. (2012) Gastrodin inhibits allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing excitability of nociceptive primary sensory neurons. *PLoS One* 7: e39647.
55. Hong S, Wiley JW. (2006) Altered expression and function of sodium channels in large DRG neurons and myelinated A-fibers in early diabetic neuropathy in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 13; 339: 652-660.

56. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP. (2012) Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 18: 926-933.
57. Körei AE, Putz Zs, Istenes I, Németh N, Martos T, Kempler M, Vági O, Keresztes K, Kempler P. (2014) A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. *Diab Hung* 22: 15-23.
58. Körei A, Istenes I, Papanas N, Kempler P. (2016) Small-fibre neuropathy— a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic and prognostic importance. *Angiology* 67: 49-57.
59. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, et al. on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. (2011) Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 678-684.
60. Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G: Abnormal LDIFlare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 32: 451-455, 2009.
61. Sun PC, Kuo CD, Chi LY, Lin HD, Wei SH, Chen CS. (2013) Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 10: 270-276.
62. Sun PC, Chen CS, Kuo CD, Lin HD, Chan RC, Kao MJ, Wei SH. (2012) Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc* 83: 243-248.
63. Fromy B, Sigauco-Roussel D, Gaubert-Dahan ML, Rousseau P, Abraham P, Benzoni D, Berrut G, Saumet JL. (2010) Aging-associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol* 130: 849-855.

64. 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. *Diabet Hung* 18: 197-206.
65. Richardson JK, Hurvitz EA. (1995) Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50: M211-215.
66. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. (1999) Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:827-831.
67. Greenman RL, Khaodhiar L, Lima C, Dinh T, Giurini JM, Veves A. (2005) Foot small muscle atrophy is present before the detection of clinical neuropathy. *Diabetes Care* 28: 1425-1430.
68. Mascarenhas JV, Jude EB. (2014) The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 14: 561.
69. Andersen H. (2014) Motor neuropathy. *Handb Clin Neurol* 126: 81-95.
70. Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J. (1997) Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 40: 1062-1069.
71. Boulton A. J. M. (1998) Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabet Med*, 15 (suppl. 4): 57-59.
72. Williams DRR. The size of the problem: Epidemiological and economic aspects of foot problems in diabetes. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh P (eds). *The foot in diabetes*. John Wiley & Sons, Chichester, UK 1995: 15-24.
73. Olson DR, Geiss LS, Sepe SJ. (1990) Nontraumatic lower extremity amputations among persons with diabetes. United States 1980-1987. *Diabetes* 39 (Suppl. 1): 40A.
74. Bakker K, Riley P, International Working Group on the Diabetic Foot. (2005) Time to Act: diabetes and foot care. International Diabetes Federation. *Diabetes Voice* 50: 11.

75. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. (2015) The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Oct 9. doi: 10.1002/dmrr.2740. [Epub ahead of print]
76. Boulton AJ. (1996) The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 13:12-16.
77. Kempler P. (2000) Lábszövődmények diabetesben. *Orvostovábbképző Szemle* 7:18-21.
78. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, Laasonen L, Summanen P, Lepäntalo M, Laatikainen L, Matikainen E, Teppo AM, Koskimies S, Groop L. (1998) Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 41: 1253-1262.
79. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. (2000) Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 53: 519-523.
80. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. (1999) Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 22:1479-1486.
81. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ. (1989) Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Diabetes* 38: 1456-1461.
82. Maser RE, Nielsen VK, Dorman JS, Drash AL, Becker DJ, Orchard TJ. (1991) Measuring subclinical neuropathy: Does it relate to clinical neuropathy? Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study –V. *J Diabet Complications* 5: 6-12.
83. Elliott J, Tesfaye S, Chatuverdi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, Fuller JH, on behalf of the EURODIAB Prospective Complication Study Group. (2009) Large-fiber

dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32: 1896-1900.

84. Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. (2014) Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options. *Curr Diab Rep* 14 (9): 527. (Epub) doi: 10.1007/s11892-014-0527-8.

85. Horváth VJ, Putz Z, Izbéki F, Körei AE, Geró L, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. (2015) Diabetes-Related Dysfunction of the Small Intestine and the Colon: Focus on Motility. *Curr Diab Rep* 15 (11): 94, (Epub) doi: 10.1007/s11892-015-0672-8.

86. Kempler P. (2002) A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orv Hetil* 143:1113-1120.

87. Ferencz V, Istenes I, Jermendy Gy, Kempler P, Kerényi Zs, Körei AE, Stella P, Tamás Gy. Az Autonóm neuropathia egyéb klinikai manifesztációi. In: Kempler P, Várkonyi T (szerk.). *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2012: 151-163.

88. Freeman R. (2005) Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 8; 365 (9466): 1259-1270.

89. Mancina G, Grassi G. (2010) Orthostatic hypotension and cardiovascular risk: defining the epidemiological and prognostic relevance. *Eur Heart J* 31: 12-14.

90. Vinik AI, Erbas T. (2013) Diabetic autonomic neuropathy. In: Buijs Rm, Swaab DF (eds) *Handbook of Clinical Neurology* (Elsevier) 117: 279-294.

91. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. (2008) Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 6; 51: 1725-1733.

92. Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Dahlöf B, Hille DA, Nieminen MS, Edelman JM, Devereux RB. (2008) Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1: 337-343.

93. Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. (2010) The relationship between high resting heart rate and ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24 h electrocardiographic recording. *Europace* 12: 261-265.
94. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. (1992) Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 12: 1245-1253.
95. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M; Heart Rate Working Group. (2007) Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 28; 50: 823-830.
96. Heidland UE, Strauer BE. (2001) Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 25; 104: 1477-1482.
97. Gilman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. (1993) Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J* 25: 1148-1154.
98. Purewal TS, Watkins PJ. (1995) Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med* 12: 192-200.
99. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, Marantz PR, Wassertheil-Smoller S. (2001) Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 38: 246-252.
100. Low PA. (2008) Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 18 Suppl 1: 8-13.
101. Maule S, Papotti G, Naso D, Magnino C, Testa E, Veglio F. (2007) Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7: 63-70.
102. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. (2000) Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke* 31: 2307-2313.

103. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett DK, Light KC, Rosamond W, Sharrett AR, Szklo M. (2000) Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens* 13 (6 Pt 1): 571-578.
104. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, Curb JD. (1998) Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 98: 2290-2295.
105. Dweck M, Campbell IW, Miller D, Francis CM. (2009) Clinical aspects of silent myocardial ischaemia: with particular reference to diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis* 9: 110-116.
106. Van de Veire NR, Djaberi R, Schuijff JD, Bax JJ. (2010) Non-invasive imaging: Non-invasive assessment of coronary artery disease in diabetes. *Heart* 96: 560-572.
107. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. (1991) Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 66: 313-315.
108. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. (1995) Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 25: 610-618.
109. Billman GE. (2009) Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H1171-1193.
110. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. (2001) Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischaemia. *Diabetes Care* 24: 339-343.
111. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, DIAD Investigators. (2009) Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in

patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 301:1547-1555.

112. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. (2008) Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 2; 118: 1011-1020.

113. Runge M, Kühnau J. (1983) Die kardiale autonome Neuropathie. *Dtsch Med Wochenschr* 109: 109-113.

114. Olshansky B. (2005) Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 57-78.

115. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. (2005) Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM* 98: 87-95.

116. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. (1992) The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 2: 65-71.

117. Chen SW. (2002) A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia. *IEEE Trans Biomed Eng* 49: 736-742.

118. Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, Favale S, Santini M, Vincenti A, De Rosa A; Implantable Cardioverter Defibrillator-Heart Rate Variability Italian Study Group. (2000) 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* 1; 86: 959-963.

119. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351: 478-484.

120. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. (1994) Reduced heart rate variability and mortality in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90: 878-883.

121. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 94: 2850-2855.
122. Pop-Busui R. (2010) Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 33: 434-441.
123. Graveling AJ, Frier BM. (2010) Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Vasc Dis* 10: 5-13.
124. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. (2009) Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009 52: 42-45.
125. Kempler P, Váradi A, Hermányi Zs, Keresztes K, Petrik J, Tamás Gy. (1993) A QT távolság megnyúlása autonom neuropathia következtében insulindependens és nem insulindependens diabetes mellitusban. *Magy Belorv Arch* 46:281-283.
126. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. (1994) QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343 (8893): 327-329.
127. Rösen P, Pogátsa G. (2009) The diabetic heart. In memoriam: Maria Sophia Koltai. *Diabetol Hung* 17: 297-311.
128. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, Hilsted J. (2004) Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med* 21: 524-530.
129. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. (2003) Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 26: 1955-1960.
130. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. (1989) Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70:591-597.

131. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. (2000) Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 92:1311–1318.
132. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. (1996) Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1372–1376.
133. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, Park YM, Ko SH. (2014) Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care* 37: 235-241.
134. Ziegler D. (1994) Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10: 339-383.
135. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. (1991) The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 79:495–502.
136. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. (1993) Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10:820–824.
137. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. (2003) The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26: 1895-1901.
138. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H., Evans J.C., O'Donnell C.J., Levy D. (1998) Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. *Hypertension* 32: 293–297.
139. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. (1994) Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 17:578-584.
140. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratino P, Menzinger G. (1996) Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin Sci (Colch)* 91(Suppl):105-107.

141. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. (1994) Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 15:239-246.
142. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. (2001) Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens* 19: 389-397.
143. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. (2003) Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 42: 1106-1111.
144. Perin PC, Maule S, Quadri R. (2001) Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 23: 45-55.
145. Davrath LR, Goren Y, Pinhas I, Toledo E, Akselrod S. (2003) Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H1697-1704.
146. Keresztes K, Tamás Gy, Barna I, Hermányi Zs, Vargha P, Istenes I, Kempler P. (2000) Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 50 (Suppl 1): S83.
147. Kempler P, Barna I, Marton A, Kádár É, Keresztes K, Hermányi Zs, Fazekas Á, Vargha P, De Chatel R. (1997) Autonomic neuropathy and hypertension in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 40 (Suppl 1): A565.
148. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. (2008) Relationship between autonomic neuropathy and hypertension – are we underestimating the problem? *Diabet Med* 25: 863-866.
149. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL. (2012) Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 59: 98–104.
150. Mattace-Raso RU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S. (2007) Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex

sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam study. *J Hypertens* 25: 1421–1426.

151. Legrady P, Bajcsi D, Lengyel C, Varkonyi TT, Fejes I, Kempler P, Abraham G. (2013) Investigation of cardiac autonomic and peripheral sensory neuropathy in diabetic and nondiabetic patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 35: 465-469.

152. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. (2002) Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 51: 803-807.

153. Landsberg L. (2001) Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 19: 523-528.

154. Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. (2005) Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15: 441-449.

155. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. (2003) Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 107: 2190-2195.

156. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. (1998) Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 21:2116–2122.

157. Ewing DJ, Clarke BF. (1985) Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 285: 916-918.

158. Anonymous. (1996) Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 46: 873–880.

159. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. (1988) Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 11: 592–597.
160. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. (2011) Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 27: 639-653.
161. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. (2005) Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956–962.
162. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, Melga P, Viviani GL, Esposito K, Morganti R, Cortelli P; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. (2011) Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 69-78.
163. Kempler P, Váradi A, Szalay F, Varga P, Lang Zs, Kádár É, Okbázi Zs. (1990) Az autonom neuropathia életkordependenciájának vizsgálata májcirrhosisban. *Magyar Belorv Arch* 43: 205-208.
164. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. (1985) The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8: 491-498.
165. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DE. (1989) Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 12: 399-408.
166. Wieling W, Van Brederode JFM, De Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. (1982) Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy, *Diabetologia* 22:163-166.
167. Istenes I, Keresztes K, Tündik A, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Kertész T, Emery C, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. (2007) Blood pressure response to standing in the

diagnosis of autonomic neuropathy: are initial (supine) values of importance. *Diabet Med* 24: 325-327.

168. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. (1973) Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 2: 1354-1356.

169. May O, Arildsen H. (2000) Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 14: 7-12.

170. Ewing DJ. Autonomic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Chronic complications of diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994: 124-136.

171. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043-1065.

172. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579.

173. Spallone V, Menzinger G. (1997) Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 46 (Suppl 2): 67-76.

174. Stys A, Stys T. (1998) Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 21: 719-724.

175. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84: 1482-2492.

176. Alföldi S: Az ABPM mérési eredményeinek analízise. In: Farsang Cs, Alföldi S (szerk), *Ambuláns vérnyomásmonitorozás és gyakorlati alkalmazása*, Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1995: 64-68.

177. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJM. (1989) Current perception threshold: a new, quick and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 724-728.

178. Rendell MS, Katims JJ, Rowland F, Richter R. (1989) Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care* 12: 636-640.

179. Masson EA, Boulton AJM. (1991) The Neurometer: Validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 8: S63-66.
180. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME. (1994) The value of the Neurometer CPT in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabetic Med* 11: 872-876.
181. Evans ER, Rendell MS, Bartek JP. (1992) Current perception thresholds in ageing. *Age and Ageing* 21: 273-279.
182. Bene C, Fagius J, Pollare T, Hjendal P. (1992) The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 35: 873-879.
183. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. (1992) Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 19: 621-627.
184. Julius S, Majahalme S. (2000) The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 32: 365-370.
185. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Okeda T, Yoshimatsu H, Sakata T. (2001) Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in Type 2 diabetic patients. *J. Am. Coll. Cardiol* 38: 232-237.
186. 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: 305-312.
187. Zhang J, Zhu J, Ding S, Bao C, Jiang Z, Tang ZH, Mei J. (2015) Analysis of the Synergistic Effects of Fasting Plasma Glucose and Hypertension on Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Cardiology* 132: 58-64.
188. May O, Arildsen H. (2011) Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population. *Acta Diabetol* 48: 55-59.

189. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. (2010) Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 3: 1207-1215.

190. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD. (2001) Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24: 1793–1798.

191. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca VA, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Faylor A, Hamilton B. (2010) Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 33: 721-727.

192. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2010) Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 33: 1578-1584.

193. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393.

194. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E. (1996) Reduced myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 45: 801-805.

195. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. (1992) Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-911.

196. Murphy MN, Mizuno M, Mitchell JH, Smith SA. (2011) Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 301: H1191-H1204.

197. Kaufman MP, Hayes SG. (2002) The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res.* 12: 429-439.
198. Smith SA, Leal AK, Murphy MN, Downey RM, Mizuno M. (2015) Muscle mechanoreflex overactivity in hypertension: a role for centrally-derived nitric oxide. *Auton Neurosci* 188: 58-63.
199. Greaney JL, Wenner MM, Farquhar WB. (2015) Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. *Auton Neurosci* 188: 51-57.
200. Delaney EP, Greaney JL, Edwards DG, Rose WC, Fadel PJ, Farquhar WB. (2010) Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 299: H1318-H1327.
201. Sausen MT, Delaney EP, Stillabower ME, Farquhar WB. (2009) Enhanced metaboreflex sensitivity in hypertensive humans. *Eur J Appl Physiol.* 105: 351-356.
202. Greaney JL, Matthews EL, Boggs ME, Edwards DG, Duncan RL, Farquhar WB. (2014) Exaggerated exercise pressor reflex in adults with moderately elevated systolic blood pressure: role of purinergic receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 306: H132-H141.
203. Choi HM, Stebbins CL, Lee OT, Nho H, Lee JH, Chun JM, Kim KA, Kim JK. (2013) Augmentation of the exercise pressor reflex in prehypertension: roles of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. *Appl Physiol Nutr Metab.* 38: 209-215.
204. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. (1971) The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol.* 215: 789-804.
205. Kim JK, Sala-Mercado JA, Rodriguez J, Scislo TJ, O'Leary DS. (2005) Arterial baroreflex alters strength and mechanisms of muscle metaboreflex during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 288: H1374-H1380.
206. Spallone V, Greco C. (2013) Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 13: 533-549.

207. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. (2008) Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 10: 169-178.
208. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. (2014) The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10: 364-376.
209. Körei AE, Kempler M, Istenes I, Vagi OE, Putz Z, Horvath VJ, Keresztes K, Lengyel C, Tabak AG, Spallone V, Kempler P. (2016) Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? *Curr Vasc Pharmacol* 14: Paper (Epub ahead of print) DOI: 10.2174/1570161114666160822154351.

IX. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

IX.1. Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Istenes I‡, **Körei AE‡**, Putz Zs, Németh N, Martos T, Keresztes K, Kempler MS, Vági O E, Vargha P, Kempler P. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension Diabetes Metabolism Research and Reviews 2014; 30:(4):305-312.

2. **Körei AE‡**, Kempler M‡, Istenes I, Vági OE, Putz Zs, Horváth VJ, Keresztes K, Lengyel Cs, Tabák 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 14: Paper (Epub ahead of print) DOI: 10.2174/1570161114666160822154351. (2016)

‡: Megosztott első szerzők

X.2. Az értekezés témájától független saját közlemények

1. Keresztes K., Istenes I., Martos T., **Körei AE.**, Németh N. A szívfrekvencia-variabilitás változása esszenciális hipertóniában. Háziorvos Továbbképző Szemle 2010; 15: 345-349.

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

3. Kempler P. dr., **Körei A.E.**, Putz Zs., Istenes I., Németh N., Martos T., Keresztes K. Neuroteszt- Új, egyszerű, non-invazív módszer a neuropathia diabetica diagnosztikájában. Diabetologia Hungarica 2010;18: 197-206.
4. Németh N., Istenes I., Putz Zs., **Körei AE.**, Haraszti R.Á., Sallai L., Martos T., Keresztes K., Kempler P Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia májcirrhosis, Ig-A-nephropathia és 2-es típusú cukorbetegség következtében.. Magy Belorv Arch 2010; 63: 449-452.
5. Kempler P, Németh N, Istenes I, Putz Zs, **Körei A**, Haraszti RÁ, Sallai L, Martos T, Keresztes K. Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia májcirrhosis, IGA-nephropathia és 2-es típusú cukorbetegség következtében. Válasz Dr. Jakab Lajosnak. Magyar Belorvosi Archívum 2011; 64: 187-188.
6. Katona G., Keresztes K., Németh N., Sallai L., Martos T., **Körei AE.**, Haraszti R., Szalay F., Kempler P. Létezik-e „hepaticus láb”? (esettanulmány) Magyar Belorvosi Archívum 2011; 64: 231-234.
7. Putz Z, Németh N, Istenes I, Martos T, Gandhi RA, **Körei AE**, Hermányi Z, Szathmári M, Jermendy G, Tesfaye S, Tabák AG, Kempler P. Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. Diabetic Medicine 2013; 30 (3): 358-362.
8. Putz Z., Martos T., Németh N, **Körei AE**, Szabó M, Vági OE, Kempler MS, Kempler P. D-vitamin és neuropathia. Orv. Hetil. 2013, 154 (51), 2012–2015.
9. **Körei AE**, Putz Z, Istenes I, Németh N, Martos T, Kempler MS, Vági OE, Keresztes K, Kempler P. A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. DiabetologiaHungarica 2014, 22: 15-23.

10. Várkonyi T, **Körei A**, Putz Z, Kempler P. Olfactory Dysfunction in Diabetes: A Further Step in Exploring Central Manifestations of Neuropathy? *Angiology* 2014; 65 (10): 857-860.
11. Putz Z, Martos T, Nemeth N, **Körei AE**, Vagi OE, Kempler MS, Kempler P. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin d levels? *Current Diabetes Reports* 2014; 14 (10):537.
12. **Körei A**, Istenes I, Papanas N, Kempler P. Small-fibre neuropathy— a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic and prognostic importance. *Angiology* 2016; 67 (1): 49-57.
13. **Körei AE**, Putz Z, Istenes I, Kempler M, Martos T, Darai Z, Vági OE, Nagy R, Keresztes K, Kempler P. A vékonyrost-funkció és a cardiovascularis autonóm neuropathia összefüggése 2-es típusú diabeteses betegekben. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 189-197.
14. Horváth VJ, Putz Z, Izbéki F, **Körei AE**, Gerő L, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. Diabetes-Related Dysfunction of the Small Intestine and the Colon: Focus on Motility. *Current Diabetes Reports*. 2015; 15 (11): 94. doi: 10.1007/s11892-015-0672-8.
15. Kempler P, Várkonyi T, **Körei AE**, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes:the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia* 2016; 59 (3):401-403.

X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

Hálásan köszönöm dr. Vargha Péter tudományos munkatársnak, valamint dr. Tabák Ádámnak az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott pótolhatatlan segítségét és gyakorlati útmutatásait.

Külön köszönetemet fejezem ki közvetlen munkatársaimnak, dr Keresztes Katalinnak, dr. Istenes Ildikónak, dr. Putz Zsuzsannának, dr. Németh Nórának, dr. Martos Tímeának, valamint korábbi TDK hallgatóimnak, dr. Vági Orsolyának, dr. Kempler Miklósnak, Nagy Rékának és Darai Zsuzsannának.

A neuropathia vizsgálatok elvégzésében Gulyásné Gáspár Erika volt segítségemre, munkáját nagyon köszönöm.

A legnagyobb hálával és köszönettel Szüleimnek és Testvéremnek tartozom, akiknek folyamatos biztatására és támogatására az évek során mindvégig nagy szükségem volt.