

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2910.

KEMPLER MIKLÓS

**Anyagcsere betegségek molekuláris genetikája, patomechanizmusa
és klinikai vonatkozásai
című program**

Programvezető: Dr. Lakatos Péter, egyetemi tanár

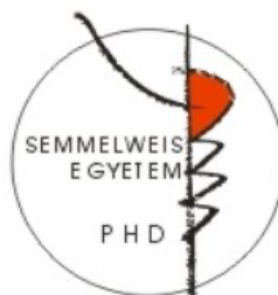
Témavezető: Dr. Putz Zsuzsanna, egyetemi docens

A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia, a tartós kézizomfeszítés és hipertónia kapcsolata cukorbetegekben

Doktori értekezés

Dr. Kempler Miklós

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Putz Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Ferencz Viktória Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Vörös Péter Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Gerő László, egyetemi tanár, az MTA doktora

Tagok: Dr. Nádas Judit, Ph.D., főorvos

Dr. Reismann Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke:	3
1. Irodalmi áttekintés	5
1.1. A diabéteszes neuropátia és annak gyakorisága	5
1.2. A diabéteszes neuropátia patomechanizmusa:	6
1.2.1. Az endotél és a nitrogén-oxid szerepe.....	6
1.2.2. A glikációs végtermékek szerepe	7
1.3. A diabéteszes neuropátia típusai	9
1.4. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia klinikai tünetei	10
1.4.1. Nyugalmi tahikardia	11
1.4.2. Csökkent fizikai terhelhetőség.....	11
1.4.3. Ortosztatikus hipotónia.....	11
1.4.4. Kóros vérnyomás szabályozás.....	12
1.4.5. Néma miokardiális isémia	12
1.4.6. Bal kamrai diszfunkció és diabéteszes kardiomiopátia	13
1.4.7. Keringési és légzési leállás	16
1.4.8. Aritmiák és a QT távolság meghosszabbodása	16
1.4.9. Károsodott szívfrekvencia variabilitás	17
1.4.10. Hirtelen halál	18
1.5. A diabetes és a hipertónia kapcsolata	18
1.6. Hipertónia autonóm neuropátiában	21
1.7. A szívfrekvencia variabilitás prognosztikai jelentősége	21
1.8. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia prognosztikai értéke	22
1.9. A CAN diagnosztikája	23
1.9.1. A Ewing féle standard reflex tesztek.....	23
1.9.2. Szívfrekvencia-variabilitás és annak elemzése.....	27
1.10. Az autonóm neuropátia és a magas vérnyomás közötti kapcsolat	30
1.11. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia terápiája	31

1.11.1. Az oxidatív stressz.....	32
1.11.2. Növekedési faktorok.....	33
1.11.3. Gyógyszeres terápia, fájdalomcsillapítók.....	34
2. Kitűzött célok.....	40
3. Módszerek	41
3.1. Vizsgált betegpopuláció.....	41
3.2. Alkalmazott statisztikai módszerek	46
4. Eredmények.....	47
5. Megbeszélés.....	53
5.1. A magas vérnyomás és a kóros handgrip teszt eredmény közötti összefüggés	53
5.2. A handgrip teszt és a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia összefüggése	53
5.3. Összefüggés a handgrip teszt és a szívfrekvencia-variabilitás között.....	55
5.4. A cukorbeteg és nem cukorbeteg csoportok összehasonlítása.....	57
6. Következtetések	58
7. Összefoglalás.....	60
8. Summary	61
9. Irodalomjegyzék.....	62
10. Saját publikációk	71
11. Köszönetnyilvánítás	73

Rövidítések jegyzéke:

ABPM: 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozó eszköz

ACE: Angiotenzin konvertáló enzim

ADA: Amerikai Diabetes Társaság

AGE: Glikációs végtermékek

ALA: Alfa-liponsav

ARB: Angiotenzin receptor blokkoló

BMI: Testtömeg index

CAN: Kardiovaszkuláris autonóm neuropátia

CART: Kardiovaszkuláris reflex tesztek

CGM: Folyamatos vércukor monitorozó eszköz

CGRP: Kalcitonin génhez kapcsolt peptid

COPD: Krónikus obstruktív tüdőbetegség

CV: Kardiovaszkuláris

DDP4: Dipeptidil-peptidáz 4

DSPN: Disztális szimmetrikus polineuropátia

EKG: Elektrokardiográfia

ESC: Európai Kardiológus Társaság

ESH: Európai Hipertónia Társaság

GABA: Gamma-aminó-vajsav

HF: Magas szívfrekvencia

HRV: Szívfrekvencia-variabilitás

ICD: Szívbe ültethető defibrillátor

IFG: Emelkedett éhomi vércukorszint

IGT: Csökkent glukóztolerancia

LF: Alacsony frekvencia

MI: Miokardiális infarktus

NMDA: N-metil-d-aszparaginsav

NO: Nitrogén-oxid

NGF: Idegnövekedési faktor

QOL: Életminőség

QTc: Korrigált QT idő

SD: Standard deviáció

SMI: Néma miokardiális isémia

SZE: Szívelégtelenség

T1DM: Egyes típusú cukorbetegség

T2DM: Kettes típusú cukorbetegség

TCA: Triciklikus antidepresszánsok

ULF: Ultra-alacsony frekvencia

UPS: Ubikvitin- proteaszóma rendszer

VEGF: Vaszkuláris endotél növekedési faktor

VLF: Nagyon-alacsony frekvencia

WHO: Egészségügyi Világszervezet

1. Irodalmi áttekintés

1.1. A diabéteszes neuropátia és annak gyakorisága

A diabéteszes neuropátiának három típusa ismert, a perifériás, az autonóm és az egyéb típusú neuropátiák. Mivel értekezésem elsősorban az autonóm neuropátiák csoportjába tartozó kardiovaszkuláris autonóm neuropátiával (CAN) foglalkozik, a következőkben erre fogok összpontosítani. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia a cukorbetegség gyakori szövődménye, és komoly hatással van a betegség prognózisára és a túlélésére. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia a cukorbeteg legalább 20%-át érinti, de az életkor és a betegség időtartamának növekedésével a betegek 65%-ánál diagnosztizálható. Kevés megbízható adat áll rendelkezésre a CAN előfordulására vonatkozóan prediabéteszes betegeknél, azonban egy epidemiológiai vizsgálat szerint az IFG és IGT betegek 11,4%-a érintett. [1]

Az autonóm károsodás kialakulásának számos kockázati tényezője van, kettőt azonban érdemes kiemelni, mivel ezek mind az 1-es (T1DM), mind a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) közösek: a glikémiás kontroll mértéke és a betegség fennállásnak időtartama. A T2DM-ben a CAN fő prediktora az életkor, az etnikai hovatartozás, a nem és a mikrovaskuláris szövődmények (perifériás neuropátia, retinopátia és nefropátia) jelenléte. A csökkent szívfrekvencia-variabilitás (HRV) közvetlen és független hatást mutat a cukorbeteg morbiditására és megbetegedésére, és a T1DM-ben a vegetatív diszfunkciók megjelenése négyszeresére növeli a halálozási kockázatot. A 2-es típusú cukorbetegknél a CAN-t a diagnózis felállításakor, az 1-es típusú cukorbetegknél pedig a diagnózis felállítása után 5 évvel kell vizsgálni, különös figyelmet fordítva azokra, akiknek a kórtörténetében rossz a glikémiás kontroll ($HbA1c > 7\%$) vagy kardiovaszkuláris kockázati tényező vagy a cukorbetegség egyéb ismert krónikus szövődményei szerepelnek. A CAN klinikai manifesztációi során sinus tachikardia, ortosztatikus hipotónia és terhelés intolerancia fordul elő. A CAN diagnózisához a kardiovaszkuláris autonóm reflexvizsgálatokat használjuk, amelyek még mind a mai napig arany standardnak számítanak az autonóm funkciók vizsgálatokor. A vérnyomás változásának mérése felállítás és az izomerő fenntartása

során elsősorban a szimpatikus funkciót tükrözi, míg a szívfrekvencia változása mély belégzés, felállás és a Valsalva manőver során a paraszimpatikus funkciót mutatja.

1.2. A diabéteszes neuropátia patomechanizmusa:

Az intenzív kutatások ellenére a diabéteszes neuropátia patomechanizmusát a mai napig nem sikerült teljesen tisztázni. A neuropátia kialakulásában két döntő mechanizmus játszik szerepet: az idegek keringését biztosító vasa vasorum strukturális és/vagy funkcionális károsodása, amely ischaemiás károsodást eredményez, valamint az idegeket közvetlenül érintő metabolikus események.

1.2.1. Az endotél és a nitrogén-oxid szerepe

A fent említett folyamatok összefüggnek egymással és kölcsönhatásban vannak, amire az egyik legjobb példa a nitrogén-oxid (NO), amelynek szintje mind az endoneurális véráramlás károsodásával, mind az oxidatív gyökök koncentrációjának növekedésével együtt csökken. A NO, egy hatásos értágító az L-argininből szintetizálódik az NO-szintáz segítségével, és az endotéliumból szabadul fel normál vagy stimulált körülmények között. A NO közvetlenül relaxációs hatást gyakorol a simaizomsejtekre egy cGMP-függő útvonalon keresztül. Az acetilkolin kölcsönhatásba lép az endotéllel, és az endotél felszínén lévő M2 muszkarin receptoron keresztül közvetíti endotélfüggő értágító hatását. Ez vezet az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedéséhez, ami aktiválja a NO-szintáz és megnöveli az NO termelődését. Az endoteliális diszfunkciót számos diabéteszes állat modellen jól dokumentálták. Hasonlóképpen, a humán alanyokon a nagy erek endotéliumfüggő értágulatának károsodását mutatatták ki 1-es és 2-es típusú cukorbetegknél. A kóros endotélfüggő értágulat oka továbbra is ismeretlen. A cukorbetegséget kísérő számos kóros folyamat felelős lehet érte. Az oxidatív stressz és a megnövekedett szabadgyök-aktivitás endotél sérülést és károsodott NO-szintézist és -felszabadulást okozhat. Az oxidatív stressz fokozhatja az NO lebomlását is. Ezenkívül a glikációs végtermékek (AGEk-k) felhalmozódása az bazál membránban inaktiválhatja a NO-t. [2]

1.2.2. A glikációs végtermékek szerepe

Az AGE-t valójában vegyületek heterogén csoportja alkotja, amelyek a glikációnak nevezett nem enzimatis reakció során keletkezik, amely egy spontán poszttranszlációs módosítás, amelyben a redukáló cukrok karbonils csoportja kovalensen kapcsolódik a fehérjékhez, lipidekhez és nukleinsavakhoz. Először is, a nagy reakcióképeségű dikarbonil-metabolitok a keringésben lévő cukrokból, vagy a glikolitikus folyamat során keletkeznek. Ezek a prekursorok a Maillard-reakciónak, a redukáló cukrok (pl. glükóz, fruktóz, ribóz) és a fehérjék szabad aminos csoportjai közötti kondenzációnak esnek alá, ami reverzibilis, instabil Schiff-bázisok képződéséhez vezet, amelyek végül stabilabb Amadori-termékekkel alakulhatnak. Az Amadori-termékek hajlamosak oxidációs átrendeződésen, dehidratáción és ciklizáción átesni, és idővel dikarbonil intermediereket képeznek, amelyek arginin- és lizinmaradványokkal reagálva visszafordíthatatlan keresztkötésű AGE hoznak létre. [3] Különböző forrásokból származó AGE okozza az AGE felhalmozódását számos emberi szövetben. Először is, az exogén AGE kerülhet felvételre táplálkozás során. Az exogén AGE-k hozzájárulása a keringő AGE-szinthez a becslések szerint a szervezetben felhalmozódott összes AGE körülbelül 30%-a. [4] Az elfogyasztott AGE-nek csak 10%-a szívódik fel a bélben, és ezen AGE-k egyharmada 48 órán belül gyorsan kiválasztódik a vizelettel, így távozik a keringésből. A cukorbevitel mennyisége szintén központi szerepet játszik. Így a magas cukor tartalmú étrend fogyasztása felgyorsítja a reaktív dikarbonilok kialakulását. Az élelmiszerek gyártási folyamatai vagy főzési módszerei szintén drámaian megnövelhetik az étrendi AGE-k képződését, és következésképpen növelhetik az AGE lerakódását a szervezetben. A keringő AGE-k által okozott glikációs károsodások elkerülése érdekében az AGE-k hatékony eltávolítása a veserendszeren keresztül létfontosságú szerepet játszik a szövetek és szervek egészségének megőrzésében. Az AGE-mediált citotoxicitás elkerülése érdekében többféle méregtelenítő rendszerre van szükség. A glikációellenes útvonalak általában csak a glikáció közttermékeire hatnak. Ha egyszer már létrejöttek, a túlzott mennyiségű AGE felhalmozódik, és végül feloldhatatlanná válik, intenzív változásokat okozva a szubcelluláris anyagcserében. Vannak azonban olyan intracelluláris lebontó mechanizmusok, amelyek segítenek eltávolítani ezeket a toxikus termékeket. Az ubiquitin-proteaszóma rendszer (UPS) és az autofágia egyaránt hozzájárul az AGE eltávolításához. [3] Működhetnek autonóm

módon vagy együttesen. Jelenleg kevés információ áll rendelkezésre az AGE-k e lebontási útvonalakra való irányításában részt vevő molekuláris folyamatokról és tényezőkről. Ezenkívül továbbra sem világos, hogy ez a két proteolitikus rendszer hogyan működik együtt a módosított AGE intracelluláris méregtelenítésében. Az autofágikus rendszer szerepet játszhat a proteaszóma által nem, vagy csak nehezen eltávolítható, nagy molekuláris komplexek lebontásában. [5]

A sejtekben a megnövekedett glükózkoncentráció a mitokondriális szuperoxid-anionok fokozott termelését, gyorsított glikolízist, fokozott szabadgyök-termelődést és fokozott NF- κ B-aktivitást eredményez. A megemelkedett vércukorszint növeli a fehérjék nem enzimatis glikációját, ami glikációs végtermékek (AGE-k) kialakulásához vezet, és a véralvadási rendszer aktivitása is megváltozik. A neuronális hexokináz-aktivitás telítődésével alternatív anyagcsere-utak, a szorbit-útvonal és a hexóz-amin-útvonal kerülnek előtérbe, ami szintén fokozott AGE-képződéshez vezet. Az AGE felhalmozódása jelentősen károsítja az ér fal sejtjeit. A mikroangiopátiás károsodás során az endotélsejtek térfogata megnő, és proliferációjuk fokozódik. Az endotél megváltozása és diszfunkciója az olyan vazokonstriktor faktorok, mint az endotelin és az angiotenzin fokozott termelését és az olyan vazodilatátorok, mint a prosztaciklin, a kalcitonin génfüggő peptid és a bradikinin csökkent termelését eredményezi. [6] Az AGE méregtelenítési útvonalak fontossága jól látható a normális öregedéssel összefüggésben, még hiperglikémia hiányában is. Például a glikotoxinok felhalmozódását kimutatták olyan öregedési betegségekből, mint az Alzheimer-kór, a veseelégtelenség és a szívbetegség.[3]

A magas vércukorszint a véralvadási rendszer aktivitását is megváltoztatja, növelve a fibrinogénszintet, gyorsítva a trombocitaaggregációt, csökkentve a protein-C és -S szintjét és megváltoztatva bizonyos véralvadási faktorok termelését. Továbbá a vércukorszint tartós emelkedése hemokoncentrációhoz és a vér viszkozitásának növekedéséhez vezet. Az immunrendszer és az általa közvetített folyamatok szintén szerepet játszanak a neuropátia patogenezisében. A károsító tényezők jelenléte funkcionális, majd strukturális károsodáshoz vezet, amely az idegrostok demielinizációjával és az axonok sorvadásával jár. [6] Az AGE felhalmozódása ezekben a betegségekből a patológiásan kapcsolódó fehérjékben is megtalálható, mint például az Alzheimer-kórhoz társuló tau vagy a Parkinson-kórhoz társuló α -szinuklein. [7]

A hiperglikémia patológiás jelentőségére hívja fel a figyelmet, hogy a sikeres hasnyálmirigy-transzplantációt követően normoglikémiássá vált betegeknél a perifériás idegfunkció tendenciaszerűen javult. Ez a megállapítás ellentétben áll a hosszú ideig fennálló 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek polineuropátiájának természetes lefolyásával, amely progresszióval jár. A javulás a hasnyálmirigy-transzplantációt követő első évben volt a legszembetűnőbb, valószínűleg a perifériás idegek működését feltételezhetően befolyásoló metabolikus tényezők korrekciója miatt. Állatmodelleken is igazolták, hogy a hasnyálmirigy-szigetátültetés sztreptozocin-indukált cukorbetegségben szenvedő patkányokban javította a motoros idegvezetést és a vegetatív idegműködést, valamint megelőzte a szövettanilag igazolható idegi elváltozásokat. Ennek ellenére a neuropátia a transzplantáció után 42 hónappal csak kismértékben javult. Ezért a hosszú ideje fennálló cukorbetegségnek a perifériás idegekre gyakorolt számos káros hatása vagy visszafordíthatatlan, vagy több időre van szükség a javuláshoz. [8]

A perifériás neuropátia kialakulásával egyidejűleg a cukorbetegség általában felszálló rendszerben érinti a szív- és érrendszert ellátó idegeket. A káros elváltozások a hosszú lefutású idegekben nyilvánvalóbbak. A leghosszabb vegetatív funkcióval rendelkező ideg a nervus vagus, amely a vegetatív idegrendszer paraszimpatikus funkciójának mintegy 75%-áért felelős. Ez részben megmagyarázhatja, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (CAN) kezdetben miért károsítja a paraszimpatikus funkciót, amely a kompenzáló szimpatikus funkció növekedéséhez vezet. A betegség előrehaladtával a szimpatikus funkció is károsodik. [9]

1.3. A diabéteszes neuropátia típusai

A diabéteszes neuropátiák heterogén csoportja a cukorbetegség egyik leggyakoribb káros szövődménye, amely a test különböző részein különböző tünetekkel jelentkezik. Több típusa ismert a három fő csoportban, melyek a diffúz neuropátiába, a mononeuropátiába és a radikulopátiába vagy polyradikulopátiába sorolhatóak. A leggyakrabban vizsgált formák közé tartozik a disztális szimmetrikus polineuropátia (DSPN) és az autonóm neuropátia, beleértve a CAN-t amelyek mindkét típusa a diffúz neuropátia csoportjába tartozik. [10] Mivel szakdolgozatom elsősorban a CAN-val, a

magas vérnyomással és ezek diagnosztikai módszereivel, valamint a köztük lévő összefüggésekkel foglalkozik, a következő részben erre fogok összpontosítani.

A diagnosztikus vizsgálatok alapján a CAN három csoportba sorolható: "korai érintettség" egy kóros szívfrekvencia vizsgálattal vagy két határérték eredménnyel; "határozott érintettség", két vagy több kóros eredmény esetén; és "súlyos érintettség", ha ortosztatikus hipotónia is kimutatható. A CAN szubklinikai- és klinikai szakaszra is felosztható. A szubklinikai CAN osztályozása a szívfrekvencia variabilitás, a baroreflex érzékenység és a szív képző eljárások változásain alapul.

A klinikai stádiumot akkor diagnosztizáljuk, amikor a szimpatikus aktivitás dominánssá válik és a tünetek, mint például a csökkent terhelhetőség és a nyugalmi tahikardia nyilvánvaló. A klinikai szakaszban a CAN előrehaladtával, az ortosztatikus hipotenzio is egyértelművé válik. A standard kardiovaszkuláris reflex tesztek (CART) felhasználhatók az autonóm neuropátia pontértékeinek meghatározásához a CAN súlyosságának értékelésére és a progresszió nyomon követésére. [11]

1.4. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia klinikai tünetei

A CAN klinikai megnyilvánulása a betegség progressziójától függ. A csökkent szívfrekvencia variabilitás a szubklinikus CAN legkorábbi tünete. A klinikailag tünetes CAN-ban a szimpatikus tónus növekedésével a korai szakaszban nyugalmi tahikardia és csökkent terhelhetőség figyelhető meg. A korai CAN-ban 90-130/perc-es pulzusszámot lehet észlelni. Az alvás, stressz vagy testmozgás hatására nem változó és adozinra rosszul reagáló pulzusszám a súlyos CAN-ban megfigyelhető teljes szimpatikus veszteségre utal, és magasabb halálozási kockázattal jár. Az ortosztatikus hipotenzio és a szív szimpatikus denervációja a súlyos CAN megnyilvánulása. Becslések szerint az ortosztatikus hipotenzio a cukorbetegségben szenvedő betegek 6-32%-ánál fordul elő. Az objektív kritériumok mellett, mint például a vérnyomás ≥ 20 Hgmm csökkenése, egyéb tünetek, mint például szédülés, ájulás, látászavar, gyakori elesés és a szimpatikus tónus paradox emelkedése miatti éjszakai hipertónia is előfordulhat a CAN tünettánában. [11, 12]

1.4.1. Nyugalmi tahikardia

A nyugalmi tahikardia a CAN egyik legkorábbi és leggyakoribb tünete. Nyugalomban 90-130 ütés/perc szívfrekvencia észlelhető, ahogy a betegség előrehaladtával a paraszimpatikus tónus csökkenése és a szimpatikus tónus növekedése figyelhető meg. [13] A megnövekedett nyugalmi szívfrekvencia azonban más állapotokat, például vérszegénységet vagy pajzsmirigy-alulműködést is tükrözhet, és egyéb jelek hiányában nem tekinthető megbízható diagnosztikai kritériumnak a CAN esetében. A mérsékelt testmozgásra, stresszre vagy alvásra nem reagáló rögzített pulzusszám csaknem teljes szívdenervációt jelez és súlyos CAN-ra utal. [12]

1.4.2. Csökkent fizikai terhelhetőség

Az autonóm diszfunkció csökkenti a szív teljesítményének, a vérnyomásnak és a szívfrekvenciának a fizikai megterhelésre adott válaszát, valamint a toleranciát is. [13] Ez csökkenti a fizikai megterhelésen alapuló diagnosztikai tesztek megbízhatóságát ebben a betegcsoportban, mivel a csökkent szívfrekvencia-válasz növeli a fals negatív eredmények számát. [14] Általánosságban ajánlott, hogy a CAN-gyanús cukorbetegknél a terheléses edzési program megkezdése előtt szívterheléses vizsgálatot végezzenek. A CAN-betegeknek az észlelt terhelésre kell hagyatkozniuk, nem pedig a pulzusszámra, hogy elkerüljék a veszélyes edzés intenzitási szinteket. [12]

1.4.3. Ortosztatikus hipotónia

Az ortosztatikus hipotónia a CAN egyik legismertebb tünete, de főként előrehaladottabb betegségben fordul elő. Ebben az esetben a szisztolés vérnyomás legalább 20 Hgmm-es csökkenése vagy a diasztolés vérnyomás legalább 10 Hgmm-es csökkenése észlelhető a kiindulási értékhez képest, a hanyatt fekvő helyzetből való felkelést követő két percen belül. Az ortosztatikus hipotónia a testhelyzet változására adott csökkent vagy hiányzó szimpatikus válasz következménye, de a noradrenalin és a baroreceptor válaszok károsodása, valamint a cukorbetegknél gyakran alkalmazott, ortosztázist kiváltó

gyógyszerek, például értágítók, vízhajtók vagy triciklikus antidepresszánsok (TCA) közös hatása is. [13, 14] Az ortosztatikus hipotónia a becslések szerint a cukorbetegségben szenvedő betegek 6-32%-ánál fordul elő. Az objektív kritériumok, mellett egyéb tünetek is előfordulnak mint például szédülés, szinkópe, változások a látásban, gyakori elesés, és az éjszakai hipertónia a vérnyomás paradox emelkedése miatt. [11]

1.4.4. Kóros vérnyomás szabályozás

Éjszaka a nem cukorbetegéknél a vagális tónus túlsúlya és a szimpatikus tónus csökkenése jellemző, ami az éjszakai vérnyomás csökkenésével jár együtt. Cukorbetegség okozta CAN-ban ez a mintázat megváltozik, amely alvás közben szimpatikus túlsúlyt és azt követő éjszakai hipertóniát eredményez. Ezek összefüggésbe hozhatók a bal kamrai hipertrófia és mind a halálos kimenetelű, mind a súlyos, nem halálos kardiovaszkuláris események nagyobb gyakoriságával a diabéteszes CAN-val rendelkező betegekben. [12]

1.4.5. Néma miokardiális isémia

A néma miokardiális isémia (SMI) olyan tünetcsoport, ahol a miokardiális isémia objektív bizonyítékokkal definiálható, amelyet vagy elektrokardiográfiával (EKG), vagy radionuklidos vizsgálattal, vagy angiográfiával vagy echokardiográfiával bizonyítottak, de nem társul hozzá angina pectoris vagy anginával egyenértékű szindróma koszorúér-betegségben, vagy koszorúér-görcsben szenvedő betegekben. [15] Az SMI nyugalomban vagy testmozgás közben is előfordulhat, de a legtöbb epizód a hétköznapi élet viszonylag alacsony szintű tevékenységei során jelentkezik. A legtöbb ilyen epizód reggel 6 és dél között fordul elő, legkevésbé gyakori éjjel és reggel 6 óra között. Ez a cirkadián ingadozás, amelyről más iszkémiás eseményeknél is beszámoltak, mint pl. szívinfarktus és hirtelen halál esetén. [16] A néma miokardiális isémia (SMI) gyakoribb cukorbetegéknél, ami késleltetett diagnózishoz és a CAD előrehaladottabb stádiumához vezet a diagnózis felállításának időpontjában, ezért rosszabb prognózist is jelent. Az SMI három típusa különböztethető meg a Cohn-osztályozás szerint:

I. típus: teljesen tünetmentes betegek korábbi kardiovaszkuláris események nélkül;

II. típus: teljesen tünetmentes betegek korábbi miokardiális infarktussal (MI);

III. típus: olyan betegek, akiknél tünetmentes és tünetes iszkémia zajlik egyszerre. [17]

Az SMI prevalenciája a cukorbeteg népességben háromszor-hatszor magasabb, mint a tünetmentes, nem cukorbeteg népességben. [17] Az egyéb rizikófaktorokkal rendelkező, tünetmentes cukorbetegéknél a stressz tesztekkel kimutatott SMI prevalenciája változó a szakirodalomban, a legtöbb esetben 20-30% körül van. Szerencsére a SMI előfordulása fokozatosan csökken a diabéteszes populációban, valószínűleg összhangban a kockázati tényezők jobb kontrolljával. A SMI az esetek 40-90%-ában jelentős koszorúér-szűkületekkel jár együtt az érfestésen, ami azt jelenti, hogy az isémia funkcionális rendellenességekből is eredhet, beleértve az endoteliális diszfunkciót, a kóros mikrocirkulációt és a csökkent koszorúér-rezervet. [18]

Még ha a reperfúziós terápia ugyanolyan hatásosnak is tűnik a cukorbetegéknél, mint a nem cukorbetegéknél, az MI utáni szövődmények és a halálozás gyakoribb a cukorbetegéknél. A koszorúér-revaszkularizáció után a cukorbetegéknél gyakrabban fordulnak elő kardiovaszkuláris események: 3,5-, illetve kétszeres a halálozási arány a perkután koszorúér-beavatkozás vagy a koszorúér-bypass műtét után. Az SMI jelenléte a másodlagos megelőzés indikációja, amely lehetővé teszi, hogy a diabéteszes beteg intenzív kardiovaszkuláris prevencióban részesüljön. A tünetmentes 2-es típusú cukorbetegéknél kardiovaszkuláris kockázatának megállapítása érdekében évente ajánlott klinikai, biológiai és EKG-vizsgálatokat végezni. A jelenlegi irányelvek az SMI szűrését a 60 évnél idősebb cukorbetegéknél ajánlják, vagy azoknál, akiknél 10 évnél régebben diagnosztizálták a cukorbetegséget, és legalább két egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkeznek. [17]

A magas morbiditás és mortalitás okai között szerepel a hirtelen szívhalál, a szívritmuszavarok és a SMI. Egy 12 publikált tanulmány metaanalízise egyértelmű összefüggést mutatott a CAN és a SMI között. Tipikus fájdalom és tünetegyüttes hiányában az isémia felismerése nagy kihívást és problémát jelent, különösen egy olyan időablakos betegségben, mint a szívizom infarktus, komoly problémát jelent. [19]

1.4.6. Bal kamrai diszfunkció és diabéteszes kardiomiopátia

A szívelégtelenség (SZE) 2- és 5-szörös növekedést mutat a cukorbeteg férfiak és nők körében. [20]

A 2-es típusú diabétesz mellitus (T2DM) a szívelégtelenség különböző típusainak kialakulásában fontos szerepet játszik. A bal kamra szívizom szöveti rendellenességei, mint például a szívizomfibrózis és a szívizomsejtek hipertrófiája, még a T2DM-ben szenvedő, megőrzött bal kamra ejekciós frakciójú betegeknél is megfigyelhető. A cukorbetegséggel összefüggő kardiomiopátia, az úgynevezett diabéteszes kardiomiopátia valószínűleg megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenséghez vezet. [21] A felhalmozódó adatok azt mutatják, hogy a cukorbetegség a magas vérnyomástól, a koszorúér-betegségtől vagy bármely más ismert szívbetegségtől függetlenül funkcionális és strukturális változásokat eredményez, és ez alátámasztja a diabéteszes kardiomiopátia létezését. [22] A diabéteszes kardiomiopátiát a szív inzulinrezisztenciájával, a szisztémás gyulladással és a megváltozott anyagcserével magyarázzák, ami a szívizom mechanikájának diszfunkcióját eredményezi. [20]

A bal kamrai diasztolés diszfunkció meglehetősen gyakorinak tűnik a klinikailag kimutatható szívbetegség nélküli, jól kontrollált cukorbetegyeknél. A diasztolés diszfunkció mellett szisztolés diszfunkciót is kimutattak cukorbetegyeknél. Más elméletek szerint a diabéteszes kardiomiopátia okozati összefüggéseinek egyik fő oka a CAN. A CAN szimpatikus denervációt eredményez, ami megváltoztatja a szívizom véráramlását, és így befolyásolja a szívizom perfúzióját. Továbbá módosítja a katekolamin szinteket és az adrenerg receptorokat a szívizomban. A vegetatív idegrendszer másik összetevője a neuropeptiderg rendszer. A neurotranszmitterek, mint például a vazoaktív bélpeptid vagy a kalcitonin-génnel kapcsolatos peptid (CGRP) változásai többek között szerepet játszanak a CAN okozta másodlagos diabéteszes kardiomiopátia kialakulásában. [22]

Különböző epidemiológiai adatok kimutatták, hogy a prediabétesz a szívelégtelenség magas kockázatával jár együtt, és az életkorral korrigált kockázati arány (HR) 1,2 és 1,7 közötti értéket mutat az IGT-s betegek különböző populációiban. A prediabétesz és a cukorbetegség előfordulása magas a szívelégtelenségben szenvedő betegek körében, és a prognózis fontos előrejelzőjének bizonyul. A különböző regiszterekből származó újabb adatok azt mutatják, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek körében a cukorbetegség előfordulási gyakorisága a vizsgált populációtól függően körülbelül 25% és 40% között mozog. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) tanulmány 5491, pangásos szívelégtelenséggel kórházba került

betegnél vizsgálta a cukorbetegség hatását a halálozás kockázatára, miután 5-8 évig követték őket. Ebben a vizsgálati populációban a betegek 16%-ának volt cukorbetegsége a vizsgálat kezdetén, és körülbelül 50%-nak volt <35%-os ejekciós frakciója. A nyers halálozási elemzések szerint az egy éves halálozás 31%-os volt, ami sokkal magasabb, mint a cukorbetegségben nem szenvedők esetében, és a cukorbetegségben szenvedő szívelégtelenségben szenvedő betegek 50%-a halt meg 3 év után. Más nagyobb vizsgálatok (SAVE, VALIANT, CHARM) is megnövekedett halálozási kockázatot mutattak ki a cukorbeteg férfiak és nők esetében. [23] Képzővizsgálatok a diabéteszes szívizom egyik fontos jellemzőjeként a bal kamra koncentrikus átépülését tarták, fel amely a szívizom károsodott energetikájával és csökkent szisztolés terheléssel hozható összefüggésbe. A diabéteszes szív hipertrófiájának egyik oka a triglicerid lerakódása a szívizomba. [24] Ezenkívül az inzulinrezisztencia miatti hiperinzulinémia feltehetően közvetlenül elősegíti a szívizom hipertrófiáját. [25] A glikációs végtermékek lerakódása a cukorbetegségben a mikrovaskuláris károsodás egyik mozgatórugója, és összefüggésbe hozható a szívizomsejtek merevségével és a kollagén lerakódásával a szívizomba. A szívizom merevségének következményes növekedése diasztolés diszfunkcióhoz, csökkent szívizomtáguláshoz és pitvari megnagyobbodáshoz vezet, ami cukorbetegknél a pitvarfibrilláció fokozott gyakoriságával jár együtt. [23] Az elhízás az inzulinrezisztencia és a T2DM elsődleges kockázati tényezője, és az energetikai túlkínálat állapotához hasonlít. A glükóz és a szabad zsírsavak megnövekedett keringő koncentrációja lipidlerakódáshoz vezet a zsírszöveten kívüli szövetekben, beleértve a szívet is. [26] A kardiomiociták nem rendelkeznek megfelelő képességgel a nagyobb mennyiségű, felhalmozódott acilglicerineket és ceramidokat tartalmazó lipidek tárolására, ami a lipotoxicitás révén sejtkárosodást okoz. Az elégtelenül feldolgozott lipiddarabok gyulladáshoz vezető jelátviteli útvonalak aktiválódásához vezetnek, beleértve a protein kináz C-t és a K nukleáris faktort, amelyek zavarják az inzulin jelátvitelt. [27] A gyengülő szív ennek következtében jobban támaszkodik a glükóz oxidációjára. Az inzulinrezisztencia kialakulása ebben a helyzetben korlátozhatja az energiaellátást és tovább ronthatja a szívműködést. A szisztémás inzulinrezisztenciát a szívelégtelenség tovább fokozza, amit a fokozott szimpatikus tónusnak és a stresszfüggő zavaroknak tulajdonítanak a metabolikus útvonalakon belül. [28] Mivel a szívműködési zavarok

összefüggésben állnak a glükóz-anyagcserével, a szív energiatartalékával és a zsírosodással, a glükóz-anyagcsere javítását célzó metabolikus beavatkozások jótékony hatással lehetnek a szív működésére. [23]

Az autonóm neuropátia jelentős kóroki szerepet játszik a kóros szívizomfunkció kialakulásában. A vegetatív idegrendszer többféleképpen is részt vesz a bal kamra szabályozásában, összetett neurohormonális mechanizmusok szabályozzák a szívfrekvenciát, a relaxációt, a perifériás rezisztenciát és a szívizom összehúzódást. [29] A betegség kezdetén túlnyomórészt diasztolés szívelégtelenség figyelhető meg. A szív MRI bevezetése óta a szívizom működési zavarának jelei már korábbi stádiumban kimutathatók. [13]

1.4.7. Keringési és légzési leállás

Ez a neuropátia olyan szövődménye, amelynél egyértelműen kizárható a hipoglikémia, a szívinfarktus vagy az aritmia. A pontos patomechanizmus még mindig nem tisztázott. Feltételezik, hogy autonóm neuropátiában a hipoxiára való csökkent érzékenység egyik oka a karotisz- és aortaív kemoreceptorokból kiinduló afferens pályák károsodása. Azonban a CAN önmagában is súlyosbíthatja a hipoxiát, mivel a légúti simaizomzat innervációja részben kolinerg, és a neuropátia részeként a simaizomzat tónusa is károsodhat. [29]

1.4.8. Aritmiák és a QT távolság meghosszabbodása

Az 1970-es évek óta ismert, hogy az autonóm neuropátiában szenvedő betegeknél gyakoribb a hirtelen halál, és az 1980-as évek közepe óta kimutatták, hogy ez gyakran QT-meghosszabbodás és ritmuszavarok miatt következik be. [30] A legújabb vizsgálatok igazolták, hogy a CAN a QTc-meghosszabbodás fő oka, de nem találtak összefüggést a QTc-meghosszabbodás és a cukorbetegség időtartama vagy a CAN súlyossága között. [31] A QT-intervallum a kamrák depolarizációjának és repolarizációjának teljes folyamatához szükséges időtartam (másodpercben). Ez az

időtartam frekvenciafüggő, és számos patofiziológiai és farmakológiai hatás módosíthatja. A QTc a szívfrekvenciával korrigált QT. [31]

Jól ismert tény, hogy a hipoglikémia aritmiákhoz vezet. A CGM megerősítette a hipoglikémia és a rendellenes szívritmusok közötti okozati összefüggést. A T2DM-ben szenvedő betegeknél egyidejű CGM és elektrokardiográfiás felvételek során tünetmentes biokémiai hipoglikémia (glükózszint $<3,1$ mmol/l) mellett kamrai aritmiákat figyeltek meg, különösen éjszaka. [32] A megnyúlt korrigált QT (QTc) prevalenciája a CAN-ban szenvedő cukorbetegéknél 6% és 70,5% között változik a kaukázusi populációban. Számos betegségben találtak összefüggést a QT intervallum megnyúlása és a hirtelen szívhalál között. A QT-idő meghosszabbodása rosszindulatú kamrai ritmuszavarokkal jár együtt, ezért a diabéteszes autonóm neuropátiában szenvedő betegeknél ez a hirtelen halál egyik fő mechanizmusa. A QT-meghosszabbodás a cukorbetegéknél ezért prognosztikai jelentőséggel bír, mivel azonosíthatóak lehetnek azokat a betegeket, akik hajlamosak a rosszindulatú ritmuszavarokra és a hirtelen szívhalálra. [31]

A QTc-meghosszabbodás fő okai a cukorbetegség, az iszkémiás szívbetegség, a vegetatív rendszer elégtelensége; továbbá ritkábban olyan okok, mint a víz- és elektrolit-egyensúlyzavar. [33]

1.4.9. Károsodott szívfrekvencia variabilitás

A CAN legkorábbi klinikai mutatója a HRV csökkenése. A pillanatnyi szívfrekvencia-intervallumok változása a szimpatikus és paraszimpatikus aktivitás függvénye, amely a szív funkcionális válaszát szabályozza a szervezet metabolikus aktivitásának szintjére. Normális egyéneknél a szívfrekvencia nagyfokú ütemenkénti változékonysággal rendelkezik, és a légzéssel együtt ingadozik - beléggzéssel nő, kiléggzéssel pedig csökken. Kezdetben a HRV klinikai jelentőségét azon megfigyelések alapján állapították meg, hogy a magzati distresszt megelőzi a szívverések közötti intervallumok változása, mielőtt maga a szívfrekvencia észrevehetően megváltozna. Az abnormális HRV súlyos következményei csak az 1980-as évek végén váltak nyilvánvalóvá, amikor megerősítést nyert, hogy a HRV az akut szívinfarktus utáni halálozás erős, független markere. [12]

1.4.10. Hirtelen halál

A szimpatikus idegrendszerrel végzett kísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy a QTc időtartamát befolyásolja az autonóm idegrendszer tónusa, és hogy a QTc-megnyúlás a szív autonóm idegrendszeri aktivitásának egyenlőtlen eloszlása miatt alakul ki. [34] A autonóm idegrendszer jelentőségére utal a hirtelen szívhalál és a szívfrekvencia-variabilitás közötti összefüggés is. Intrakardiális defibrillátorral (ICD) rendelkező betegeknél közvetlenül a hirtelen szívhalál előtt a HRV-elemzés szimpatovagális egyensúlyhiányt, a vágusz tónus csökkenését és szimpatikus túlsúlyt mutatott ki. Az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia feltehetően szintén jelentős szerepet játszik a kamrai aritmiák kialakulásában. [29]

1.5. A diabetes és a hipertónia kapcsolata

A szív- és érrendszeri betegségek jelentős szerepet játszanak a diabetes mellitusban szenvedő betegek halálozásában. Emellett, a magas vérnyomás a szív- és érrendszeri betegségek egyik fő kockázati tényezője és gyakorisága diabetes mellitusban megnövekedett az átlag populációhoz képest. [35] Feltételezések szerint ez a többletkockázat a nagy- és kiserekre egyszerre kifejtett szinergikus hatásnak köszönhető, amely csökkenti a kompenzációs kollateralizáció lehetőségét, amely megvédi a szerveket bármilyen érrendszeri károsodásának káros következményeitől. [36] Számos kóroki mechanizmust vetettek már fel a diabétesz mellitus és a magas vérnyomás között. Ezek feltehetően az adrenerg rendszer által közvetített folyamatok mind cukorbetegségben, mind magas vérnyomásban. Ilyen mechanizmusok közé tartozik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer inkretin-mediált szabályozása. Ezenkívül a kalcium-kalmodulin útvonalat mindkét rendellenességben kiterjedten vizsgálták. A kalcium-kalmodulin rendszerben bekövetkező változások az intracelluláris kalcium szintj emelkedését eredményezik, ami bizonyítottan gátolja az inzulin gén átírását a hasnyálmirigy béta sejtjeiben. Ezek a változások diabéteszes nefropátia kialakulásához, extracelluláris folyadékexpanzióhoz és az artériák merevségének növekedéséhez vezetnek. Kimutatták továbbá, hogy érdekes módon a vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére nem kontrollált vérnyomású betegeknél fokozott a diabetes mellitus kialakulásának kockázata. [35] A T2DM és a hipertóniás

állapotokban bekövetkező funkcionális változások jelentősen megváltoztatják a szív és más szervek hemodinamikai terhelését. A hipertóniás érrendszeri károsodás egyik jellemzője az artériák megnövekedett merevsége a nagy, rugalmas artériákban és ez artériás stiffness hozzájárul az ateroszklerózis patogeneziséhez. T2DM-ben szenvedő betegeknél nagyobb artériás merevségről és érrendszeri endotélsejt diszfunkcióról számoltak be. A T2DM és a magas vérnyomás együttes előfordulása szintén nagyobb artériás stiffnesszel jár, mint bármelyik állapot önmagában, függetlenül a hagyományos CV kockázati tényezőktől, mint például a nem, a dohányzás és az etnikai hovatartozás. Ezenkívül a cukorbetegknél az érfal integritását a makrocirkulációban fenntartó sejttípusok hajlamosabbak a károsodásra, különösen CV kockázati tényezők jelenlétében. [36] T1DM-ben a magas vérnyomás jelentős látens időszak után alakul ki, és legalábbis részben a vércukorszint szabályozásával függ össze. A hipertónia a diabéteszes vesebetegség kialakulását követi, amit a mikroalbuminuria jelenléte jelez. A nefropátia klasszikus mikrovaszkuláris szövődmény, a vesebetegség az 1-es típusú cukorbeteg kb. 30%-ánál alakul ki. Feltételezés szerint a vesebetegség okozza a magas vérnyomást, bár a legújabb vizsgálatok felvetették annak lehetőségét, hogy a vérnyomás finom emelkedése (a normális éjszakai vérnyomáscsökkenés elvesztése) szerepet játszhat a mikroalbuminúria és így a diabéteszes nefropátia kialakulásában. Vérnyomáscsökkentő hatásuk mellett az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlókról bebizonyosodott, hogy további szelektív előnnyel rendelkeznek a mikroalbuminúria csökkentésében és a diabéteszes nefropátia progressziójának megelőzésében vagy késleltetésében. A magas vérnyomás szintén gyakoribb a T2DM-ben, mint az T1DM-os betegeknél, a T2DM-es betegek 50-80%-ánál fordul elő. A T1DM-es betegekkel ellentétben a hipertónia gyakran már a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának felállításakor igazolható, bár fontos megjegyezni, hogy a T2DM betegség kezdetét, sokszor mivel az alattomos, nehéz bizonyossággal azonosítani. [37]

Jelentős különbségek vannak abban is, ahogyan a kis artériák átalakulnak a magas vérnyomás hatására a T2DM-ben szenvedő és a T2DM nélküli embereknél. Kizárólag esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél a kis artériák média-lumen aránya megnő a csökkent lumen és külső átmérő, valamint a nagyobb média vastagság miatt, a falszövet teljes mennyiségének minimális változása mellett. Ezzel szemben a T2DM-ben szenvedő betegek esetében a kis erek keresztmetszeti felülete megnövekszik, ami

hipertrofiás átalakulásra utal. [35] Érdemes hangsúlyozni, hogy a vérnyomáscsökkentés önmagában is fő cél. Úgy tűnik azonban, hogy egyes kezelési módok egyértelmű előnyökkel járnak, míg mások nemkívánatos kimenetelű tünetekkel társulnak a cukorbetegknél. Az ACE-gátlók és ARB-k vese védő hatása fontos előnyt jelent a diabéteszes nefropátia kialakulásának késleltetésében vagy megelőzésében, és minden mikroalbuminuriás cukorbetegnek, még normotenzív esetben is, szednie kellene e szerek valamelyikét. Néhány bizonyíték arra is utal, hogy ezek a szerek előnyt jelentenek a cukorbeteg általános kardiovaszkuláris kockázatának csökkentésében. Az ACE-gátlók és ARB-k további előnye, hogy a béta-blokkoló alapú kezelésekhez képest kedvezően hatnak a szénhidrát-anyagcserére. Utóbbiakról kimutatták, hogy a veszélyeztetett populációkban fokozzák a cukorbetegség kialakulását. [37]

Vizsgálatunkban ABPM eszközzel mértük a betegek vérnyomását. Az ABPM technikát először Kain és munkatársai írták le az 1960-as években. Az első készülékek nehézkes eszközök voltak; de a technológia fejlődése révén a jelenleg elérhető ambuláns monitorok kisebbek, könnyebbek és minimális zajszintűek lettek, legtöbbjük teljesen automatizált és oszcillometrikus technikát alkalmaz. A modern, validált ABPM-készülékek használata így lehetővé teszi a vérnyomás megbízható nyomon követését 24 órán keresztül vagy hosszabb ideig, miközben a betegek a szokásos napi tevékenységeiket végzik. Napjainkban a hipertónia diagnosztizálásában és kezelésében az ABPM előnyeit a hagyományos rendelőben mért technikával szemben alátámasztó számos bizonyíték rávilágított az előbbi módszer felsőbbrendűségére az utóbbi megközelítéssel szemben, amelyet ma már a hipertónia kezelésére vonatkozó valamennyi fő nemzetközi irányelv elismer. A 24 órás ABPM legtöbb előnye abból származik, hogy nagyszámú mérést tud biztosítani 24 óra alatt, valamint abból, hogy a vizsgálati alanyok mindennapi életében, ébrenlét és alvás közben is lehet vérnyomásmérést végezni. Az ABPM alkalmazása azonban jelenleg még a fejlett országokban is csak kiválasztott esetekben ajánlott, bár az ABPM indikációi egyre szélesebb körűvé válnak azon bizonyítékok alapján, amelyek szerint az ABPM kiterjedtebb alkalmazása hozzájárulhat az egészségügyi költségek csökkentéséhez, a kardiovaszkuláris események megelőzéséhez és így akár életmentő is lehet. Továbbá az ABPM valóban jobb, mint más vérnyomásmérési technikák a vérnyomáscsökkentő

gyógyszerek hatékonyságának kimutatásában és a 24 órás lefedettség elérésében. A maszkolt hipertónia előfordulási gyakorisága az egyének 10-30%-a között mozog, és ez az arány magasabb az olyan speciális populációkban, mint a serdülők, a túlsúlyos és elhízott egyének, valamint a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek. Továbbá a maszkolt hipertóniával elért kardiovaszkuláris kockázat megegyezik a tartós hipertóniával járó kockázattal. [38]

1.6. Hipertónia autonóm neuropátiában

A szimpatikus túlsúly relatív növekedése fontos szerepet játszik az esszenciális hipertónia kialakulásában. A cukorbetegség, az autonóm diszfunkciók és a magas vérnyomás közötti ok-okozati összefüggésre több magyarázat is létezik. A magas vércukorszint a mikrovaszkuláris rendszer károsodása miatt szimpatikus túlsúlyhoz vezethet. Számos tanulmány azonban kimutatta, hogy az autonóm diszfunkciót nem csupán a magas vércukorszint, hanem a magas inzulinszint is okozza. Ennek alapján a diabéteszes neuropátia már a hiperglikémia előtt, már az inzulinrezisztencia fázisában kialakulhat. [29] Egészséges egyéneknél a vérnyomás éjszaka alacsonyabb, mint nappal. A CAN-ban szenvedő cukorbetegéknél a szimpatikus aktivitás éjszaka dominál, ami éjszakai hipertóniát eredményez. Ez összefügg a bal kamra hipertrófiával, a fokozott kardiovaszkuláris mortalitással és morbiditással a CAN-ban szenvedő cukorbetegek körében. [14]

1.7. A szívfrekvencia variabilitás prognosztikai jelentősége

A HRV-értékeléssel foglalkozó Munkacsoport (1996) szerint két egyértelmű klinikai helyzet van, amikor HRV-analízist kell végezni: a halálzási kockázat felmérése postinfarktusos betegeknél, és a CAN korai jeleinek kimutatása cukorbetegéknél. Az autonóm neuropátia az emberi szervezet minden rendszerét érintheti; mindazonáltal elsősorban a szív- és érrendszeri károsodás áll összefüggésben a megnövekedett halálzással. Számos tanulmány kimutatta, hogy a HRV csökkent a cukorbetegéknél, és hogy a HRV paraméterek károsodása összefügg a betegség progressziójával, valamint a kedvezőtlen prognózissal. Feltételezhető, hogy a HRV csökkenése megelőzheti az autonóm neuropátia klinikai tüneteit. A diabéteszes betegek megváltozott HRV-hoz

hozzájáruló lehetséges mechanizmusok közé tartozik az endotélium diszfunkciója, a baroreceptorok helyén megnövekedett intima-média vastagság és a csökkent vaszkuláris reaktivitás. Az ADA közleménye szerint a CAN-ban szenvedő betegekre jellemző a csökkent VLF, LF, HF teljesítmény és a csökkent LF/HF arány. A diagnosztikai vizsgálatok elvégzésének indoklása azon a feltételezésen alapul, hogy a korai diagnózis megállíthatja a vegetatív diszfunkció további progresszióját. Mivel a tünetekkel járó CAN a betegség lefolyásának késői szakaszában jelentkezik, és magasabb halálozási kockázattal jár, a CAN azonosítása a makro- és mikroangiopátia megelőzését eredményezheti. [45]

A HRV-elemzés azon a koncepción alapul, hogy a gyors ingadozások kifejezetten a szimpatikus és vagális aktivitás változásait tükrözhetik. Egy 20 és 70 év közötti populációban a 24 órás Holter-felvételek az összes paraméter, különösen a paraszimpatikus kardiális aktivitás öregedéssel összefüggő csökkenését mutatták ki. Maga a cirkadián mintázat megváltozik, a paraszimpatikus aktivitás csökkenése az éjszakai órákban kifejezettebb. Részletesebb tanulmányok a vegetatív funkciók elvesztésének mintázatát vizsgálták az öregedés során, és kimutatták, hogy a HRV-paraszimpatikus aktivitás 80 éves korig gyorsabban csökken, majd újra növekedni kezd. Ennek a funkciónak a megőrzése és a nyolcadik évtizedes növekedés után elért szintje összefügg a hosszabb túléléssel, ezért a hosszú élettartam előrejelző markereiként azonosítható. A HRV jelentősen alacsonyabb az egészséges nőknél, mint az egészséges férfiaknál. Ez a megállapítás az alacsonyabb szimpatikus aktivitással magyarázható, ami a nők és férfiak közötti jól dokumentált, nemekkel kapcsolatos patofiziológiai különbségnek tulajdonítható. Az alacsony HRV védelmet nyújthat a ritmuszavarok és a szívkoszorúér-betegség korai kialakulása ellen. [42]

1.8. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia prognosztikai értéke

Több mint negyven évvel ezelőtt Ewing és munkatársai úttörő tanulmányt tettek közzé, amelyben kimutatták a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia jelentős negatív hatását a mortalitásra az érintett betegpopulációban. Ötéves prospektív vizsgálatukban az igazolt CAN-ban szenvedő, tünetes betegek halálozása 56% volt, szemben a kontrollcsoport 21%-ával, akik szintén cukorbeteg volt, de a CAN-t nem igazolták. [39] Egy kis esetszámú klinikai vizsgálat azt mutatta ki, hogy a szubklinikai CAN már igazolható

volt T1DM-ben a diagnózist követően, a T2DM-ben pedig a diagnózist követő első évben. [40] Súlyos CAN-ban jelentkező bizonyos tünetek, mint például az ortosztatikus hipotenzió, szintén rossz prognosztikai tényezőt jelentett a CAN-ban szenvedő cukorbetegknél. [11] Sajnos még mindig nem világos, hogy mennyi idő alatt fejlődik a CAN szubklinikai szindrómából klinikailag jelentős kórképpé, és az sem, hogy a korai elváltozásokból (pl. a bal kamra fokozott torziója) mennyi idő alatt alakul ki klinikai tünetekkel járó szívbetegség. [13] Bár a CAN megbetegedésre és a halálózásra gyakorolt hatása egyértelműen bizonyított és széles körben elfogadott, gyakran mégsem ismerik fel időben. Ennek egyik oka az lehet, hogy bár a CAN gyakori betegség ugyan, de sokszor tünetmentes vagy szubklinikai, míg a tünetes CAN ritkább, és a betegek gyakran nem jutnak el a megfelelő diagnózishoz. A cukorbetegség egyéb mikrovaszkuláris szövődményeivel ellentétben a CAN szűrése még mindig nem általános klinikai gyakorlat. [9]

1.9. A CAN diagnosztikája

A cukorbetegségben a szívet irányító autonóm idegrendszer károsodását már több mint 100 évvel ezelőtt leírták, de a CAN-t csak az 1960-as években kezdték szélesebb körben tanulmányozni. Az Ewing-féle 5 standard reflexvizsgálat bevezetésével a könnyen elvégezhető, ágy melletti vizsgáló módszerek váltak a legszélesebb körben alkalmazottá, miközben a szívfrekvencia spektrumelemzése is nagyon népszerű manapság. [29]

1.9.1. A Ewing féle standard reflex tesztek

Bevezetésük óta a reflexvizsgálatok az újabb vizsgálati lehetőségek ellenére a mai napig széles körben elfogadottnak számítanak. A tesztek egy része a szívfrekvencia változásait rögzíti különböző manőverek (testhelyzet-változtatás, Valsalva manőver, mély be- és kilégzés) során, más részei pedig a vérnyomás változásait figyelik álló helyzetben és tartós kézizom feszítés közben és után. A reflexvizsgálat előfeltétele a szinuszritmus. Klinikai tünetekkel járó szív- és tüdőbetegségben a tesztelés nehezen kivitelezhető, és fenntartással kell kezelni, valamint akut anyagsere-kisiklás esetén is kerülni kell. Súlyos diabéteszes retinopátia esetén a tartós kézizom feszítés vizsgálatot a

nagy vérzésveszély miatt kerülni kell. Magas vérnyomásban a vérnyomásváltozások szintén nehezen értékelhetők, és a kézízmom feszítés vizsgálatot ugyancsak kerülni kell. A mélylégzést követő szívfrekvencia változás, a Valsalva manőver és a felállást követő szívfrekvencia változás (30/15 hányados) tesztek rendelkeznek a legnagyobb érzékenységgel a CAN diagnózisában. [9, 29]

1.9.1.1. Mély légzést követő szívfrekvencia-változások (légzési aritmia)

Az ütésről ütésre történő változások a paraszimpatikus hatástól függenek. Ennek vizsgálatára többféle módszer létezik, de a legelterjedtebb a mély légzést követő változások megfigyelése. Ebben az esetben a vizsgált személy percenként hat mély lélegzetet vesz a hátán fekve, ez az a légzésfrekvencia, amely a legnagyobb változást okozza a pulzusszámban. [39] A pulzusszám még nyugalomban is folyamatosan változik a légzéssel összefüggésben. A szívfrekvencia belégzéssel nő, kilégzéssel pedig csökken. A CAN-ban a mélylégzést követő szívfrekvencia változás csökken vagy hiányzik. A vizsgálat során általában a maximális és a minimális pulzusszám közötti különbséget mérik. A 15 feletti érték normális, a 11-14 közötti érték határeset, a 10 vagy az alatti érték pedig kóros. [29] A mért értékek értelmezését a 2. táblázat tartalmazza.

1.9.1.2. A pulzusszám változása a Valsalva-manőver végrehajtását követően

Normális esetben a Valsalva-manőver során a vérnyomás csökken és a pulzusszám emelkedik, míg a mellkason belüli és a hasüregben lévő nyomás emelkedik. A vizsgálat során a páciens egy manométerhez csatlakoztatott csőbe fúj, és 15 másodpercig 40 Hgmm-en tartja a nyomást. Ez idő alatt EKG készül. Az eredmény a Valsalva hányados, amely a Valsalva-manőver utáni leghosszabb R-R távolság és a manőver alatti legrövidebb R-R távolság hányadosa. A rendellenes érték 1,20 vagy annál kisebb, a normális érték pedig 1,21 vagy annál nagyobb. [13, 29, 39] A mért értékek értelmezését a 2. táblázat tartalmazza.

1.9.1.3. A felállást követő szívfrekvencia változás (30:15 hányados)

A vízszintes helyzetből való felállás után a kardiovaszkuláris rendszer reakcióját figyelhetjük meg. A maximális pulzusszám jelentős változása 15 ütéssel a felállást követően látható, míg a 30. ütés körül relatív bradikardia észlelhető. Cukorbeteg CAN-betegeknél ez a növekedés csak szerény mértékű. A módszer előnye, hogy minimális együttműködést igényel a páciens részéről. A 30. és 15. ütés közötti RR-távolságok vizsgálatával a szív- és érrendszer innervációja értékelhető. Az arány 1,04 vagy afelett egészséges, 1,01-1,03 határeset és 1,00 vagy az alatt kóros. [29, 39] A mért értékek értelmezését a 2. táblázat tartalmazza.

1.9.1.4. Tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások

Normál esetben a kézizmok tartós megfeszítése során a szívfrekvencia és a vérnyomás emelkedik. Ha a szimpatikus idegrendszer károsodik, a keringési válasz elmarad. Ebben az egyszerű vizsgálatban egy szabványosított kézdinamométert használnak a maximális szorítóerő 30%-ának kifejtésére, miközben mérik a vérnyomást. Az autonóm neuropátiában szenvedő betegeknél a diasztolés vérnyomás emelkedése kórosan alacsony. A 16 Hgmm vagy annál magasabb emelkedés normális, a 11-15 Hgmm közötti érték határeset, a 10 Hgmm alatti érték pedig kóros. [14, 29, 39] A mért értékek értelmezését a 2. táblázat tartalmazza.

Korábbi vizsgálataink azonban azt mutatták, hogy a tartós kézfeszítés vizsgálat alacsony szenzitivitással és mérsékelt specificitással rendelkezik, és nagymértékben függ a magas vérnyomás jelenlététől és a kiindulási diasztolés vérnyomástól. [46]

1.9.1.5. A szisztolés vérnyomás változása felállást követően

A vizsgálat a szisztolés vérnyomás változását méri álló helyzetben, amely autonóm neuropátia jelenlétében csökkenhet. Ez az erek érösszehúzó hatásának hiánya miatt a szimpatikus aktivitás elégtelenségének a jele, mely a noradrenalinra adott hiányos poszturális válasszal és a baroreflex-érzékenység csökkenésével is összefügg. Ortosztatikus hipotenzióban a szisztolés vérnyomás a felállást követő második percben 20 Hgmm-el vagy annál nagyobb mértékben csökken. Meg kell azonban jegyezni, hogy számos, a cukorbetegség által gyakran használt gyógyszer, pl. diuretikumok, triciklikus

antidepresszánsok és értágítók is ortosztatikus hipotenziót idézhetnek elő. [13, 29] A mért értékek értelmezését a 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. A szív- és érrendszeri reflexvizsgálatok normálértékei Ewing és munkatársai (1985) szerint

Módszer	Mért adat	Normál érték	Határérték	Kóros érték
A paraszimpatikus funkció vizsgálatai				
Mély be és kilégzés	ütésenkénti eltérés (ütés/perc)	≥ 15	11-14	≤ 10
Valsalva manőver	Valsalva hányados	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Felállás	30/15 hányados	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
A szimpatikus funkció vizsgálatai				
Felállás	a szisztolés vérnyomás csökkenése (Hgmm)	< 10	11-29	≥ 30
Tartós kézizom feszítés	diasztolés vérnyomás emelkedés (Hgmm)	> 16	11-15	≤ 10

1.9.2. Szívfrekvencia-variabilitás és annak elemzése

A szívfrekvencia-variabilitás az autonóm idegrendszer két alrendszerét (és azok kölcsönhatásait), a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszert, valamint ezek kölcsönhatását vizsgálja a szervekkel, beleértve a szív- és érrendszert is. [41]

Az Európai Kardiológiai Társaság és az Észak-Amerikai Pacing és Elektrofiziológiai Társaság tagjaiból álló munkacsoport 1996-ban létrehozta a HRV különböző értékelési modelljeinek összehasonlításához szükséges irányelveket. A HRV-méréseket két nagy

kategóriába sorolták: időtartománybeli és frekvenciatartománybeli mérések. Az ökölszabály szerint a rövid távú (5 perces) felvételekből nyert adatokat frekvenciatartománybeli módszerekkel kell feldolgozni, míg az időtartománybeli elemzéseket a 24 órás, hosszú távú felvételek elemzésére kell elvégezni. Mindkét időablakos felvételnek vannak bizonyos korlátai. A rövid távú felvételek nem feltétlenül érzékelik a nagyon alacsony frekvenciájú oszcillációkat, míg a hosszú távú felvételek adatait hogy a külső, váltakozó környezeti feltételek befolyásolják őket. [42]

A HRV meghatározása az úgynevezett NN-ütések (szinuszritmus, a mesterséges és éretlen ütések kiküszöbölése) rövid (5 perc) vagy hosszú távú (18-24 óra) felvételekből lehetséges és matematikai illesztésen, HRV-elemzésen alapul az időtartományban vagy a frekvenciatartományban (spektrális analízis). [41]. A HRV időtartomány jellemzőit az 2. táblázat tartalmazza.

A kardiotachogram spektrális elemzéssel történő frekvenciatartománybeli elemzése két részre osztható, egy nem parametrikus gyors Fourier-transzformációra (FFT) és egy parametrikus autoregresszív (AR) módszerre. A spektrális analízis mind a hosszú, mind a rövid időtartamú EKG-görbék értékelésére alkalmas. A rövid görbék előnye, hogy a hosszú görbékhez képest a vizsgálati körülmények jobban standardizáltak. Ugyanakkor a hosszabb görbék elemzése lehetővé teszi a HRV spektrális összetevőinek hosszabb távú tendenciáira való következtetést. A 0,4 Hz-ig terjedő ritmikus szívfrekvencia-oszcillációkat (respiratórikus R-R intervallumok) a következő frekvenciasáv-eloszlásokkal elemezzük [41]

- ultra-alacsony frekvencia (ULF; <0,003 Hz)
- nagyon alacsony frekvencia (VLF; 0,003-0,04 Hz)
- alacsony frekvencia (LF; 0,04-0,15 Hz)
- magas frekvencia (HF; 0,15-0,4 Hz)

Az egyes spektrális komponensek relatív és normalizált értékei és spektrális teljesítményarányai (LF/HF, VLF/HF) jobb információt nyújtanak a szimpatovagális egyensúly változásáról, mint az abszolút értékek önmagukban, különösen rövid idejű felvételek esetén. A spektrális teljesítménykomponensek abszolút értékei (ms²) helyett a VLF, LF és HF logaritmikus értékei használhatók. Ez csökkenti az abszolút értékek nagy szórása által okozott torzítást, amely még jó reprezentatív mintában is előfordul.

Az időtartománytól eltérően a spektrális elemzéssel a vegetatív idegrendszer specifikus aleggységei is vizsgálhatók. A 0,15 és 0,4 Hz közötti spektrális terület (HF) a vagális hatás. A HF-komponenst légzési komponensnek is tekintik, mivel a légzési frekvencia központi komponense vágusz hatás alatt áll. A HF spektrális teljesítménye a légzési aktivitással változik. Közvetlenül függ a légzési térfogattól, fordítottan függ a légzési frekvenciától, és normál légzési munka során fokozódik. Nincs konszenzus a HRV LF komponensének eredetét illetően. Az LF komponens szimpatikus és paraszimpatikus hatás alatt egyaránt áll. Jellemezheti a szimpatikus hatást a vazomotoros tónuson és a baroreflex szabályozáson. Megfelelően működő baroreflex hiányában az LF spektrális komponens egyáltalán nem rögzíthető a HRV-ben. A VLF és ULF komponensek élettani szerepe nem egyértelmű. A VLF a hőszabályozást végző szimpatikus érrendszeri aktivitással és a renin-angiotenzin rendszerben észlelt oszcillációkkal állhat összefüggésben. [43, 44]. Ugyanakkor bizonyos irodalmi adatok összekapcsolják a VLF-et a paraszimpatikus aktivitással [44].

Táblázat 2. A HRV időtartomány mutatói [41]

Indikátor	Definíció
SDNN (ms)	standard deviáció az összes normál intervallumtól a felvétel során
SDANN (ms)	a teljes felvétel összes ötperces szegmenséből számított NN-intervallumok átlagának standard deviációja
SDNN index (ms)	a teljes mérési időszak összes ötperces szegmensére vonatkozó összes NN-intervallum szórásának középértéke
pNN50 (%)	a felvételen a szomszédos NN-intervallumok százalékos aránya, amelyek 50 ms-nál nagyobb távolságra vannak egymástól
RMSSD (ms)	a felvétel során a szomszédos R-R intervallumok közötti különbségek négyzetösszegének átlaga
HRV triangularis index	az összes NN-intervallum osztva az összes NN-intervallum maximális számával az összes NN-intervallum eloszlási hisztogramjában
TINN (ms)	Az összes NN eloszlási hisztogramjának háromszöginterpolációjának alapvonal-szélessége

1.10. Az autonóm neuropátia és a magas vérnyomás közötti kapcsolat

A T2DM betegek gyakran magas vérnyomással küzdenek. A szimpatikus aktivitás relatív növekedése fontos szerepet játszik az esszenciális hipertóniában, különösen annak korai hiperkinetikus fázisában. [47] Számos nagy epidemiológiai vizsgálat összefüggést mutatott a magas vérnyomás, a hiperinzulinémia és az inzulinrezisztencia között. Ezekben a betegekben a hiperinzulinémia közvetlenül aktiválja a szimpatikus idegrendszert, aminek következménye egy hiperdinamikus állapot, magasabb szívfrekvencia és perctérfogat, nátrium retenció, a perifériás ellenállás növekedése és végül a magas vérnyomás kialakulása. Egy másik mechanizmus révén a szimpatikus idegrendszer közvetlenül a központi idegrendszeren keresztül aktiválódik, és a szimpatikus tónus növekedése számos hatáson keresztül, többek között a vázizomzat béta-adrenerg receptorainak stimulálásával, a vázizomzat érrendszerének alfa-adrenerg

receptorokon keresztül történő vazokonstrikciónak, az izomszövet összetételének változásán és a vázizomzatban lévő kis erek számának csökkenésén keresztül a következményes inzulinrezisztenciához kapcsolódik. A vegetatív diszfunkció szerepét a hipertónia kialakulásában a HRV-analízis is megerősítette, amelyet a hagyományos reflexvizsgálatoknál érzékenyebbnek tartanak. [48] Az autonóm idegrendszeri károsodás szerepét a magas vérnyomás kialakulásában alátámasztja az a vizsgálat, amely kimutatta a szívfrekvencia-variabilitás csökkenését a magas vérnyomásra genetikailag hajlamos, de normotenzív egyéneknél is. [49]

1.11. A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia terápia

Az T1DM betegeken végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az intenzív diabéteszterápia késlelteti, de nem akadályozza meg teljesen a disztális szimmetrikus polineuropátia kialakulását.

Ezzel szemben a T2DM esetén, akik a cukorbetegség túlnyomó többségét teszik ki, az eredmények nagyrészt negatívak voltak. A UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 15 év elteltével az intenzív terápia esetében alacsonyabb arányban mutatott ki károsodott vibrációs küszöbértéket (>25 V), mint a hagyományos terápia (CT) esetében (31% vs. 52%). [50]

A 11 140, 2. típusú DM-ben szenvedő, véletlenszerűen standard vagy intenzív diabétesz kezelésre osztott beteg ADVANCE vizsgálatában az új vagy súlyosbodó neuropátia relatív kockázatának csökkenése (95%-os konfidenciaintervallum [CI]) az intenzív és a standard glükózsabályozás között az 5 éves követési idő mediánját követően 4 (10-2) volt, a csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül. [51]

A Steno 2 tanulmányban a mikroalbuminuriás betegek intenzív multifaktoriális kockázati intervenciója, beleértve az intenzív diabétesz kezelést, az ACE-gátlókat, antioxidánsokat, sztatinokat, aszpirint és a dohányzás abbahagyását, 7,8 (tartomány: 6,9-8,8) év után, majd 13,3 év után, miután a betegeket átlagosan 5,5 évig követték, nem mutatott hatást a DSPN-re. A CAN progressziója azonban 57%-kal csökkent. Így nincs bizonyíték arra, hogy az intenzív diabéteszterápia vagy a több kockázati tényezőre irányuló, célzottan intenzív beavatkozás kedvezően befolyásolja a DSPN kialakulását vagy progresszióját, szemben a CAN-val T2DM-ben. A Steno-vizsgálat azonban csak a vibrációérzetet mérték, amely kizárólag a vastagrostfunkció változásait tükrözi. [50, 52]

A cukorbetegségben alkalmazott gyógyszerek (orális antidiabetikum, inzulin, vérnyomáscsökkentők és trombocitaagregáció gátló szerek) mind oki kezelésnek minősülnek. Emellett a fájdalmas neuropátiákban tüneti szereket is használnak. [53] T1DM esetében a glikémiás célértékek mielőbbi elérése a javasolt stratégia a neuropátiás szövődmények kialakulásának megelőzésére vagy késleltetésére, míg a T2DM esetében a többoldalú megközelítés javasolt. Az életmódváltásnak, a szigorú vércukorszint-szabályozásnak, a diszlipidémia kezelésének és az antioxidánsoknak is a kezelés részét kell képezniük. [14] A betegség progressziójának megállítása, lassítása vagy visszafordítása csak úgy lehetséges, ha a betegséget patogenetikai alapon kezeljük. A neuropátia súlyossága és a szénhidrát-anyagcsere állapota közötti kapcsolatot már korán leírták. Az újonnan diagnosztizált 1-es típusú cukorbeteg 5 éves követése során Ziegler és munkatársai azt találták, hogy tartósan kedvezőbb kimenetelűek a jobb anyagcsere-állapotú betegek (átlagos HbA1c 7,3%), szemben a tartósan rossz anyagcsere-állapotú betegekkel (HbA1c 10%). A jobb anyagcsere-állapotú betegek jóval kisebb hányadánál (5%) alakult ki autonóm neuropátia az ötödik év végén, mint a tartósan rossz anyagcsere-állapotú csoportban, ahol az autonóm neuropátia előfordulása 23,3% volt az ötödik év végére. [54] Az oki terápiás lehetőségek közül meg kell említeni az aldóz-reduktáz gátlókat, amelyek gátolják a poliol anyagcsere útvonalat, de az ígéretes állatmodellek ellenére a humán vizsgálatok nem voltak sikeresek. Az oxidatív stressz csökkentésével ható alfa-liponsav jótékony hatást fejtett ki a szenzoros neuropátia tüneteire, és csökkentette az objektíven mérhető neuropátiás deficit mértékét. [55] Tanulmányok kimutatták, hogy a benfotiamin késlelteti vagy megelőzi a CAN kialakulását cukorbetegéknél. [53]

1.11.1. Az oxidatív stressz

Számos tanulmány kimutatta, hogy a hiperglikémia oxidatív stresszt okoz a cukorbetegség szövődményeire érzékeny szövetekben, beleértve a perifériás idegeket is. A vizsgálatok szerint a hiperglikémia az oxidatív stressz markereinek, például a szuperoxid- és peroxinitrit-ionoknak a fokozott jelenlétét idézi elő, továbbá csökkenti a szervezet természetes antioxidáns védekező képességét. Az AGE a glükóz vagy más szacharidok fehérjékhez, lipidekhez és nukleotidokhoz történő nem enzimatisz addíciójának eredménye. Cukorbetegségben a felesleges glükóz felgyorsítja az AGE

keletkezését, ami intracelluláris és extracelluláris fehérjék keresztkötéséhez és fehérjeaggregációhoz vezet. Ezért az oxidatív stressz csökkentéséről ismert terápiák javasoltak. A jelenleg vizsgált terápiás lehetőségek közé tartoznak az aldóz-reduktáz gátlók, az alfa-liponsav, a gamma-linolénsav, a benfotiamin és a protein kináz C gátlók. [50, 53]

1.11.2. Növekedési faktorok

Egyre több bizonyíték van arra, hogy cukorbetegségben az idegi növekedési faktor (NGF), valamint a, a P-anyag függő neuropeptidok és a kalcitonin génhez kapcsolt peptid (CGRP) hiánya áll fenn, és hogy ez hozzájárul a vékonyrostok működésének károsodásához. [50]

Az NGF-et először az 1950-es években írta le Levi-Montalcini, és ez a legjobban tanulmányozott anyag a neurotrofinok közül.

A neuronokra közvetlenül ható egyéb növekedési faktorok közé tartozik az inzulin, az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek), a laminin és a szapozinok, a citokinek és más növekedési faktorokat felszabadító anyagok. A neurotrofinok koncepciója - az NGF-ral mint elsődleges példával - olyan tanulmányokhoz vezetett, amelyek kimutatták a célszövetekben történő szintézisüket, majd az érintett neuronhoz való eljuttatásukat, ahol a jel retrográd transzport útján az axonon felfelé haladva fejt ki trofikus és túlélési hatását. [56] Az NGF-ral végzett klinikai kísérletek nem voltak sikeresek, de a tervezés tekintetében vannak bizonyos fenntartások; az NGF azonban még mindig ígéretes a szenzoros és autonóm neuropátiák esetében. [50]

A cukorbetegségben előforduló neurológiai zavarok fő csoportjai a következők: (1) szubklinikai neuropátia, amelyet az elektrodiagnosztikai és kvantitatív szenzoros vizsgálatok eltérései alapján állapítanak meg; (2) diffúz klinikai neuropátia disztális szimmetrikus szenzomotoros és autonóm szindrómákkal; és (3) fokális szindrómák. A diabéteszes neuropátiában a szomatikus perifériás és vegetatív idegrendszer szinte minden szegmensében diszfunkciót lehet kimutatni.[56]

A DN patogeneziséhez tartozik a vasa nervorum elvesztése, ezért valószínű, hogy a vaszkuláris endotél növekedési faktor (VEGF) megfelelő alkalmazása visszafordítaná a működési zavarokat. A VEGF-gén bevezetése a diabéteszes állatmodellek izomzatába

javította az idegfunkciót. Jelenleg is folynak humán VEGF-gén vizsgálatok a gén izomba történő bejuttatásával. [50]

1.11.3. Gyógyszeres terápia, fájdalomcsillapítók

Az autonóm neuropátia autoimmun hátterének lehetőségét gyakran hangsúlyozzák. Súlyos tüneteket okozó autonóm neuropátiában szenvedő cukorbetegéknél beszámoltak limfocita infiltrációról és vékonyrostok károsodásáról a vegetatív idegrendszerben. Továbbá a diabéteszes autonóm neuropátiát a keringő immunkomplexek és aktivált T-sejtek megnövekedett szintjével hozták összefüggésbe. Ezenkívül több különböző laboratóriumból egymástól függetlenül is észlelték az autonóm idegelemekkel szembeni autoantitesteket. [57] Az új adatok alátámasztják az antineuronális antitestek jelenlétének előrejelző szerepét a neuropátia későbbi kialakulásában, ami arra utal, hogy ezek az antitestek nem ártatlan mellékszereplők, hanem neurotoxinok lehetnek. Létezhetnek olyan esetek, például autonóm neuropátia antineuronális autoimmunitással és krónikus gyulladásos demielinizáló polineuropátia, amelyeknél előnyös lehet az intravénás immunglobulin vagy nagy dózisu szteroidok alkalmazása. [50]

Fontos megjegyezni, hogy a neuropátiás és más típusú fájdalmak gyakran ugyanannál a betegnél jelentkeznek. A fájdalom neuropátiás jellege nem határozható meg a beteg fizikális vizsgálata nélkül, mivel a neuropátiás fájdalom fogalma az idegrendszer, pontosabban a szomatoszenzoros rendszer patológiáját feltételezi. A neuropátiás fájdalom osztályozási rendszere arra szolgál, hogy eldöntsük, milyen bizonyossággal állapítható meg a neuropátiás fájdalom jelenléte vagy hiánya egy adott betegnél. [58]

Egyes betegek esetében értékelendő kritériumok [58]:

1. Megkülönböztethető neuroanatómiailag plauzibilis fájdalom eloszlás.
2. Releváns elváltozásra vagy betegségre utaló kórtörténet, amely a perifériás vagy központi szomatoszenzoros rendszert érinti.
3. Bizonyítható, neuroanatómiailag elkülönülő neuroanatómiai eloszlás legalább egy megerősítő teszt segítségével
4. Bizonyítható releváns elváltozás vagy megbetegedés kimutatása legalább egy megerősítő vizsgálattal

A késői lézer kiváltotta potenciálok (Ad-LEP) a legegyszerűbb és legmegbízhatóbb neurofiziológiai eszközök a nociceptív A-delta-idegrostok működésének értékelésére, amelyek résztvesznek mind a perifériás, mind a centrális neuropátiás fájdalomban közvetítésében, azzal a korlátozással, hogy nagyon alacsony a rendelkezésre állásuk. [59]

A hatékony fájdalomcsillapítás figyelembe veszi a fájdalomcsillapítás és a mellékhatások közötti egyensúlyt anélkül, hogy maximális hatást feltételezne.

A fájdalom neurofarmakológiájában a legújabb adatok például arra utalnak, hogy a gamma-aminovajsav (GABA), a feszültségfüggő nátriumcsatornák és a glutamát-receptorok szerepet játszhatnak a neuropátiás fájdalom patofiziológiájában. Az újabb szerek közül soknak jelentős hatása van ezekre a neurofiziológiai mechanizmusokra. A hiperglikémia is tényező lehet a fájdalomküszöb csökkentésében. A fájdalom gyakran súlyosbodik nagy glikémiás ingadozások esetén. Paradox módon a fájdalom akut megjelenése hamarosan az inzulin- vagy orális szerekkel történő terápia megkezdése után jelentkezhet. [50]

a, Alfa-liponsav (ALA)

Az α -liponsavat már 1959-ben bevezették Németországban akut mérgezés, azaz az amanita phalloides lenyelésével járó májelégtelenség kezelésére, majd nem sokkal később neuropátiás panaszok kezelésére is alkalmazni kezdték. [54] Vénás és szájon át szedhető készítmény is elérhető belőle. Több randomizált vizsgálatban is értékelték az α -liponsav hatékonyságát és biztonságosságát diabéteszes polineuropátiában szenvedő betegeknél, 3 héten át tartó i.v. infúziós kezelést alkalmazva. [60] Négy kontrollált klinikai vizsgálatból származó, 1258 cukorbeteg felölelő metaanalízis azt mutatta, hogy a napi 600 mg α -liponsavval 3 héten keresztül adott kezelés klinikailag jelentős mértékben javítja a diabéteszes polineuropátia fő tüneteit. A kezelés második hetétől kezdve statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az összes tüneti pontszámban az α -liponsav és a placebo között, és ez a különbség kezelés végéig folyamatosan növekedett. Leírták továbbá a tűszúrás érzés, az érintés-, a nyomásérzés és a bokareflexek javulását is. Ezenkívül fontos lehet megjegyezni, hogy az α -liponsavval történő kezelés során a nemkívánatos események aránya nem haladta meg a

placebóét. Bizonyított, hogy az ALA kedvező hatást gyakorol az érrendszeri diszfunkcióra, az oxidatív stresszre és a glükózfelhasználásra cukorbetegségben. Vénás okklúziós pletizmográfia segítségével kimutatták, hogy az ALA javítja a nitrogén-oxid (NO) által közvetített értágulatot cukorbetegségben. Ezenkívül az ALA csökkentette az oxidatív stressz paramétereit, például a plazma lipid-hidroperoxidjait. Az ALA terápia csökkentette a perifériás vér mononukleáris sejteinek NF-kB-kötő aktivitását. A perifériás glükózfelhasználás, a glükóztolerancia és az inzulinérzékenység (amelyet a gyakori mintavételes intravénás glükóztolerancia teszttel értékelték) szintén javulást mutatott cukorbetegségben az orális/intravénás ALA kezelést követően. Emellett neuroprotektív hatást fejtett ki a reperfüziós sérüléssel szemben, elősegítette az adenzin-trifoszfát aktivitást, csökkentette a túlzott lipidoxidációt és javította a hiperalgéziát. Kísérletes diabéteszes nefropátiában az ALA a mitokondriumokra gyakorolt védő hatása révén csökkenti a vizelet albumin-kiválasztási arányt és a vese oxidatív károsodását. Végül az ALA-t vizsgálták a merevedési zavarok kezelésére is. Jótékony hatást mutatott a corpus cavernosum relaxációjában diabéteszes állatmodellekben. [61]

Az ALA biológiai hatékonysága 30%-os Az ALA a vékonybélből szívódik fel, és a portális vénán keresztül jut el a májba. [62] Kiválasztása a májban függ a vesétől, a továbbiakban epeúti kiválasztáson és további lebomláson megy keresztül, amíg inaktív metabolitokká bomlik. [63] Általában az ALA biztonságos gyógyszer. Fő nemkívánatos hatásai közé tartoznak az alkalmi gyomor-bélrendszeri panaszok és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (az intravénás készítmény esetében). Az előbbieket közé tartozik a hányinger, hányás, hasi diszkomfortérzés és hasmenés. Az utóbbiak közé tartozik a viszketés, csalánkiütés és bőrgyulladás. A ritka események közé tartoznak a szédülés, a vertigo és a nem specifikus pszichiátriai panaszok, nevezetesen a szorongás és alvászavarok. [61]

b, Adrenerg bloká

Az idegek folyamatos károsodása esetén a beteg kezdetben égő, lángoló, bizsergő jellegű fájdalmat érez, amelyet gyakran hiperalgézia és allodinia kísér. Mivel a perifériás szimpatikus idegrostok szintén vékony, nem mielinizált C-rostok, a szimpatikus blokkoló szerek (klonidin) javíthatják a fájdalmat. [50]

c, Felületi kapszaicin

Számos tanulmány bizonyította a fájdalom jelentős csökkenését és az életminőség (QOL) javulását fájdalmas neuropátiában szenvedő cukorbetegknél 8 hetes 0,075%-os kapszaicin krémmel történő kezelés után. [64] A C-rostok a P-anyagot használják neurotransmitterként, és az axonális P anyag kimerítése (kapszaicin alkalmazásával) gyakran a fájdalom javulásához vezet. A kapszaicin hosszan tartó alkalmazása kimeríti a P-anyag és valószínűleg más neurotransmitterek raktárait az érzékelő idegvégződésekben. Ez a folyamat csökkenti vagy megszünteti a fájdalmas ingerek továbbítását a perifériás idegrostokból a magasabb központokba. [65]

d, Lidokain

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos vizsgálat, amely egy legfeljebb 2 hétig tartó gyógyszer kimosási fázissal és egy 4 hetes, 5%-os lidokain (n = 99) és pregabalin (n = 94) kezelési időszakokból álló összehasonlító fázissal rendelkezett, kimutatta, hogy a lidokain ugyanolyan hatékony volt a fájdalom csökkentésében, mint a pregabalin, és mentes volt a mellékhatásoktól. [66]

e, Antidepresszánsok

Az antidepresszánsok ma már a krónikus neuropátiás fájdalom kezelésének első vonalbeli szereiként jelennek meg. [67] A klinikai kísérletek a fájdalom továbbításának megszakítására összpontosítottak olyan antidepresszáns gyógyszerek segítségével, amelyek gátolják a noradrenalin vagy a szerotonin visszavételét. Az antidepresszánsok által okozott fájdalomcsillapítás feltételezett mechanizmusai közé tartozik a noradrenalin és/vagy szerotonin visszavételének gátlása a központi leszálló fájdalom szabályozó rendszerek szinapszisaiban, valamint a hiperalgéziát és allodíniát közvetítő NMDA-receptorok antagonizmusa. [50]

f, Opioidok és NMDA-receptor-antagonisták

A tramadol egy centrális hatású, gyenge opioid analgetikum közepes vagy erős fájdalom kezelésére. Randomizált, kontrollált vizsgálatban előnyösebbnek bizonyult a placebónál. [68] A súlyos és refrakter fájdalom erős opioidok, például oxikodon adását

teheti szükségessé. Számos add-on vizsgálat jelentős fájdalomcsillapítást és az QOL javulását mutatta ki a szabályozott hatóanyag-leadású oxikodonnal történő kezelést követően. [50, 69]

g, Triciklikus antidepresszánsok

Az imipramin, az amitriptilin és a klomipramin a noradrenalin és a szerotonin kiegyensúlyozott visszavétel-gátlását idézi elő, míg a desipramin viszonylag szelektív noradrenalin-gátló. A TCA-k alkalmazását a mellékhatások viszonylag magas aránya és számos ellenjavallat korlátozza. [50, 70]

h, Gabapentin és Pregabalin

A hagyományos kalciumcsatorna-antagonistáktól eltérően ezek nem blokkolják a kalciumcsatornákat, hanem módosítják azok aktivitását és expresszióját. A gabapentin és a pregabalin olyan gyógyszerek, amelyek a csatornák alfa-2-delta alegységeihez kötődnek. A gabapentin az epilepszában alkalmazott görcsoldó szer, amely szerkezetileg rokon a GABA-val, egy neurotranszmitterrel, amely szerepet játszik a fájdalom átvitelében és modulációjában. A fájdalmas DSPN-ben a gabapentin mellett szóló bizonyítékok általános szintje gyenge. A pregabalin egy specifikusabb alfa-2-delta ligand. [50] A fájdalmas DN esetében a kedvező hatást alátámasztó bizonyítékok szilárdabbak, és a pregabalin adagjának titrálása lényegesen könnyebb, mint a gabapentiné. [71]

i, Nátrium-csatorna blokkolók (carbamazepine)

A feszültségfüggő nátriumcsatornák a neuronális ingerlékenység és jelátvitel döntő meghatározói. Idegsérülést követően a sérülés helyén és a hátsó gyöki ganglion sejttestekben is túlgerjesztettség és spontán kisülés jön létre. [72]

j, Egyéb

Említést érdemelnek a szelektív szerotonin visszavétel gátlók és a szerotonin noradrenalin visszavétel gátlók is. [50] A venlafaxin egy másik SNRI, amely vegyesen

hat a katekolaminfelvételle. Alacsonyabb dózisban gátolja a szerotoninfelvételt, magasabb dózisban pedig a noradrenalin felvételt. [73] A venlafaxin elnyújtott hatású változata napi 150-225 mg-os dózisban jobbnak bizonyult a placebónál diabéteszes neuropátiás fájdalomban nem depressziós betegeknél, és gabapentinnel kiegészítve javult a fájdalom, a hangulat és az QOL.[74]

2. Kitűzött célok

A bevezető alapján a fő kérdések a következők voltak, amelyekre dolgozatomban választ kerestem:

1, Van-e összefüggés a tartós kézizom feszítés teszt rendellenessége és a magas vérnyomás között? Független-e a Ewing-féle tartós kézizom feszítés vizsgálat, amelyet naponta használunk a CAN diagnosztikájában cukorbetegéknél, a magas vérnyomás jelenlététől mely a diabétesz igen gyakori társbetegsége?

2, Van-e független, számszerűsíthető korreláció a tartós kézizom feszítés vizsgálat eredményei és az ABPM paraméterek között? A tartós kézizom feszítés vizsgálat során megfigyelt diasztolés vérnyomás-emelkedés a korai paraszimpatikus funkció elégtelenségének vagy a szimpatikus idegrendszer túlműködésének a következménye?

3, Van-e összefüggés a tartós kézizom feszítés vizsgálat és a többi CART között? Alkalmos-e a tartós kézizom feszítést vizsgáló (handgrip) teszt a CAN diagnózisára?

4, Mekkora a fel nem ismert magas vérnyomásban szenvedő betegek aránya a vizsgált cukorbeteg populációban? Érdemes-e rutinszerűen szűrni a normotenziósnak vélt cukorbetegeket ABPM-vizsgálattal?

3. Módszerek

3.1. Vizsgált betegpopuláció

Korábbi vizsgálatunkban 353, 1-es és 2-es típusú cukorbetegét vizsgáltunk meg, hogy megállapítsuk van-e összefüggés a tartós kézizom feszítést vizsgáló és a másik négy standard reflex teszt között, miután az ajánlásokból kikerült a tartós kézizom feszítést vizsgáló módszer.

Akkori vizsgálataink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a tartós kézizom feszítés teszt eredménye jelentős mértékben függ a vizsgált beteg magasvérnyomás betegségétől és a kiindulási diasztolés vérnyomás értéktől. [46]

Jelen tanulmányunkban 1-es és 2-es típusú cukorbetegeket is bevontunk. A betegeket 2014 márciusa és 2017 decembere között vizsgáltuk a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján. A cukorbetegség diagnózisa a WHO 1999-ben elfogadott és azóta is aktuális ajánlása alapján történt.

Vizsgálatunkban 163 beteg (94 nőt és 69 férfit) vett részt. A vizsgálat előtt a betegeket arra kértük, hogy a megelőző 12 órában kerüljék a koffeinbevitelt, a megerőltető fizikai munkát, a dohánytermékek és az alkohol fogyasztását. Anyagunkba 20 fő 1-es típusú és 143 fő 2-es típusú cukorbeteg került bevonásra. Átlagéletkoruk $60,8 \pm 13$ (átlag \pm SD) év volt, a HbA1c értékük átlaga pedig $7,5 \pm 1,5\%$ ($58,5 \pm 14,0$ mmol/mol) (átlag \pm SD) volt. A betegek 36,2%-a sztatinokat, 35,6%-a pedig aszpirint szedett. A betegek 46%-a metformint, 24%-a szulfonilureát, 1,8%-a DDP4-gátlót, 3,5%-a akarbóz típusú orális antidiabetikumot szedett, míg közel fele (49,8%) inzulint, 65% ACE-gátlót vagy ARB-t szedett 30,7% kalciumcsatorna-blokkolót, 25,7% vízhajtó típusú gyógyszert, 1% alfa-1 receptor blokkolót és 23% egyéb központi idegrendszeri hatású vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedett.

A vizsgálatból kizártuk az akut anyagcsere kisiklás, láz, fertőzés vagy más súlyos betegség miatt kórházba került betegeket. A kizárási kritériumok közé tartoztak az olyan betegségek is, amelyek befolyásolhatták az autonóm idegrendszert, mint például a krónikus vesebetegség, májbetegség, pajzsmirigybetegség, rosszindulatú hematológiai vagy autoimmun betegségek. Természetesen ki kellett zárni azokat a betegeket, akik rossz fizikai teljesítőképességük miatt alkalmatlanok voltak a vizsgálatra, valamint

azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében ritmuszavar, COPD, szívelégtelenség, bal Tawara-szár blokk, szívbillentyű- és iszkémiás szívbetegség szerepelt. A proliferatív retinopátiában szenvedő betegeket sem választottuk be, mert az izometrikus kézizom fesztítés vizsgálat és a Valsalva-manőver során nagy volt az intraokuláris vérzés kockázata. A vizsgálat idején és a vizsgálatot megelőző 24-48 órában a beteg nem szedhetett olyan gyógyszert, amely befolyásolhatta a szívfrekvenciát, a vérnyomást, vagy ismert hatást gyakorolt az autonóm idegrendszerre (pl. digitálisz, béta-blokkolók, atropin, nyugtatók, vérnyomáscsökkentők stb.). [29].

Azokat a betegeket, akik vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedtek, különösen béta-blokkolókat és nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolókat, amelyek befolyásolhatták a kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok megbízhatóságát, megkértük, hogy a vizsgálat előtt 24 órával hagyják el. Pácienseinket minden esetben arra kértük, hogy a vizsgálat előtt a szokásos napi ritmusuknak megfelelően éljék életüket, kerüljék a különösen stresszes körülményeket és folytassák szokásos étrendjüket.

A vizsgált populációra vonatkozó főbb adatokat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vizsgált populáció főbb klinikai jellemzői.

Paraméterek (n=163)	
Átlagos életkor (év)	60.8±13*
Nem (férfi/nő)	69 (42.3%) / 94 (57.7%)
HbA1c	7.5±1.5% (58.5±14.0 mmol/mol)*
Cukorbetegség időtartama (év)	11.8±10.3*
1-es / 2-es típusú cukorbetegség	20 (12.3%) / 143 (87.7%)
BMI (kg/m ²)	30 (27; 34)#
Magasvérnyomás (igen/nem)	148 (90.8%) / 15 (9.2%)
Antidiabetes gyógyszerelés Met/SUR/DPP4i/inzulin/akarbóz	75(46%)/39(24%)/3(1.8%)/81(49.8%)/22(3.5%)
Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (n=125)	106 (65%)/50 (30.7%)/42(25.7%)/19(1%)/38 (23%)
ACEi vagy	

ARB/CCB/diuretikum/AG/CA	
Sztatin használat	59/163 (36.2%)
Aszpirin használat	58/163 (35.6%)

* átlag \pm SD; # geometriai átlag (interkvartilis tartomány); Met: metformin; SUR: szulfonilureák; DPP4i: dipeptidil-peptidáz 4 gátlók; ACEi: ACE-gátlók; ARB: angiotenzinreceptor-blokkolók; CCB: kalciumcsatorna-blokkoló. a diuretikumok közé tartozott a hidroklorotiazid és az indapamid. AG: alfa1-receptor antagonisták. CA: centrális hatású szerek.

Adatokat gyűjtöttünk a betegek életkoráról, a glikémiás kontrollról (HbA1c), a cukorbetegség időtartamáról, a pontos gyógyszeres kezelésről (különösen a cukorbetegség elleni gyógyszerekről és a vérnyomáscsökkentőkről). A vérnyomásmérést igénylő vizsgálatokhoz az OMRON M3 (Omron Corporation, Kyoto, Japán) karra szerelhető, automatikus vérnyomásmérő készüléket használtuk.

A vérnyomásértékeket legalább 5 perc pihenés után mértük, és három, ülő helyzetben végzett mérés átlagát adtuk meg. A szív- és érrendszeri autonóm funkciót a Cardiosys 12.1 készülék és a Cardiosys-A01 szoftver segítségével a Ewing 5 szabványosított kardiovaszkuláris reflex tesztek segítségével vizsgáltuk. Minden vizsgálatot a protokollnak megfelelően és nyugodt környezetben végeztünk. [75]. A 12 elvezetéses EKG-görbéket 2000 Hz-es mintavételi frekvenciával digitalizáltuk. [46]

Az öt standardizált kardiovaszkuláris reflexvizsgálatot elméleti és didaktikai megfontolások alapján két nagy csoportra osztották: a szimpatikus és a paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztekre. E tesztek irodalma elsősorban cukorbeteg adatok alapján, de a módszert széles körben alkalmazzák krónikus májbetegségek és paraneoplastikus eredetű neuropathiák vizsgálatára is. A kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok elvégzésének előfeltétele a szinuszritmus. Az aritmia abszoluta, a gyakori extra szisztolé vagy a sick szinusz szindróma lehetetlenné teszi a vizsgálat elvégzését. Klinikai tüneteket okozó szív- és tüdőbetegség (súlyos szívdekompenzáció, súlyos tüdőtágulat) jelenlétében a vizsgálat nehezen elvégezhető és az eredmények nehezen értelmezhetők. Akut anyagcserezavarban (diabéteszes ketoacidózisban) szenvedő cukorbetegknél a vizsgálat nem végezhető el. A kardiovaszkuláris reflexvizsgálatok reprodukálhatósága megfelel a klinikai igényeknek [29]. A szívfrekvencia változását

mérő reflexvizsgálatok (mély légzés, Valsalva-manőver és fekvésből felállás) elsősorban a paraszimpatikus funkciót és károsodást, míg a vérnyomásváltozás megfigyelésén alapuló vizsgálatok (ortosztatikus hipotenzio és a tartós kézizom feszítés) elsősorban a szimpatikus funkciót reprezentálják.

A mélylégzési teszt eredményeit a belégzéskor mért legmagasabb és a kilégzéskor mért legalacsonyabb pulzusszám közötti különbségként fejeztük ki (ütésenkénti eltérés; ütés/perc). A Valsalva-arányt a manőver során a leghosszabb RR-intervallumot követő legrövidebb RR-távolság arányaként számoltuk ki. Az ortosztatikus hipotenziót a fekvő helyzetben mért szisztolés vérnyomásérték és az álló helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásérték közötti különbségként határoztuk meg. A 30:15 arány esetében az ágyból való felkelést követő 30. és 15. szinuszciklus alatt mértük az RR-intervallumok arányát.

A handgrip-teszt során a vizsgálatokat és a méréseket a páciens domináns kezével végeztük. A résztvevők kényelmesen, kéztámasz nélkül ültek egy széken, a vállak közel voltak a törzshöz, a könyök pedig derékszögben behajlítva, hogy az alkar és a csukló természetes, kényelmes helyzetben maradjon, az Amerikai Kézterapeuták Társaságának ajánlásait követve. [76] Először a résztvevők a maximálisan kifejthető kézszorítási erővel fogtak, majd arra kértük őket, hogy három percen keresztül folyamatosan tartsák fenn a szorítást ennek az erőnek a 30%-ával. A vérnyomást egyszer a vizsgálat előtt és percenként a teszt során is megmértük. A diasztolés vérnyomás változását (Hgmm-ben) a kiindulási vérnyomásérték és a teszt során mért legmagasabb vérnyomásérték közötti különbségként számoltuk ki. A normális és kóros kézizomfeszítés vizsgálat meghatározásához az Ewing által a cukorbetegség számára definiált értékeket használtuk, azzal a kis módosítással, hogy e vizsgálatához a 11-15 Hgmm közötti diasztolés vérnyomásváltozás is kórosnak minősült, akárcsak a 16 Hgmm feletti változás. [77] A paraszimpatikus neuropátia diagnózisának felállításához szükséges szívfrekvencia-változáson alapuló teszteknel a beteg életkorának megfelelő referenciaértékeket használtuk. [78] A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia diagnózisát ≥ 2 kóros vizsgálati érték alapján állítottuk fel, kivéve a hangrip teszt eredményeit, a frissített ajánlásoknak megfelelően. [75] A CAN vizsgálat legérzékenyebb módszerének a mély be- és kilégzést követő a szívfrekvencia változását tartják. Egyes vélemények szerint ez a vizsgálat önmagában is alkalmas az autonóm

neuropátia kimutatására, de a többi vizsgálat párhuzamosan végezve nagyobb segítséget nyújt az állapot súlyosságának meghatározásában. A teszt további előnye, hogy könnyen elvégezhető a háziorvosi rendelőben, és az eredmények könnyen kiértékelhetők. [29].

Minden betegnél 24 órás folyamatos vérnyomásmérést (ABPM) végeztünk EKG-felvétellel. Az ABPM és a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatát egy Meditech Cardiotens 1.34 készülékkel végeztük. [79] A kardiovaszkuláris autonóm neuropátia diagnosztizálását a HRV segítségével a standardizált vizsgálati körülmények segítik, csökkentve a zavaró tényezőket. A klinikai elemzés során lehetőség nyílik a paraméterek 2D-s vagy 3D-s grafikus vetületeinek vizsgálatára is. [41] Az ABPM-vizsgálat során a betegek szokásos életritmusukat folytatták, és arra kértük őket, hogy kerüljék az erőteljes aktivitásokat, és jegyezzék fel a napi tevékenységüket, valamint az ébredés és az elalvás idejét. A vérnyomásmérő mandzsettát a nem domináns karra helyeztük. Az ABPM céljaira két különböző időszakot határoztunk meg. A nappali időszakot a 06:00-tól 22:00-ig tartó időszakként definiáltuk, vérnyomás mérésre 20 percenként került sor. Az éjszakai időszakot a 22:00 és 06:00 közötti időszakként határoztuk meg, és a vérnyomást 30 percenként mértük.

A szimpatovagális egyensúly alapos értékeléséhez (ami fontos a CAN objektív diagnózisához) hasznosak a rövid idejű EKG-görbék. [41] Ez idő alatt a gép rövid, 20 másodperces és 5 perces EKG-görbéket rögzített, így összesen körülbelül 6 órányi EKG-adat állt rendelkezésre a szívfrekvencia-variabilitás értékeléséhez minden betegnél. A szívverések közül csak a normális és normális közötti ütések elemztük, a zajt és a műtermékeket kiszűrtük, és minden grafikont vizuálisan ellenőriztünk. Az ABPM paraméterek definíciói és standard értékei összhangban álltak az Európai Kardiológiai Társaság és az Európai Hipertónia Társaság (ESC-ESH) ajánlásaival. [80] A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartománybeli paramétereit a normális-normális intervallumok gyors Fourier-transzformációval végzett spektrális elemzésével számítottuk ki; az alacsony (LF: 0,04-0,15 Hz), magas (HF: 0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponenseket, az LF/HF arányt és a teljes teljesítmény TP-t (TP: 0,0-0,4 Hz) értékeltük.

3.2. Alkalmazott statisztikai módszerek

Vizsgálatunkban az adatok feldolgozásához az SPSS szoftvert használtuk. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A Kolmogorov-Smirnov-féle normalitásvizsgálatot minden változó esetében elvégeztük. A normális eloszlású változókat átlag \pm SD, míg a nem normális eloszlású adatokat medián/geometriai átlag és adott esetben interkvartilis tartományként fejeztük ki. A kategorikus adatokat n-ben (%) adtuk meg.

A tartós kézizom feszítés vizsgálat rendellenességgel rendelkező és nem rendelkező csoportok összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet vagy páros t-próbát végeztünk a folytonos változók esetében, a kategorikus adatok esetében pedig a változók normális eloszlásán alapuló χ^2 -tesztet.

A handgrip teszt eredményei és az ambuláns vérnyomásmérési paraméterek (ABPM) értékei közötti kapcsolatokat Spearman-féle rangkorreláció (ρ) segítségével elemeztük, mivel sem a diasztolés vérnyomás emelkedését a handgrip teszt során, sem az ABPM paramétereket nem jellemezte stabil normális eloszlás.

Parciális korrelációt használtunk a szignifikáns korrelációk azonosítására, miután kiigazítottuk a következő értékeket a zavaró változókkal.

4. Eredmények

Jelen vizsgálatban 163 beteg került bevonásra, 20 fő 1-es típusú cukorbeteg (13,2%) és 143 fő 2-es típusú cukorbeteg (87,7%) volt. A betegek több mint 90%-ánál (148 betegnél) ismert volt a társuló magas vérnyomás is. A magas vérnyomás a szív- és érrendszeri betegségek egyik fő kockázati tényezője, különösen cukorbetegség esetén. 23 beteg esetében a korábbi kórtörténet nem tartalmazott magas vérnyomást és a diagnózist az ABPM-vizsgálat során állítottuk fel, míg 125 beteg esetében a magas vérnyomás korábban ismert volt, és ezek a betegek vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedtek. Ennek alapján 38 betegből 23-nál (60,5%) igazolódott, hogy az ismert cukorbetegség mellett korábban nem diagnosztizált magas vérnyomás is fennállt. A maskolt magasvérnyomás betegség a szubklinikai kardiovaszkuláris betegségek ismert kockázati tényezője, és a normotenziósokhoz képest több mint kétszeresére növeli a stroke és a szívinfarktus kockázatát. [81]

A betegek 42,3%-ánál igazolódott CAN. Vizsgálatainkban a mélylégzési teszt, a Valsalva hányados, a 30/15 hányados, a handgrip teszt és az ortosztatikus hipotónia rendellenes értékei 63,8%-ban, 31,9%-ban, 11%-ban, 41,1%-ban és 14,7%-ban voltak jelen.

A normális és rendellenes handgrip vizsgálattal rendelkező csoportok leírása érdekében a két csoportot a demográfiai és klinikai adatok, valamint a kardiovaszkuláris autonóm és ABPM paraméterek alapján hasonlítottuk össze. A handgrip vizsgálat normális eredményét mutató betegeknél szignifikánsan magasabb volt a 24 órás átlagos szisztolés (134 vs. 128 Hgmm, $p = 0,004$), magasabb a nappali (130 vs. 137 Hgmm, $p = 0,004$) és az éjszakai (120 vs. 129 Hgmm, $p = 0,010$) szisztolés vérnyomás és a 24 órás átlagos diasztolés (74 vs. 70 Hgmm, $p = 0,030$) vérnyomás a kóros handgrip vizsgálati eredményt mutató betegekkal összehasonlítva.

Azt is láttuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a handgrip vizsgálat normális volt, magasabb volt a szisztolés (46,2 vs. 32,4, $p = 0,009$) és diasztolés (18,8 vs. 12,5, $p = 0,039$) vérnyomás-terhelés, és magasabb volt a szisztolés (224,1 vs. 122,5, $p = 0,004$) és diasztolés (47,2 vs. 27,8, $p = 0,082$) hiperbárikus terhelés, mint azoknál a betegeknél, akiknél a handgrip teszt kóros volt. Bár a normális handgrip tesztet végző betegpopulációban tendencia mutatkozott a szisztolés és diasztolés diurnális indexek csökkenő értékei felé, a kóros handgrip tesztet végző betegcsoporttal összehasonlítva a

különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia küszöbét (6,1 vs. 6,4, $p = 0,857$ és 10,6 vs. 11,4, $p = 0,661$). Hozzá kell tenni, hogy a két handgrip vizsgálati csoport nem mutatott különbséget az életkor, a BMI, a cukorbetegség időtartama, a HbA1c, a CAN jelenléte és az egyéb kardiovaszkuláris reflexek vizsgálati eredményeinek tekintetében. Továbbá a szívfrekvencia-variabilitási paraméterek közül csak a teljes teljesítmény (TP) (1717,2 vs. 1264,7 $p = 0,047$) volt szignifikánsan alacsonyabb a normál handgrip vizsgálati populációban (azaz azokban a betegekben, akiknek a handgrip vizsgálatra adott diasztolés vérnyomásválasza nagyobb volt), mint a kóros handgrip vizsgálati populációban. (4. táblázat.)

4. táblázat. A változók összehasonlítása a cukorbetegek között a kézizom feszítés rendellenességével és anélkül (egyváltozós elemzés).

Változók	Kóros handgrip	Normál handgrip	p
	vizsgálat (n=67)	vizsgálat (n=96)	
Életkor (év)	61.1±11.9	60.4±14.3	0.933*
BMI (kg/m ²)	30.8 (28;35)	29.7 (26;33)	0.213
Cukorbetegség időtartama (év)	11.2 ±9.2	12.3±11.1	0.755*
HbA1c (%)	7.8 ±1.3	7.3±1.4	0.159*
HbA1c (mmol/mol)	62±12	56±13	0.161*
A CAN megerősített diagnózisa	23 (34.3%)	44 (45.9%)	0.167 #
Mély légzés (l/min)	8.2 (5; 11)	8.1 (6; 12)	0.883
Valsalva hányados	1.26 (1.16; 1.29)	1.23 (1.14; 1.30)	0.689
30/15 hányados	1.12 (1.07; 1.18)	1.14 (1.07; 1.23)	0.508
Ortosztatikus hipotónia (Hgmm)	8 (0; 14)	9 (0; 14)	0.281
24 órás átlagos szisztolés vérnyomás (Hgmm)	128 (120; 137)	134 (126; 143)	0.004
24 órás átlagos diasztolés vérnyomás (Hgmm)	70 (64; 78)	74 (66; 82)	0.030
Nappali átlagos szisztolés vérnyomás	130 (124; 139)	137 (127; 147)	0.004
Nappali átlagos diasztolés vérnyomás	71 (66; 79)	76 (68; 86)	0.61
Éjszakai átlagos szisztolés vérnyomás	120 (112; 130)	129 (117; 138)	0.010
Éjszakai átlagos diasztolés vérnyomás	64 (57; 70)	67 (60; 73)	0.125
Szisztolés vérnyomás terhelés (%)	32.4 (12.3; 49.9)	46.2 (15.4; 72.4)	0.009
Diasztolés vérnyomás terhelés (%)	12.5 (0; 18.7)	18.8 (1.9; 31.1)	0.039
Szisztolés hiperbárikus hatás	122.5 (23.4; 165)	224.1 (58.8; 346.3)	0.004

(Hgmm)			
Diasztolés hiperbárikus hatás (Hgmm)	27.8 (0; 48)	47.2 (2.4; 77.4)	0.082
Szisztolés diurnális index (%)	6.4 (2; 12.4)	6.1 (0.1; 12)	0.857
Diasztolés diurnális index (%)	11.4 (4.7; 17.4)	10.6 (3.5; 18)	0.661
A HRV magas frekvenciájú komponense (HF)	202.5 (82;434)	136 (78; 240)	0.083
A HRV alacsony frekvenciájú komponense (LF)	361.3 (199; 646)	280 (147; 540)	0.279
LF/HF	1.717 (0.9; 2.7)	2.06 (1.3; 3.5)	0.095
Teljes teljesítmény (TP)	1717.2 (1022; 2773)	1264.7 (724; 2445)	0.047

Az adatokat átlag \pm SD vagy geometriai átlag/középérték és interkvartilis tartományként adjuk meg. A csoportok közötti összehasonlításokat adott esetben Mann-Whitney U-próbával vagy kétmintás t-próbával (*) végeztük. # χ^2 - kategorikus változók esetében a jelzetteknek megfelelően használtuk. A kategorikus adatokat n (%) formában közöljük. Rövidítések: BMI: testtömegindex; HbA1c: hemoglobin A1c; CAN: kardiovaszkuláris autonóm neuropátia; HRV: szívfrekvencia-variabilitás.

Az ABPM és a szívfrekvencia-variabilitás paramétereit, valamint a handgrip teszt során mért diasztolés vérnyomás-emelkedés (Hgmm) közötti összefüggéseket is vizsgáltuk. A diasztolés vérnyomás változása a handgrip teszt során szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás átlagos szisztolés ($\rho = 0,245$, $p = 0,026$), nappali ($\rho = 0,230$, $p = 0,005$) és éjszakai ($\rho = 0,230$, $p = 0,006$) átlagos szisztolés vérnyomás és diasztolés ($\rho = 0,176$, $p = 0,034$) vérnyomásértékekkel, 24 órás szisztolés vérnyomássterheléssel ($\rho = 0,252$, $p = 0,003$) és szisztolés ($\rho = 0,236$, $p = 0,005$) és diasztolés ($\rho = 0,165$, $p = 0,047$) hiperbárikus hatásokkal. A szívfrekvencia-variabilitás paramétereit figyelembe véve a magas frekvenciájú komponens ($r = -0,161$, $p = 0,047$) és a teljes teljesítmény ($r = -0,190$, $p = 0,020$) mint a paraszimpatikus funkció jellemzői gyenge, de szignifikáns negatív korrelációt mutattak a diasztolés vérnyomásváltozással a handgrip teszt során.

5. táblázat.

5. táblázat. A 24 órás ambuláns vérnyomás (ABPM) és a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) paraméterei és a diasztolés vérnyomás emelkedése közötti korrelációk a tartós kézizomfeszítésre (handgrip teszt) adott válaszként.

ABPM/HRV paraméterek	rho	p
24 órás átlagos szisztolés vérnyomás	r=0.245	0.003
24 órás átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.176	0.035
Nappali átlagos szisztolés vérnyomás	r=0.230	0.005
Nappali átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.141	0.087
Éjszakai átlagos szisztolés vérnyomás	r=0.230	0.006
Éjszakai átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.145	0.064
Szisztolés vérnyomás terhelés	r=0.252	0.003
Diasztolés vérnyomás terhelés	r=0,156	0.061
Szisztolés hiperbárikus terhelés	r=0.236	0.005
Diasztolés hiperbárikus hatás	r=0.165	0.046
Szisztolés diurnális index	r=0.017	0.839
Diasztolés diurnális index	r=0.046	0.572
A HRV magas frekvenciájú komponense (HF)	r=-0.161	0.047
A HRV alacsony frekvenciájú komponense (LF)	r=-0.121	0.139
LF/HF	r=0.107	0.193
Teljes teljesítmény (TP)	r=-0.190	0.020

A legtöbb ABPM és néhány szívfrekvencia-variabilitás paraméter is szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral, a BMI-vel és a handgrip teszt kezdetén mért diasztolés vérnyomással, ezért többszörös korrelációs elemzéseket végeztünk, hogy figyelembe vegyük ezeket a befolyásoló változókat. Részleges összefüggést mértünk a handgrip teszt során a diasztolés válasz és az ABPM paraméterek között, ahogy a magas frekvencia komponenssel és a teljes teljesítménnyel való korrelációk az életkor, a BMI és a kiindulási diasztolés vérnyomás értékkel való korrekció után is szignifikánsak maradtak. 6. táblázat

6. táblázat. Részleges korrelációk a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) és a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) paraméterei és a diasztolés vérnyomásválasz között a handgrip teszt során az életkor, a BMI és a kezdeti diasztolés vérnyomásértékek mint befolyásoló tényezők figyelembevételét követően (a 4. táblázatban szereplő változókon végzett többszörös korrelációs elemzés $p < 0,1$ szinten szignifikáns).

ABPM/HRV paraméterek	r	p
24 órás átlagos szisztolés vérnyomás	r=0.334	<0.0001
24 órás átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.280	0.002
Nappali átlagos szisztolés vérnyomás	r=0,295	<0.0001
Nappali átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.301	<0.0001
Éjszakai átlagos szisztolés vérnyomás	r=0,296	<0.0001
Éjszakai átlagos diasztolés vérnyomás	r=0.270	0.001
Szisztolés vérnyomás terhelés	r=0.267	0.003
Diasztolés vérnyomás terhelés	r=0,197	0.03
Szisztolés hiperbárikus hatás	r=0.306	0.001
Diasztolés hiperbárikus hatás	r=0.210	0.021
A HRV nagyfrekvenciás komponense (HF)	r=-0.199	0.029
Teljes teljesítmény (TP)	r=-0.210	0.021

5. Megbeszélés

A Ewing-féle standard tesztek negyven éve a CAN diagnózisának és nyomon követésének sarokkövei, klinikai és prognosztikai jelentőségük mind a mai napig nem csökkentek. Korábbi vizsgálataink azonban azt mutatták, hogy a handgrip teszt alkalmazása elavult és nem alkalmas a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia értékelésére vagy nyomon követésére. [46] Ebben a tanulmányban az ABPM és a szívfrekvencia-variabilitási tesztek segítségével vizsgáltuk a handgrip teszt és a CAN közötti összefüggést.

5.1. A magas vérnyomás és a kóros handgrip teszt eredmény közötti összefüggés

Vizsgálatunk rámutatott, hogy a magasabb vérnyomású (ABPM-értékek alapján) cukorbetegnek diasztolés vérnyomására adott válasza az izometrikus handgrip teszt során nagyobb volt.

Megfigyeltük továbbá, hogy a handgrip vizsgálati értékek korrelációja a magasabb ABPM-paraméterekkel és a paraszimpatikus autonóm funkció csökkent HRV-méréseivel arra utal, hogy a handgrip teszt eredményei nagyobb valószínűséggel a hipertóniával összefüggő szimpatikus túlműködés markerei. Vizsgálatunk tehát megerősíti a kóros handgrip vizsgálat és a magas vérnyomás közötti fordított összefüggést cukorbetegknél.

5.2. A handgrip teszt és a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia összefüggése

Az abnormális handgrip teszt eredményei nem mutattak korrelációt a mélylégzéses teszttel, a Valsalva-hányadossal, a 30/15 hányadossal és az ortosztatikus hipotóniával, és ez alapján megállapítható, hogy az abnormális handgrip teszt nem mutat összefüggést a CAN jelenlétével. Mindezek alapján további bizonyítékot szolgáltatunk korábbi vizsgálataink következtetésének alátámasztására és megerősítésére, miszerint az izometriás erő kifejtés (handgrip teszt) alatti diasztolés vérnyomás-emelkedés nem korrelál a CAN diagnosztizálására használt egyéb tesztekkel, és ezért nem alkalmas a CAN értékelésére.

Ugyanakkor ismét sikerült kimutatni a magas vérnyomás és a kóros handgrip teszt eredmények közötti fordított korrelációt, ami a teszteredményt befolyásoló egyik fő tényező. [46] Pontosabban a magasabb vérnyomású betegek, azaz az ABPM-vizsgálat során mért magasabb vérnyomásparaméterek (hipertóniás populáció) esetében kisebb valószínűséggel fordul elő kóros handgrip teszt eredmény, azaz magasabb diasztolés vérnyomásválasz a tartós handgrip teszt során. Ezzel szemben az alacsonyabb kiindulási vérnyomásértékekkel rendelkező normotenzív betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő kóros handgrip teszt eredmény, azaz alacsonyabb diasztolés vérnyomásválasz. Ugyanakkor tudjuk, hogy az ABPM-vizsgálat biztonságos módja a magas vérnyomás szűrésének. Valójában ma már a maszkolt hipertónia első vonalbeli szűrővizsgálataként ajánlják, [82] amely egyes tanulmányok szerint 8-20%-os arányban lehet jelen populációs szinten. [83] Vizsgálatunk azt is megmutatja, hogy a bevont cukorbetegek 60%-ánál, de nem hipertóniás betegeknél az ABPM-vizsgálat magas vérnyomást igazolt, ami különösen fontossá teszi a cukorbeteg rendszeres szűrését a kardiovaszkuláris kockázati tényezők tekintetében. Ugyanakkor egyre több bizonyíték utal arra, hogy a maszkolt hipertóniás betegeknél a tartós izometriás kézizom-megterhelés hatására mind a szisztolés, mind a diasztolés értékekben szignifikánsan nagyobb vérnyomás-emelkedés következik be. [84] Egy másik érdekes eredmény az volt, hogy a maszkolt hipertóniás betegeknél a normálisnál magasabb vérnyomásválaszok az izotermikus kézfogásvizsgálat első perceiben voltak megfigyelhetők, és a teljes perifériás ellenállás növekedése hasonló volt a hipertóniás betegeknél megfigyelthez.

5.3. Összefüggés a handgrip teszt és a szívfrekvencia-variabilitás között

Adataink azt mutatták, hogy a diasztolés vérnyomásváltozás jelentős mértékben negatívan korrelált a HRV-analízis HF- és TP-komponenseivel. A HF és a teljes variabilitás (TP) ingadozásai a paraszimpatikus aktivitásnak tudhatók be. Ezek az adatok megerősítik azokat a tanulmányokat, amelyek szerint a paraszimpatikus neuropátiából és szimpatikus túlsúlyból eredő autonóm egyensúlyhiány fontos szerepet játszhat a cukorbetegség magas vérnyomásának kialakulásában. (38) Ennek fényében a diasztolés hiperreaktivitás az izometrikus kézizom feszítés során a paraszimpatikus funkció elvesztésének és a szimpatikus aktivitás túlműködésnek a jele lehet. A handgrip teszt és az LF és LF/HF arányok közötti korreláció hiánya azzal magyarázható, hogy vizsgálatainkat 24 órás EKG-görbefelvételek mellett végeztük, és a HRV értékelésére használtuk. A HRV spektrális elemzése csak akkor végezhető el pontosan, ha az elemzés során a légzést is figyelembe vesszük.

A nem diabéteszes hipertóniás csoportban a fizikai munka közben fellépő vazokonstriktiót találtuk a fokozott szimpatikus aktivitás és a kórosan hiányzó helyi vazodilatáció okaként az izomban. [86] Egyes elméletek szerint a mikrovaszkuláris diszfunkció és a paraszimpatikus idegrendszer rendellenes működése okozza a cukorbetegség magas vérnyomását. [87] Nagy epidemiológiai tanulmányok arra utalnak, hogy az autonóm diszfunkció a magas vérnyomás és a cukorbetegség előrejelzője lehet. [87, 88] Ennek alapján akár azt is feltételezhetnénk, hogy a handgrip vizsgálat során a diasztolés vérnyomás emelkedésének érzékenysége a paraszimpatikus diszfunkció korai előrejelzőjével állhat összefüggésben. Az izometriás kézizom feszítés során a hipertóniás állapotokban fokozott vérnyomásválaszt mutató adatok szintén megerősítik a handgrip vizsgálat prediktív szerepét hipertóniás betegeknél. Koletos és munkatársai azt javasolták, hogy a handgrip vizsgálat nem cukorbetegéknél is alkalmazható a maskolt szisztolés vagy diasztolés hipertóniás betegek korai szűrésére. [84, 89]. Hasonlóképpen, mi is találtunk összefüggést a handgrip vizsgálat és az ABPM paraméterei között magas vérnyomás esetén, azonban a mi betegeink mind cukorbetegek voltak, és legtöbbször kardiovaszkuláris autonóm neuropátiát is diagnosztizáltak, ami befolyásolhatja ezeket az eredményeket.

Egyszerűsége, gyorsasága, biztonságos alkalmazása és alacsony költsége miatt a handgrip vizsgálat alkalmazható a hipertóniás betegek szűrésére és a kardiovaszkuláris kockázat felmérésére. Egy korábbi, nem cukorbeteg körében végzett vizsgálatban az izometrikus handgrip teszt során az egyperces vérnyomásválasz összefüggött a célszerv károsodással, amelyet a szív bal kamrai hipertrófia jellemzett. [84] Saját vizsgálataink is összefüggést mutattak ki bizonyos handgrip teszt értékek és a bal kamrai hipertrófia között. [90] Ennek alapján az izometrikus handgrip teszt során észlelt diasztolés vérnyomás-változások alkalmasak lehetnek a cukorbeteg és nem cukorbeteg közötti maszkolt magas vérnyomással rendelkező betegek szűrésére, és alkalmasak lehetnek a célszerv károsodás és a kardiovaszkuláris események szempontjából magas kockázatú betegcsoportok szűrésére. További célzott vizsgálatokra van azonban szükség a feltételezések ellenőrzésére, és vizsgálatunk nem ennek a felmérésére irányult. Egy másik hipotézis szerint a diasztolés vérnyomás emelkedése a handgrip teszt során a hipertónia által kiváltott hiperaktivitás és a cukorbetegség által kiváltott paraszimpatikus neuropátia ellentétes reakciója miatt következik be. Abból kiindulva, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia paraméterei kevés, míg a handgrip teszt eredményei szignifikáns korrelációt mutattak a magas vérnyomás, az ABPM paraméterek és a bal kamrai hipertrófia egyes értékeinek jelenlétével [90], úgy tűnik, hogy a magas vérnyomás jelenléte a legjelentősebb tényező a handgrip teszt eredményei szempontjából.

Tanulmányunknak vannak erősségei és gyengései. Az erősségek közé tartozik az ABPM-mel vizsgált betegek nagy száma és a lehetséges zavaró tényezők, például az életkor, a BMI vagy a kiindulási vérnyomás érték korrigálása.

Tanulmányunknak egyik korlátja, hogy mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegeket bevontunk. Azonban sem a szakirodalom, sem korábbi vizsgálataink nem mutattak ki különbséget a neuropátia patogenezisében az 1-es és 2-es típusú cukorbetegéknél. További korlátot jelenthet a normotenzív és a hipertóniás cukorbetegek vegyes vizsgálati populációja, de az a tény, hogy a vizsgálat a normotenzív cukorbeteg és hipertóniás betegek széles spektrumát vizsgálta, valamint olyan betegcsoportokat, akiknek a hipertóniáját csak ABPM-vizsgálattal lehetett diagnosztizálni, rávilágít a maszkolt hipertónia és annak szűrésének fontosságára. Ha vizsgálatunkat csak hipertóniás cukorbeteg körében végeztük volna, a handgrip teszt és az ABPM-

pontszámok közötti összefüggés még erőteljesebb lehetett volna. Vizsgálatunk keresztmetszeti felépítése miatt nem lehetett ok-okozati összefüggést vagy következtetést levonni a handgrip teszt eredményei és a magas vérnyomás között.

5.4. A cukorbeteg és nem cukorbeteg csoportok összehasonlítása

A normális handgrip vizsgálati eredményekkel és rövid ideig tartó izometriás kézízzom feszítéssel végzett (szupra-) fiziológiás vérnyomás-emelkedéssel rendelkező betegek 24 órás átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomásértékei, szisztolés és diasztolés vérnyomásterhelése és hiperbárikus hatásai szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kóros handgrip vizsgálati eredményekkel rendelkező betegeké. A csoportok között nagyjából hasonló különbséget észleltünk a nappali és éjszakai átlagos vérnyomásértékek tekintetében is. Az éjszakai vérnyomással való összefüggés különösen fontos klinikai szempontból, mivel az erősebb prognosztikai markere a kardiovaszkuláris eseményeknek és a halálozásnak, mint a nappali vérnyomás. [85]

A diasztolés vérnyomás emelkedése és az ABPM-vizsgálat közötti mélyebb információk megértése érdekében korrelációs analízist végeztünk. A diasztolés vérnyomás emelkedése a handgrip teszt során szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás nappali és éjszakai szisztolés vérnyomással, a 24 órás diasztolés vérnyomással, a szisztolés vérnyomás-terheléssel és a szisztolés és diasztolés hiperbárikus terheléssel, és ezek az összefüggések az életkor, a BMI és a kiindulási diasztolés vérnyomás érték korrigálása után is szignifikánsak maradtak. A diasztolés vérnyomás emelkedésének a nappali és az éjszakai diasztolés vérnyomással való összefüggése a korrigálás után szignifikánssá vált. Mindezek alapján adataink egyértelmű bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy cukorbetegéknél független és számszerűsíthető összefüggés van az izometrikus handgrip teszt és az ABPM-értékek között. Nem volt szignifikáns a korreláció a diurnális indexekkel, de az indexek csökkenő tendenciáját figyeltük meg a normális handgrip vizsgálatot rendelkező betegek csoportjában, bár ez a mintázat valószínűleg a minta méretével függhetett össze. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy a diurnális indexek a hipertónia egy másfajta aspektusát képviselik, mint a vérnyomás középértéke, a vérnyomás-terhelés vagy a hiperbárikus index, azon az alapon, hogy a diurnális indexek a beteg dipping tulajdonságait jellemzik.

6. Következtetések

1. Összefüggés igazolódott a kóros hangrip teszt és a magas vérnyomás között, ugyanakkor ez inverz összefüggés, továbbá kijelenthető, hogy a napi gyakorlatban is használt handgrip vizsgálat nem független a betegek magas vérnyomásától.

2. A diasztolés vérnyomás változása a hangrip teszt során szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás átlagos szisztolés és éjszakai átlagos szisztolés vérnyomás és diasztolés vérnyomásértékekkel, a 24 órás szisztolés vérnyomás terheléssel és a diasztolés hiperbárikus hatásokkal. A szívfrekvencia-variabilitás paramétereit tekintve a magas frekvenciájú komponens ($r = -0,161$, $p = 0,047$) és a teljes teljesítmény ($r = -0,190$, $p = 0,020$) mint a paraszimpatikus funkció jellemzői gyenge, de szignifikáns negatív korrelációt mutattak a diasztolés vérnyomás változásával a handgrip teszt során. A legtöbb ABPM és néhány szívfrekvencia-variabilitási paraméter szintén szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral, a BMI-vel és a handgrip teszt kezdetén mért diasztolés vérnyomással. Többszörös korrelációs elemzéseket végeztünk, hogy figyelembe vegyük ezeket a zavaró változókat. Részleges korrelációt mértünk a handgrip teszt során a diasztolés válasz és az ABPM paraméterek között, valamint a magas frekvenciával és a teljes teljesítménnyel való korrelációk az életkor, a BMI és a kiindulási diasztolés vérnyomás kontrollálása után is szignifikánsak maradtak.

3. A betegek 42,3%-ánál igazolódott kardiovaszkuláris autonóm neuropátia. A mélylélegzési teszt, a Valsalva-hányados, a 30/15-ös hányados a kézizomfeszítési teszt és az ortosztatikus hipotenzio rendellenes értékei 63,8%-ban, 31,9%-ban, 11%-ban, 41,1%-ban és 14,7%-ban voltak jelen.

A kóros handgrip teszt eredmények nem mutattak összefüggést a mélylélegzéses teszttel, a Valsalva-hányados, a 30/15-ös hányados, és az ortosztatikus hipotenzióval. Ennek alapján megállapítható, hogy a kóros handgrip teszt nem mutat összefüggést a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia jelenlétével.

4. Jelen vizsgálatban összesen 163 beteg vett részt: 20 fő (13,2%) 1-es típusú és 143 fő (87,7%) 2-es típusú cukorbetegségben szenvedett; a cukorbetegek közül 148 fő (több

mint 90%) egyidejűleg magas vérnyomásban is szenvedett. A 125 magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg esetében a magas vérnyomás diagnózisa jól ismert volt a kórtörténetből, és ezek a betegek vérnyomáscsökkentő gyógyszert is szedtek. 23 olyan cukorbetegünk volt, akiknél a magas vérnyomás diagnózisát ambuláns vérnyomásmérés során állapítottuk meg. Így a 38 cukorbetegből 23 betegnél (60,5%), akiknek a kórelőzményében a kiindulási időpontban nem szerepelt hipertónia, az ABPM-vizsgálatok során derült ki a magas vérnyomás, ez alapján érdemes a cukorbetegeket rutinszerűen szűrni magasvérnyomás betegségeire is.

7. Összefoglalás

Összefoglalva, vizsgálatunk inverz kapcsolatot mutatott ki a kóros handgrip teszt eredménye és az ABPM paraméterek között. A tanulmány rávilágít a cukorbetegség és a magas vérnyomás közötti fontos kapcsolatra, valamint a maszkolt hipertónia magas prevalenciájára ebben az amúgy is veszélyeztetett populációban. Ennek alapján a nem hipertóniás cukorbetegeket valószínűleg rendszeresen szűrni kell a maszkolt hipertónia szempontjából ABPM-vizsgálattal, és a hipertónia időben történő felismerése és megfelelő kezelése várhatóan a mortalitás szempontjából is előnyös lesz. Továbbá, az irodalommal összhangban, az izometrikus kézizomfeszítésen alapuló handgrip teszt már nem a legkorszerűbb vizsgálat a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia vizsgálatára, és alkalmazása ebben az összefüggésben elhanyagolható lehet olyan mindennapi helyzetekben, amikor más Ewing által standardizált vizsgálati módszer is rendelkezésre áll, de a jövőben más helyzetekben szerepe lehet a handgrip tesztnek. A vizsgálatból az a következtetés is levonható, hogy a normotenzívnek vélt vagy korábban nem vagy nem megfelelő módon szűrt betegeknél magas lehet a maszkolt hipertónia aránya, ezért érdemes minden cukorbetegnél vérnyomás szűrést végezni pillanatnyi diagnózissal és rendszeres ABPM-vizsgálattal. Mind a cukorbetegség, mind a magas vérnyomás önmagában is kockázati tényezője a kardiovaszkuláris eseményeknek, de a két állapot egyidejű fennállása rontja a helyzetet, és további figyelmet és intézkedést igényel a kezelőorvos részéről.

8. Summary

In conclusion, our study revealed an inverse relationship between the abnormal handgrip test results and the ABPM parameters. The study highlights an important association between diabetes and hypertension, as well as the high prevalence of masked hypertension in this already vulnerable population. On this basis, non-hypertensive diabetic patients should probably be screened regularly for masked hypertension by ABPM testing, and early detection and appropriate treatment of hypertension is expected to be beneficial in terms of mortality. Furthermore, in line with the literature, the handgrip test based on isometric hand muscle tension is no longer the state-of-the-art test for cardiovascular autonomic neuropathy and its use in this context may be negligible in everyday situations where other Ewing standardised testing methods are available, but there may be a role for the handgrip test in other situations in the future. It can also be concluded from this study that diabetic patients who are thought to be normotensive or who have not been previously screened or were inadequately screened may have a high rate of masked hypertension, and therefore it is worthwhile to screen all diabetic patients for blood pressure by means of a momentary diagnosis and regular ABPM testing. Both diabetes and hypertension are in themselves risk factors for cardiovascular events, but the coexistence of both conditions worsens the situation and requires additional attention and action by the treating physician.

9. Irodalomjegyzék

1. Spallone V. (2019) Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*, 43: 3–30.
2. Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. (2000) Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*, 54: 1246–1252.
3. Sheldon R, Eloy B AT. (2017) 乳鼠心肌提取 HHS Public Access *Physiol Behav*, 176: 139–148.
4. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen XUE, Pyzik R, Yong A, Striker GE. (2010) AGE's in Foods and practical ways to reduce them. *J Am Diet Assoc*, 110: 911–16.
5. Grimm S, Ernst L, Grötzinger N, Höhn A, Breusing N, Reinheckel T, Grune T. (2010) Cathepsin D is one of the major enzymes involved in intracellular degradation of AGE-modified proteins. *Free Radic Res*, 44: 1013–1026.
6. Winkler G, Kempler P. (2010) A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere. *Orv Hetil*, 151: 971–981.
7. Yan SD, Chen X, Schmidt AM, Brett J, Godman G, Zou YS, Scott CW, Caputo C, Frappier T, Smith MA, Perry G, Yen SH, Stern D. (1994) Glycated tau protein in Alzheimer disease: A mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 91: 7787–7791.
8. Kennedy WR, Xavier N, Goetz FC, Sutherland DER, Najarian JS. (1990) Effects of Pancreatic Transplantation on Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*, 322: 1031–1037.
9. Kuehl M, Stevens MJ. (2012) Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 8: 405–416.
10. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. (2017) Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 40: 136–154.
11. Kurata C. (2002) Uremic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Handb Auton Nerv Syst Heal Dis*, 14: 397–417.

12. Pop-Busui R. (2010) Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*, 33: 434–441.
13. Khatoon N, Santhosh KB, Hannan HMA. (2010) Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Int J Pharma Bio Sci*, 1: 17–39.
14. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. (2018) Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*, 9: 1–24.
15. Hammill SC, Khandheria BK. (1990) Silent Myocardial Ischemia. *Mayo Clin Proc*, 65: 374–383.
16. Salomon P. (1994) Silent myocardial ischemia. *Pol Arch Med Wewn*, 91: 467–472.
17. Feuvre CL, Jacqueminet S, Barthelemy O. (2011) Myocardial ischemia: a silent epidemic in Type 2 diabetes patients. *Future Cardiology*, 7(2): 183–190.
18. Valensi P, Meune C. (2019) Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*, 44: 210–217.
19. Pop-Busui R. (2012) What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*, 5: 463–478.
20. Halabi A, Nolan M, Potter E, Wright L, Asham A, Marwick TH. (2021) Role of microvascular dysfunction in left ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 35: 107907.
21. Todo S, Tanaka H, Yamauchi Y, Yokota S, Mochizuki Y, Shiraki H, Yamashita K, Shono A, Suzuki M, Sumimoto K, Tanaka Y, Hirota Y, Ogawa W, Hirata K. (2021) Association of left ventricular longitudinal myocardial function with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 20: 1–7.
22. Debono M, Cachia E. (2007) The impact of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in diabetes: Is it associated with left ventricular dysfunction? *Auton Neurosci Basic Clin*, 132: 1–7.
23. Lehrke M, Marx N. (2017) Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol*, 120: S37–S47.
24. Huggins GS, Berkowitz RI, Blackburn G, Evans M, Foreyt JP, Glasser S, Frank

- L, Gregg EW, Hanson RL, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitzman DW, William C. (2015) *Diabetes*, 44: 1–26.
25. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I. (2010) Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*, 120: 1506–1514.
 26. Ertunc ME, Hotamisligil GS. (2016) Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: Indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res*, 57: 2099–2114.
 27. Glass CK, Olefsky JM. (2012) Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*, 15: 635–645.
 28. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. (2014) Metabolic impairment in heart failure: The myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol*, 64: 1388–1400.
 29. Jermendy Gy, Kempler P, Keresztes K, Kollai M, Tislér A. Cardiovascularis autinom neuropathia klinikai képe, diagnosztikája. In: Kempler P, Várkonyi T. (szerk) *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, Budapest, 2012: 69–130.
 30. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D. (1988) Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: A possible role in sudden cardiac death? *Heart*, 59: 379–383.
 31. Ukpabi OJ, Onwubere BJC. (2017) QTc prolongation in Black diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Afr Health Sci*, 17: 1092–1100.
 32. Frier BM. (2014) Hypoglycaemia in diabetes mellitus: Epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*, 10: 711–722.
 33. Vasheghani M, Sarvghadi F, Beyranvand MR, Emami H. (2020) The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*, 12: 1–8.
 34. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. (1999) The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. *The EURODIAB*

- IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*, 42: 68–75.
35. Cryer MJ, Horani T, Dipette DJ. (2016) Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens*, 18: 95–100.
 36. Strain WD, Paldánus PM. (2018) Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*, 17. 1–10.
 37. Landsberg L, Molitch M. (2004) Diabetes and hypertension: Pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Hypertens*, 26: 621–628.
 38. Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Barroso WS, Barbosa E, Villar R, Cobos L, Hernández HR, Lopez J, Octavio JA, Parra CJZ, Ramírez AJ, Parati G. (2020) Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper—accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. *J Clin Hypertens*, 22: 527–543.
 39. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. (1980) Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med*, 92: 308–311.
 40. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D. (1984) Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*, 7: 447–453.
 41. Metelka R. (2014) Heart rate variability - Current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap*, 158: 327–338.
 42. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. (2012) Heart Rate Variability Today. *Prog Cardiovasc Dis*, 55: 321–331.
 43. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. (1998) Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98: 547–555.
 44. Probe Q, Cardiovascular B. (2014) Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat. *Cardiovascular Contr*, 213: 1–3.
 45. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. In: Buijs RM, Swaab DF (editor), *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V, Amsterdam, 2013: 379-393
 46. Körei AE, Kempler M, Istenes I, Vági OE, Putz Zs, Horváth VJ, Keresztes K,

- Lengyel C, Tabák ÁG, Spallone V, Kempler P. (2017) Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? *Curr Vasc Pharmacol*, 15(1): 66-73.
47. Julius S. (1994) Abnormalities of autonomic nervous control in human hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*, 8: 11–20.
 48. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. (2018) Sympathetic Nervous System, Sleep, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 20: 45–55.
 49. 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 - Hear Circ Physiol*, 285: 1697–1704.
 50. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. (2013) Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42: 747–787.
 51. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. (2018) Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 47: 81–96.
 52. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. (2008) Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 358: 580–591.
 53. Jermendy Gy, Kempler P, Keresztes K, Pogátsa G, Várkonyi T, Winkler G. A neuropathia diabetica terápiája. In: Kempler P, Várkonyi T. (szerk) *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zaffir Press, Budapest, 2012: 279–333.
 54. Ziegler D, Mayer P, Mühlen H, Gries FA. (1991) The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34: 822–829.
 55. Choi SJ, Kim MJ, Heo HJ, Hong B, Cho HY, Kim YJ, Kim HK, Lim ST, Jun WJ, Kim EK, Shin DH. (2007) Ameliorating effect of *Gardenia jasminoides* extract on amyloid beta peptide-induced neuronal cell deficit. *Mol Cells*, 24: 113–118.
 56. Pittenger G, Vinik A. (2003) Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res*, 4: 271–285.
 57. Granberg V, Ejksjaer N, Peakman M, Sundkvist G. (2005) Autoantibodies to

- autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 28(8): 1959-1964.
58. Ochoa JL. (2009) Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 72: 1282–1283.
 59. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, Scoffings D, Phillips A, Guo J, Laing RJC, Abdi S, Decosterd I, Woolf CJ. (2009) A novel tool for the assessment of pain: Validation in low back pain. *PLoS Med*, 6: 2–6.
 60. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. (1995) Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid - A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 38: 1425–1433.
 61. Papanas N, Ziegler D. (2014) Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*, 15: 2721–2731.
 62. Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, Young KL, Packer L. (2007) The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev*, 12: 343–351.
 63. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. (2003) Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 43: 1257–1267.
 64. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. (2004) Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*, 328: 991.
 65. Rains C, Bryson HM. (1995) Topical Capsaicin. *Drugs Aging*, 7: 317–328.
 66. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. (2009) Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin*, 25: 1677–1687.
 67. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*, 118: 289–305.
 68. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. (1998) Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*, 50: 1842–1846.

69. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. (2003) Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 105: 71–78.
70. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. (2010) The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150: 573–581.
71. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. (2011) Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 76: 1758–1765.
72. Kalso E. (2005) Sodium Channel Blockers in Neuropathic Pain. *Curr Pharm Des*, 11: 3005–3011.
73. Sansone RA, Sansone LA. (2008) Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)*, 5: 16–19.
74. Simpson DA. (2001) Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*, 3: 53–62.
75. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, Melga P, Viviani GL, Esposito K, Morganti R, Cortelli P. (2011) Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21: 69–78.
76. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. (1984) Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*, 9: 222–226.
77. 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.
78. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, Menini S, Pugliese G. (2014) Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 32: 13–23.
79. Hermányi Z, Pokoly B, Visolyi G, Barna I. (2019) Evaluation of Meditech ABPM-06 ambulatory blood pressure measuring device, according to the European Society of Hypertension, the British Hypertension Society and the

- International Organization for Standardization Protocol. *Blood Press Monit*, 24: 208–211.
80. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. (2018) 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 36: 2284–2309.
 81. Anstey DE, Moise N, Kronish I, Abdalla M. (2019) Masked Hypertension: Whom and How to Screen? *Curr Hypertens Rep*, 21: 19–22.
 82. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. (2011) Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: Systematic review. *Bmj*, 343: 1–17.
 83. Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. (2020) Masked Hypertension: A Systematic Review. *Hear Lung Circ*, 29: 102–111.
 84. Koletsos N, Dipla K, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, Sachpekidis V, Zafeiridis A, Douma S. (2019) A brief submaximal isometric exercise test “unmasks” systolic and diastolic masked hypertension. *J Hypertens*, 37: 710–719.
 85. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. (2011) Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*, 57: 3–10.
 86. Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D, Arbique G, Adams-Huet B, Mitchell JH, Victor RG, Thomas GD. (2011) Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *J Physiol*, 589: 1209–1220.
 87. Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. (2005) Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15: 441–449.
 88. 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.

89. 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.
90. Körei AE, Kempler M, Putz Zs, Vági O, Hajdú N, Istenes I, Varga L, Békeffy M, Kempler P. (2019) Diastolic blood pressure elevations in response to handgrip test and echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy - a retrospective analysis. *Neurodiab*, P19

10. Saját publikációk

10.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Kempler M‡, Hajdú N‡, Putz Zs, Istenes I, Vági O, Békeffy M, Schnabel K, Kempler P †, Körei AE †. (2020) Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy, the Handgrip Test and Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters: Are There Any Diagnostic Implications? *J Clin Med.* 9, 3322.

<https://doi.org/10.3390/jcm9103322>

‡: Megosztott első szerzők

†: Megosztott szenior szerzők

2. Körei AE‡, Kempler M‡, Istenes I, Vági OE, Putz Zs, Horváth VJ, Keresztes K, Lengyel Cs, Tabák AG, Spallone V, Kempler P. (2017) Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? *Current Vascular Pharmacology*, 15: 66-73.

DOI: 10.2174/1570161114666160822154351.

‡: Megosztott első szerzők

10.2. Az értekezés témájától független saját közlemények

1. Putz Zs, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempler M, Békeffy M, Körei AE, Istenes I, Horváth V, Stoian AP, Rizzo M, Papanas N, Kempler P. (2022) Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clinical Therapeutics*, 44: 813-823.

2. Hosszúfalusi N. Kempler M. (2019) A cardiovascularis kockázat csökkentése 1-es típusú diabetes mellitusban felnőttkorban. *Dibetologia Hungarica*, 27: 161-168.

3. Kempler M, Baló T, Varga É, Barkai LJ, Körner A, Pánczél P, Hosszúfalusi N. (2019) Időnként semmi sem az aminek látszik - A klasszifikáció jelentősége a cukorbetegség kezelésében négy eset kapcsán. *Diabetologia Hungarica*, 27: 73-78.

4. Nemeth N, Putz Zs*, Istenes I, Korei AE, Vagi OE, Kempler M, Gandhi R, Jermendy G, Tesfaye S, Tabak AG**, Kempler P. (2017) Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutrition Metabolism And Cardiovasculat Disease*, 27: 609-614.
5. Körei AE, Putz Zs, Istenes I, Kempler M, Martos T, Darai Z, Vági OE, Nagy R, Keresztes K, Kempler P. (2015) A vékonyrost-funkció és a cardiovascularis autonóm neuropathia összefüggése 2-es típusú diabeteses betegekben. *Diabetologia Hungarica*, 23: 189-197.
6. Putz Zs, Martos T, Németh N, Körei AE, Vági OE, Kempler MS, Kempler P. (2014) Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Current Diabetes Reports*, 14: 537.
7. Istenes I, Korei AE*, Putz Zs, Nemeth N, Martos T, Keresztes K, Kempler M, Vági OE, Vargha P, Kempler P. (2014) Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, 30: 305-312.
8. Putz, Zs, Martos T, Németh N, Körei AE, Szabó M, Vági OE, Kempler M, Kempler P. (2013). Vitamin D and neuropathy, *Orvosi Hetilap*, 154: 2012-2015

11. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Prof. Dr. Masszi Tamás és Prof. Dr. Karádi István igazgató uraknak, akik a III-as sz. Belgyógyászati Klinikán (Belgyógyászati és Hematológiai Klinika) támogatták kutatói munkámat. Szintén hálásan köszönöm Prof. Dr. Szatmári Miklós és Prof. Dr. Takács István igazgató uraknak, akik egyetemi hallgató korom óta lehetőséget biztosítottak az I-es sz. Belgyógyászati Klinikán (Belgyógyászati és Onkológiai Klinika) a neuropátia labor kutató munkájába való részvételre.

Mély hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Putz Zsunnának, hogy folyamatosan támogatott munkám során. A kutatással kapcsolatos eredeti ötletei mindvégig formálták tudományos szemléletem, az eredmények publikálásához adott gyakorlati útmutatásai nélkülözhetetlenek voltak.

Külön köszönöm Dr. Körei Anna Erzsébetnek, aki a laborban már tdk-s koromtól kezdve példát mutatott, megerősítette a tudomány iránti érdeklődésemet, és kritikus szemléletével, kifogyhatatlan ötleteivel, valamint töretlen optimizmusával segítette és irányította munkámat. Segítsége a statisztikai számításoknál is elengedhetetlen volt.

Köszönetnyilvánításom nem lenne teljes Prof. Dr. Kempler Péter említése nélkül, aki a munkacsoport vezetőjeként, de első sorban nagybátyámként gyerekkorom óta példával és szeretettel kísért munkám és életem során. Hálásan köszönöm felesége, nagynéném Dr. Kádár Éva segítségét a dolgozatom lektorálásában.

A neuropathia vizsgálatok elvégzésében Gulyásné Gáspár Erika volt segítségemre, munkáját nagyon köszönöm. Köszönöm dr. Gráf Lászlónak, hogy munkám mellett mindig biztosított lehetőséget a kutatásra.

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