

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

Doktori értekezés

Dr. Vági Orsolya Erzsébet

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



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

Dr. Tabák Gyula Ádám, kutatóprofesszor

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

Dr. Blatniczky László, az orvostudomány kandidátusa, főorvos

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

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Körner Anna, egyetemi docens

Dr. Nyolczas Noémi, egyetemi docens

Budapest 2024

I. BEVEZETÉS

A cukorbetegség előfordulása rohamosan növekszik világszerte, 2030-ra várhatóan közel 578 millió embert érint (1). A főként magas jövedelmű országokban végzett prospektív vizsgálatok meta-analízise szerint, a diabetes fennállása közel megduplázza az érrendszeri megbetegedések kockázatát. Ez a fokozott kockázat egyaránt érinti a nőket és a férfiakat, és független a többi (hagyományos) vaszkuláris rizikófaktor jelenlététől (2).

Obszervációs vizsgálatok meta-analízisei szerint a cukorbetegség több mikrovaszkuláris szövődménye is fokozott halálozást jelez. A diabeteszes vesebetegség (a becsült glomerularis filtrációs ráta és a vizelet albumin/kreatitin arány csökkenése) egyaránt fokozott halálozással járnak (3). Hasonló eredmények ismertek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával kapcsolatban is: ennek jelenléte esetén fokozott a halálozás a nem diabeteses populációhoz viszonyítva (4, 5).

A CAN-hoz hasonlóan a disztális szimmetrikus polineuropathia (DSPN) szintén gyakori krónikus mikrovaszkuláris szövődmény mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbeteggekben (6), azonban a DSPN és a halálozás kapcsolatáról csak igen kevés adat áll rendelkezésre.

Bár a hagyományos szív-érrendszeri rizikófaktorok szempontjából jól kontrollált cukorbetegsgek halálozási kockázata hasonló a háttér populációéhoz (ami nem csak jól kontrollált személyeket tartalmaz) (7), azonban cukorbetegségben megfigyelt fokozott mortalitást önmagukban a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, hiperlipidémia, hypertonia) nem magyarázzák (2). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a cukorbetegség egyéb szövődményei (pl. A DSPN) szintén jelentős szerepet játszanak a rizikó növekedésben.

II. CÉLKITŰZÉS

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Összefügg-e a disztális szenzoros polyneuropathia az összhalálózással 1-es és 2-es típusú diabetesben?
2. Összefügg-e a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia az összhalálózással 1-es és 2-es típusú diabetesben?
3. Amennyiben az összefüggés igazolható, független-e a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, valamint a disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálózás kapcsolata az ismert mortalitási rizikófaktoroktól?
Ezen kérdések megválaszolására egy másodlagos diabetes gondozó centrum jól fenotipizált kohorszát használtam.
4. Megerősíti-e az irodalmi adatok szisztémás áttekintése és formális meta-analízise a disztális szimmetrikus polyneuropathia és az összhalálózás kapcsolatát 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben?

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

III. MÓDSZEREK

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

III.1.1. Vizsgálati elrendezés

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

III.1.2. Résztvevők

Vizsgálatunkat a diabeteses populáció adatainak feldolgozására korlátoztuk, kiindulási vizsgálatnak a Neuropathia Laboratóriumban történt első részletes vizsgálatot tekintettük. Kizárásra került minden, a klinika ellátási területén kívül lakó beteg, hiányzó kovariánsok vagy neuropathiára vonatkozó adatok miatt az 1-es típusú cukorbeteg 7%-át, valamint a 2-es típusú cukorbeteg 15%-át. Az elemzésben használt mintába így $n=131$ 1-es típusú (a vizsgálatba bevonható betegek 84%-a), és $n=1011$ 2-es típusú (a vizsgálatba bevonható betegek 84%-a) cukorbeteg adatai kerültek be.

III.1.3. Prediktorok

A klinikai és szubklinikai DSPN (a továbbiakban DSPN) és a CAN diagnózisát a Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group ajánlása szerint állapítottuk meg. A vizsgálatokat előre meghatározott protokoll szerint végeztük (8). A DSPN vizsgálata során áramérzet küszöbértéket (CPT) határoztunk meg Neurometer (Neutron Inc.,

Baltimore, USA) segítségével (8, 9). A kardiovaszkuláris autonóm funkciókat a Ewing-által standardizált reflextesztek segítségével vizsgáltuk (10).

III.1.3.1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

A kardiovaszkuláris autonóm funkciót a Ewing-által standardizált öt kardiovaszkuláris reflexteszt segítségével vizsgáltuk. A tesztek értékelését Cardiosys 1.94 szoftver és diagnosztikus eszköz segítségével végeztük. A legújabb ajánlásoknak megfelelően a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozást (sustained handgrip test) értékelő teszt eredményét nem vettük figyelembe. A CAN diagnózist akkor állítottuk fel, ha legalább 2 teszt eredménye kóros volt (11).

A Ewing által standardizált, hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia diagnosztikájában a mai napig gold standard módszernek tekinthetők (12). A tesztek mind a paraszimpatikus, mint a szimpatikus idegrendszer állapotának felmérésére alkalmasak (11).

A tesztek két csoportba oszthatók, a szívfrekvencia változásán alapuló tesztek elsősorban a paraszimpatikus funkcióról adnak felvilágosítást, ide tartoznak a mélylélegzést, a felállást és a Valsalva- manővert kísérő szívfrekvencia változások. A vérnyomásmérésen alapuló reflexteszt, mint a tartós kézizomfeszítést és a felállást kísérő vérnyomásváltozások, döntően a szimpatikus károsodás értékelésére alkalmasak (13).

III.1.3.2. Disztális szimmetrikus polyneuropathia (DSPN)

A DSPN vizsgálatát Neurometer (Neutron Inc., Baltimore, USA) segítségével végeztük. Ez az kvantitatív érzésvizsgáló eszköz (quantitative sensory testing), ami alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség kvantitatív vizsgálatára. Kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva a testfelületen az áramérzet küszöbértékét (current perception threshold, CPT) határozzuk meg (14-16). A magas frekvencián (2kHz, 250 Hz) nyert CPT-értékek a vastag rostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást, míg az alacsony frekvencián kapott CPT- adatok a vékony rostok funkcióját tükrözik. A szenzoros neuropathia diagnózist abban az esetben állapítottuk meg, amennyiben mindkét

oldalon legalább egy ingerlési frekvencián a normális tartomány alatti vagy feletti áramérzet-küszöbértéket detektáltunk.

III.1.4. Kovariánsok

Vizsgálatunk során figyelembe vettük a demográfiai, antropometriai és életmódi változókata, a jelenlegi és korábbi betegségeket, a diabetes típusát és tartamát, májbetegség és krónikus vesekárosodás jelenlétét. A komorbiditási terhelés becslésére a társbetegségek súlyosságát is figyelembe véve egy egyszerűsített Charlson-pontszámot számítottunk. A vizsgálat időpontjában, és az azt megelőző egy hetes periódusban szedett gyógyszereket (a kereskedelmi forgalomban alkalmazott név szerint) rögzítettük, majd az anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási (Anatomic Therapeutic Chemical – ATC) rendszer szerint osztályoztuk.

III.1.5. Kimeneteli mutató

A jelen utánkövetés céljából a résztvevők TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel) számának utolsó ismert státuszát és az ehhez tartozó időpontot kerestük le a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Adatkezelő) finanszírozási adatbázisában. A követési periódus az első neuropathia vizsgálattal kezdődött és az elhalálozással, az ellátási területről történt kiköltözés időpontjával, vagy a vizsgálat befejezésével (2018. december) került lezárásra.

III.1.6. Statisztikai módszerek

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

A CAN, a DSPN és az összmortalitás közti összefüggés vizsgálatára hierarchikus Cox-féle arányos hazard modelleket illesztettünk, és becsültük a kapcsolat erősségét jelző HR-eket és 95 %-os konfidencia intervallumokat (95%CI). Az alapmodellt (*Modell 1*) életkorra, nemre, antropometriai adatokra (magasság, BMI), életmódra (dohányzás és alkoholfogyasztás) és a diabetes tartamára illesztettük. A következő lépésben (*Modell 2*) további korrekciót végeztünk a hipertónia jelenléte, antihipertenzív gyógyszer szedése, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek hozzáadásával. Végül (*Modell 3*)

a modellt tovább illesztettük a társbetegségek fennállására (Charlson komorbiditási index), különböző gyógyszerek szedésére (vérzsírcsökkentők, antianginás és antiaritmiás gyógyszerek, trombocita aggregáció gátlók, valamint véralvadásgátlók). Első lépésben külön modelleket futtattunk a két fő prediktorra (CAN és DSPN), majd közös modellben együtt vizsgáltuk a két típusú idegbántalom független hatását.

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

Eredményeink robosztusságának igazolására szenzitivitási analíziseket végeztünk. Az összes számítást SPSS 21.0 szoftver segítségével végeztük.

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

III.2.1. Adatforrások és keresési stratégia

A keresési stratégia kidolgozása során az Observációs Vizsgálatok Meta-analízise az Epidemiológiában (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology – MOOSE) ajánlást követtük (17). A keresés a MEDLINE adatbázisban történt a létrahozás időpontjától 2021. május 31-ig. A keresés során a megadott keresési utasítást kulcsszóként és a MeSH (Medical Subject Heading) címszavainak megfelelően is lefuttattuk. A vizsgálatba csak olyan eredeti közleményeket vontunk be, amelyek esetkontroll vagy kohorsz vizsgálatok voltak, cukorbetegeket is tartalmaztak, kiinduláskor közltek a résztvevők disztális szimmetrikus polyneuropathia státuszát, valamint a követés során az összhalálozás DSPN status szerint vizsgálható volt.

III.2.2. Adatok kinyerése és minőségi értékelése

A DSPN diagnózisának meghatározására többféle módszert is elfogadtunk. A közlemények minőségi értékelésére a Newcastle Ottawa Skálát (Newcastle Ottawa Scale – NOS) használtuk. Minden beválogatott közlemény esetén rögzítésre került a vizsgálati elrendezés, a résztvevők száma és jellemzői (pl., életkor, nem, diabetes típus), a DSPN prevalenciája, a DSPN szűrő/diagnosztikus módszere, a követési idő, az összhalálozási adatok, és az illesztésekre/egyeztetésre vonatkozó adatok.

Egy adott közleményben a DSPN és az összhalálozás nem (vagy minimálisan) és maximálisan (többszörösen) illesztett összefüggésére vonatkozó adatokat és 95%-os konfidencia tartományát kerestük. A nem illesztett modellek esetén a nyers számokat, esély hányadosokat, relatív hazardokat, vagy incidencia arányokat (incidence rate ratio – IRR) használtunk, amelyek vagy nem voltak illesztve, vagy csak életkorra és nemre voltak igazítva.

III.2.3. Adatszintézis és adatelemzés

Jelen meta-analízis elsődleges végpontja a DSPN-ben szenvedő és attól mentes cukorbeteg populáció összhalálozásának relatív különbsége volt. Az egyes vizsgálatokban becsült eredményeket (és 95%-CI-ket) random hatás meta-analízissel elemeztük, mivel ez a módszer jól használható akkor is, ha a bevont tanulmányok közti heterogenitás magas (18). Előzetesen tervezett analízist végeztünk a cukorbetegség típusa (1-es, 2-es, és nem megjelölt/kevert típusú) szerint. Az 1-es és 2-es típusú diabetesben talált összefüggés közti különbséget meta-regresszió segítségével elemeztük.

A statisztikai heterogenitás értékelését a fasor ábrák (forest plot) vizuális megtekintésével, illetve formálisan az I^2 -értékek segítségével végeztük. A publikációs torzítás vizsgálatára a tölcser diagrammok (funnel plot) vizuális ellenőrzését, formálisan pedig Egger-teszteket végeztünk. Mindezek mellett vizsgáltuk az egyes vizsgálatok hatását meta-analízis hatás tesztek elvégzésével.

Tekintettel a tanulmányok várható heterogenitására, előre tervezett szenzitivitási analíziseket végeztünk a diabetes típusa alapján stratifikálva: (i) kiválasztva azokat a közleményeket, amelyekben figyelembe vették a halálozás különböző rizikófaktorait (a nem és az életkoron kívül); kiválasztva (ii) a populációs alapú, illetve (iii) a DSPN diagnosztizálására szemi-kvantitatív (fizikális vizsgálat és monofilamentum, hangvilla, vagy pinprick teszt) vagy kvantitatív (vibráció érzet, vagy áramérzet küszöbérték, vagy idegvezetési sebesség meghatározás) módszereket használó, illetve (iv) a NOS skálán jó értékelést kapott tanulmányokat. Egy további szenzitivitási analízisben meta-regresszió segítségével azt vizsgáltuk, hogy a DSPN és a mortalitás közti összefüggés 1-es és 2-es típusú diabetesben észlelt különbségét magyarázza-e a cukorbetegség tartama.

IV. EREDMÉNYEK

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

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

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

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

IV.2. Meta-analízis

Az összesen 31 kohorsz, több mint 150 ezer cukorbeteg adatát feldolgozó meta-analízis eredménye szerint a disztális szimmetrikus polyneuropathiában szenvedő cukorbetegség összhalálozása közel kétszerese a DSPN-ben nem szenvedő betegekéhez képest (HR 1,96, 95% CI 1,68-2,27). Az összefüggés kissé gyengült, de statisztikailag és klinikailag továbbra is szignifikáns maradt azon tanulmányok esetén, amelyek több kardiiovaszkuláris és mortalitási rizikófaktor is figyelembe vettek. A tapasztalt összefüggés több mint kétszer szorosabb volt 1-es típusú diabetesben a 2-es típusúhoz képest (HR 2,22, 95%CI 1,43-3,45), valószínűleg az 1-es típusú betegek nem neuropathiás személyek igen alacsony halálozása következtében. A kutatások eltérő

módszertanából, felépítéséből, a különböző DSPN diagnosztizálási módszerekből származó esetleges torzító hatást szenzitivitási analízisek elvégzésével elemeztük, melyek megerősítették a fő vizsgálat eredményeit. Sem jelentős publikációs torzítást, sem az eredményeket jelentősen befolyásoló vizsgálatot nem találtunk.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

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

Akkor is, ha ezek az összefüggések nem ok-okozatiak, a DSPN fennállása fokozott halálózást jelez előre, a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok (pl. vérnyomás, dohányzás, vérzsírok) szigorúbban kontrollja szükséges neuropathia (akárcsak diabeteses vesekárosodás) fennállása esetén. Amennyiben az összefüggések ok-okozatiak, akkor remélhetőleg jobb túlélés érhető el pathogenetikai alapon nyugvó, oki terápia alkalmazásával.

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

VI. IRODALOMJEGYZÉK

1. Huang Y, Karuranga S, Malanda B, Williams DRR. Call for data contribution to the IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:351-2.
2. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
3. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73.
4. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1895-901.
5. Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(2).
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44.
8. Nemeth N, Putz Z, Istenes I, Korei AE, Vagi OE, Kempler M, et al. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7):609-14.
9. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Nemeth N, Gandhi RA, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2009;32(1):181-3.
10. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
11. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care.* 1988;11(7):592-7.
12. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6346):916-8.
13. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69-78.
14. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJ. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1989;32(10):724-8.
15. Rendell MS, Dovgan DJ, Bergman TF, O'Donnell GP, Drobny EP, Katims JJ. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care.* 1989;12(9):636-40.
16. Masson EA, Boulton AJ. The Neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1991;8 Spec No:S63-6.

17. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100(23):1837-43.
18. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.

VII. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

VII.1. Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

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

[‡]: Megosztott első szerzők

VII.2. Értekezés témájától független közlemények

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

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

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

- Differenciáldiagnosztikai problémák amyotrophia diabetica fennállása esetén – esetismertetés DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 pp. 305-309. , 5 p. (2020)
18. Vági, Orsolya Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Istenes, Ildikó ; Hajdú, Noémi ; Békeffy, Magdolna ; Körei, Anna Erzsébet ; Tordai, Dóra ; Kempler, Péter Kialakulhat-e Charcot-láb 25 éves 1-es típusú diabetes betegben? – esetismertetés DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 2 pp. 105-110. , 6 p. (2021)
 19. Körei, Anna ; Békeffy, Magdolna ; Istenes, Ildikó ; Román, Edit ; Putz, Zsuzsanna ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya ; Kempler, Péter Súlyos atípusos amyotrophia (radiculoplexus neuropathia) újonnan felismert 2-es típusú diabetesben és COVID-19-infekcióban szenvedő betegben – esetismertetés DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : Suppl.1 pp. 32-33. , 2 p. (2021)
 20. Körei, Anna ; Putz, Zsuzsanna ; Horváth, Viktor József ; Békeffy, Magdolna ; Istenes, Ildikó ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Kempler, Péter A diabeteses osteoneuroarthropathia, a rejtélyes és mostoha szövődmény DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 5 pp. 289-297. , 9 p. (2021)
 21. Körei, AE ; Schnabel, K ; Tordai, D ; Békeffy, M ; Gulyásné, Gáspár E ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Vági, O ; Hajdú, N ; Kempler, P Is there any indication for plasmapheresis and opioid therapy in the treatment of diabetic neuropathy? – a case report DIABETES STOFFWECHSEL UND HERZ 30 pp. 270-270. , 1 p. (2021) IF:0,180 (2021)
 22. Körei, AE ; Schnabel, K ; Tordai, D ; Békeffy, M ; Gulyásné, Gáspár E ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Tremmel, A ; Vági, O ; Hajdú, N ; kempler, P. Indokolt lehet-e plazmaferézis, ill. opioid készítmény kiegészítő adása a neuropathia diabetica kezelésében? DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : 1 pp. 49-56. , 8 p. (2021)
 23. Horváth, Viktor ; Vági, Orsolya ; Koós, Csaba ; Svébis, Márk M. ; Domján, Beatrix ; Tänzer, Tímea ; Visolyi, Gergely Á. ; Kempler, Péter ; Tabák Gy., Ádám Antidiabetikus szerek klinikai hatékonyságának összehasonlítása – retrospektív kohorszvizsgálat DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 : Suppl. 1 pp. 26-27. , 2 p. (2021)

24. Horváth, V.J. ; Hajdú, N.* ; Vági, O. ; Schnábel, K. ; Szelke, E. ; Körei, A.E. ; Békeffy, M. ; Svébis, M.M. ; Domján, B.A. ; Berényi, T. ; Takács, I.; Ungvári, Z. ; Kun, A. ; Tabák, Gy.Á. Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary – a pilot historical case-control study GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 43 : 1 pp. 53-64. , 12 p. (2021) IF: 7,581 (2021)
25. Tordai, D ; Hajdú, N ; Vági, OE ; Kempler, M ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Istenes, I ; Horváth, V ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabéteszes neuropathia kialakulásának a kockázatát fokozó genetikai tényezők DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : Suppl. 2 pp. 101-101. , 1 p. (2022)
26. 3. Putz, Zsuzsanna ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Kempler, Miklós ; Békeffy, Magdolna ; Körei, Anna Erzsébet ; Istenes, Ildikó ; Kempler, Péter A neuropathia diabetica genetikai aspektusai DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 1 pp. 35-41. , 7 p. (2022)
27. Putz, Z. ; Tordai, D. ; Hajdú, N. ; Vági, O.E. ; Kempler, M. ; Békeffy, M. ; Körei, A.E. ; Istenes, I. ; Horváth, V. ; Stoian, A.P. ; Rizzo, M. ; Papanas, N. ; Kempler, P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy CLINICAL THERAPEUTICS 44 : 5 pp. 813-823. , 11 p. (2022) IF: 3,2 (2022)
28. Körei, Anna Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Istenes, Ildikó ; Tordai, Dóra ; Hajdú, Noémi ; Békeffy, Magdolna Zsófia ; Vági, Orsolya ; Kempler, Péter A dohányzás szerepe a cukorbetegség és szövődményeinek kialakulásában DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 4 pp. 264-272. , 9 p. (2022)
29. Körei, AE ; Hajdú, N ; Putz, Zs ; Istenes, I ; Békeffy, M ; Tordai, D ; Vági, O ; Kempler, P Diabeteses kéz? – Határterületi barangolások egy eset kapcsán DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : 3 pp. 213-221. , 9 p. (2022)
30. Hajdú, N ; Tordai, D ; Vági, OE ; Kempler, M ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Istenes, I ; Horváth, V ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabéteszes neuropathia kockázatát csökkentő genetikai tényezők DIABETOLOGIA HUNGARICA 30 : Suppl. 2 pp. 36-36. , 1 p. (2022)
31. . Zsigrai, S ; Kurucz, P ; Lengyel, B ; Vági, O ; Menyhárt, A ; Horváth, V ; Kempler, P ; Körei, AE Hypoglykaemia által okozott ingerületvezetési zavar

- idős beteg kollapszusa hátterében – esettanulmány MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 340-340. , 1 p. (2023)
32. Tordai, D ; Hajdú, N ; Rácz, R ; Vági, O ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Kempler, P ; Putz, Zs Genetikai tényezők a diabeteses neuropathia kialakulásában MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 337-337. , 1 p. (2023)
 33. Körei, AE ; Vági, OE ; Putz, Zs ; Tordai, Zs ; Istenes, I ; Hajdú, N ; Békeffy, M ; Menyhárt, A ; Osgyán, K ; Horváth, VJ ; Kempler, P. Diabéteszes kéz, diabéteszes osteoneuroarthropathia és amyotrophia diabetica előfordulása ugyanazon betegben – esettanulmány DIABETOLOGIA HUNGARICA 31 pp. 38-39. , 2 p. (2023)
 34. Körei, AE ; Vági, OE ; Putz, Zs ; Tordai, D ; Istenes, I ; Hajdú, N ; Békeffy, M ; Menyhárt, A ; Osgyán, K ; Horváth, V , Kempler, P. Diabeteses kéz, diabeteses osteoneuroarthropathia és amyotrophia diabetica előfordulása ugyanazon betegben – esettanulmány MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 317-317. , 1 p. (2023)
 35. Hajdú, N ; Tordai, D ; Rácz, R ; Vági, OE ; Békeffy, M ; Körei, AE ; Kempler, P ; Putz, Zs A diabeteses neuropathia genetikai aspektusai MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 76 pp. 310-310. , 1 p. (2023)
 36. Körei, Anna Erzsébet ; Putz, Zsuzsanna ; Vági, Orsolya Erzsébet ; Tordai, Dóra Zsuzsanna ; Menyhárt, Adrienn ; Istenes, Ildikó ; Horváth, Viktor József ; Kempler, Péter The handgrip test – A historical test for diabetic autonomic neuropathy or a marker of something else? JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS 38 : 2 Paper: 108668 , 5 p. (2024) IF: 2,9 (2023)
 37. Hajdú N, Rácz R, Tordai DZ, Békeffy M, Vági OE, Istenes I, Körei AE, Kempler P, Putz Z. – Genetic variants influence the development of diabetic neuropathy INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 11;25(12):6429, 16 p. (2024) IF: 4,9 (2023)
 38. Tordai, Dóra Zsuzsanna; Hajdú, Noémi; Rácz, Ramóna; Istenes, Ildikó; Békeffy, Magdolna; Vági, Orsolya Erzsébet; Kempler, Miklós; Körei, Anna Erzsébet; Tóbiás, Bálint; Illés, Anett; Pikó, Henriett; Kósa, János Pál; Árvai, Kristóf; Papp, Márton; Lakatos, Péter András; Kempler, Péter; Putz, Zsuzsanna. - Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2

diabetes INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES
2;25(3):1815, 15 p. (2024) IF: 4,9 (2023)

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