

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A glukózintolerancia és a genetikai tényezők szerepe a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásában

dr. Putz Zsuzsanna



Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
Budapest

2025

I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A cukorbetegség és szövődményei egyre nagyobb terhet jelentenek a társadalomra, mindemellett az elmúlt években nemcsak a cukorbetegség, hanem az enyhébb szénhidrát-anyagcserezavarok népegészségügyi jelentősége is egyre inkább előtérbe kerül. Az irodalomban ellentmondásos adatok érhetőek el arra vonatkozóan, hogy vajon a cukorbetegség kórmegelőző állapotaiban igazolható-e kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia fennállása.

Az autonóm és a szenzoros károsodás a progrediáló neuropathia-formák közé tartozik, amelynek klinikai és prognosztikus jelentősége az utóbbi évtizedekben vált egyértelművé.

Magyarországon –Európában is az elsők között- Kempler Péter Professzor Úr kezdett el foglalkozni a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros neuropathia vizsgálatával. Kempler Péter Professzor Úr kutatócsoportjának a munkájába kapcsolódtam be, közel 30 évvel ezelőtt.

A vegetatív idegrendszert érintő károsodás rossz prognózisa egyértelműen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következménye. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia részjelenségeként mérséklődik az éjszaka fiziológiás körülmények között megfigyelhető szívfrekvencia- és vérnyomás csökkenés. Az autonóm neuropathia és a cirkadián vérnyomásváltozások összefüggését vizsgálva igazolást nyert, hogy a diurnális ritmus megváltozása hypertóniás cukorbetegekben az autonóm neuropathia függvénye. A vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológiás csökkenésének elmaradásáért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé. A szenzoros neuropathiát napjainkban a diabeteses láb legfontosabb kóroki tényezőjének tartjuk. A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk több, mint felét cukorbetegeken végzik, melyek közül elsősorban a neuropathiás eredetűek megelőzésére nyílna lehetőség, időben történő felismeréssel és megfelelő komplex kezeléssel.

Számos epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy cukorbetegekben a kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek jelentős szerepük van az idegrendszeri károsodás létrejöttében. Klinikai tanulmányokban az autonóm idegrendszeri károsodás egyértelmű pozitív összefüggést mutatott az életkorral, a diabetes időtartamával, a diasztolés vérnyomásértékkel, a szérum összkoleszterin, LDL-koleszterin, és triglicerid szintjével, valamint a mikroalbuminuriával és a dohányzással. A szenzoros neuropathia az életkorral, a diabetes időtartamával, az anyagcserehelyezettel és a legfontosabb kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal volt összefüggésben.

A diabeteses neuropathia létrejöttének pontos mechanizmusa a folyamatosan bővülő ismereteink ellenére még ma sem tisztázott. Régóta ismert, hogy a cukorbetegség egy csoportjában viszonylag hamar megjelennek a mikrovaszkuláris szövődmények, míg másokban nem, vagy csak jóval később. Valószínű, hogy e különbség oka genetikai tényezőkben keresendő.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalmi áttekintésben foglaltak alapján munkánk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

II.1. Milyen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?

II.2. Alkalmasak-e a hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia vizsgálatára csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?

II.3. Melyek a szenzoros neuropathia jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?

II.4. Alkalmazhatóak-e a rendelkezésre álló nem-invazív szenzoros tesztek csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szenzoros károsodás kimutatására?

II.5. Igazolható-e összefüggés az autonóm funkció és a 24 órás vérnyomás-paraméterek között csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében?

II.6. Melyek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél, kimutatható-e a kardiovaszkuláris rizikótényezők kóroki szerepe?

II.7. Melyek a szenzoros neuropathia kialakulásának kockázati tényezői csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél, és melyek a független rizikófaktorok?

II.8. Teljes exom szekvenálás során azonosíthatók-e olyan genetikai variánsok, melyek befolyásolják a neuropathia kialakulásának a kockázatát 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás és neuropathia mentes betegeken?

III. MÓDSZEREK

III.1. A betegbeválasztás feltételei

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Neuropathia Laboratóriumában megjelent, az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezést adó betegek körében végeztük. A csökkent glukóztoleranciájú-, és a cukorbetegség esetében a beválasztási feltétel az 1999-es WHO kritériumok alapján történt. Minden olyan beteget kizártunk a vizsgálatból, aki akut interkurrens betegség (lázás állapot, fertőzés stb.) vagy anyagcsere-kisiklás (diabetikus ketoacidózis, diabetikus hiperosmoláris állapot) miatt került hospitalizációra. További kizárási kritériumok voltak az autonóm vagy a szenzoros funkciót befolyásoló egyéb betegség, mint pajzsmirigy vagy májbetegség, krónikus veseelégtelenség, autoimmun kórkép vagy hematológiai rendellenesség, carpalis alagút szindróma, Parkinson-szindróma, spondylosis vagy discopathia stb. fennállása.

Valamennyi vizsgált beteg és kontroll személy sinusritmusban volt, a nyugalmi EKG minden esetben normális volt. A kórelőzmény, a részletes – a neurológiai státust is magába foglaló - fizikális vizsgálat, nyugalmi EKG és mellkas rtg alapján tüdőbetegség, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, vitium és egyéb, az autonóm tesztek eredményét befolyásoló eltérés minden esetben kizárható volt.

A neuropathia, illetve Cardiotens vizsgálatot megelőző 48 órában a betegek minden olyan gyógyszer szedését kihagyták, ami az autonóm vagy szenzoros funkciót esetleg befolyásolhatta volna. A tanulmányban résztvevő minden személyt felkértünk, hogy a vizsgálatot megelőző 12 órában az erőteljes fizikai terheléstől, a dohányzástól, a koffein-, és az alkoholfogyasztástól tartózkodjon.

III.1.2. A kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél

Korábbi, kisebb esetszámú keresztmetszeti tanulmányunkban 46 csökkent glukóztoleranciájú (IGT) valamint 45, nemből és korban illesztett egészséges kontroll személyt vizsgáltunk (IGT vs. kontroll: férfi/nő: 21/25 vs. 18/27, $p=NS$; életkor [$\pm SD$]: $53,0 \pm 11,1$ vs. $55,8 \pm 11,4$ év, $p=NS$; éhomi vércukor: $5,40 \pm 0,57$ vs. $4,70 \pm 0,50$ mmol/l, $p < 0,0001$; 120' vércukor: $8,61 \pm 1,01$ vs. $4,90 \pm 0,45$ mmol/l, $p < 0,0001$; HbA_{1c}: $5,97 \pm 0,38$ vs. $4,99 \pm 0,45\%$, $p < 0,0001$). A csökkent glukóztoleranciát a WHO 1999-es ajánlásának megfelelő vércukorértékek alapján diagnosztizáltuk (az éhomi vércukorszint $< 7,0$ mmol/l és az OGTT 2

órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$ mmol/l). Emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) nem fordult elő a vizsgált egyének körében.

Későbbi nagyobb esetszámú keresztmetszeti vizsgálatunkba 75 csökkent glukóztoleranciájú egyént (férfi/nő: 34/41, életkor [$\pm$ SD]: $58,67 \pm 11,05$ év, éhomi vércukor: $5,63 \pm 0,58$ mmol/l, 120' vércukor: $8,74 \pm 0,96$ mmol/l, HbA1c: $6,03 \pm 0,30\%$), valamint 40 élekorban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (férfi/nő: 17/23, életkor [$\pm$ SD]: $55,13 \pm 9,95$ év, éhomi vércukor: $4,67 \pm 0,47$ mmol/l, 120' vércukor: $4,93 \pm 0,45$ mmol/l, HbA1c: $5,00 \pm 0,47\%$) vontunk be. A csökkent glukóztoleranciát a WHO 1999-es ajánlásának megfelelő vércukorértékek alapján diagnosztizáltuk (az éhomi vércukorszint $< 7,0$ mmol/l és az OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$ mmol/l). Emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) szintén nem fordult elő a vizsgált egyének körében.

III.1.3. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben

A vizsgálatunkba összesen 24 neuropathiás (férfi/nő: 17/7; átlagéletkor: $66,5 \pm 9,27$ év; BMI: $31,5 \pm 5,0$ kg/m²; átlagos diabetestartam: $10,3 \pm 6,2$ év; HbA1c: $7,49 \pm 1,09\%$;) és 24 neuropathia mentes (férfi/nő: 13/11; átlagéletkor: $56,2 \pm 10,8$ év; BMI: $30,0 \pm 5,2$ kg/m²; átlagos diabetestartam: $13,2 \pm 7,5$ év; HbA1c: $7,04 \pm 1,0\%$;) 2-es típusú cukorbeteg bevonására került sor.

A vizsgálat során szenzoros neuropathiásnak tekintettünk azon cukorbetegeket, akiknek legalább két kóros mérési eredményük volt a felső vagy az alsó végtagon, illetve kardiovaszkuláris autonóm neuropathiásnak azon cukorbetegeket, akik esetében legalább egy kardiovaszkuláris reflexteszt kórosnak bizonyult. Azon betegeket, akik a szívfrekvencia-változások kimutatásán alapuló paraszimpatikus autonóm reflextesztek eredményét befolyásoló gyógyszereket (elsősorban bétablokkolót vagy nem-dihidropiridin kalcium-csatorna gátlót) szedtek, arra kértük, hogy e gyógyszereket a vizsgálatok elvégzését megelőző 24 órában hagyják ki.

III.2. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

III.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kimutatására Ewing által standardizált öt kardiovaszkuláris reflextesztet alkalmaztuk, ill. a szívfrekvencia variabilitását (HRV) és a vérnyomás cirkadián ritmusát vizsgáltuk. A legújabb nemzetközi ajánlás a korábbi öt kardiovaszkuláris reflexteszt helyett négy teszt elvégzését javasolja, a handgrip teszt alacsony szenzitivitása és a cukorbetegekben gyakori hypertóniától igazolt függősége miatt. 2009-ben megkezdett vizsgálataink közben ugyanakkor nem tűnt indokoltnak a metodika módosítása, így a handgrip tesztet is valamennyi beteg esetében elvégeztük.

A vérnyomásmérések a nappali időszakban 20, éjszaka pedig 30 percenként követték egymást.

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

Vizsgálatainkban az ABPM paraméterek közül a szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásokat (RRS, RRD), a nappali időszak szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásait (daytime-RRS, daytime-RRD), az éjszakai periódus szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásait (night-time RRS, night-time RRD) és a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID) értékeltük.

III.2.2. A szenzoros neuropathia vizsgálata

A perifériás szenzoros funkció megítélésére a Neurometer, a Medoc-, és a Q-Sense készüléket, a Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillát, valamint a Semmes-Weinstein monofilamentumot alkalmaztuk.

A Neurometer készülék kifestültségű elektromos ingerlést alkalmazva az áramérzet küszöbértékek (current perception threshold: CPT) meghatározása révén alkalmas mindhárom szenzoros idegrosttípus működésének egyidejű vizsgálatára. A vizsgálatot mind a felső (n. medianus), mind az alsó végtagon (n. peroneus) három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz, 5 Hz) végeztük.

A Medoc rendszeren belül a TSA II rendszer a hő- és a fájdalomérzet, ezáltal a vékony idegrostok, míg a VSA 3000 rendszer a vibrációérzet, azaz a vastag idegrostok működésének kvantitatív vizsgálatára alkalmas.

A Q-Sense a Medoc TSAII-VSA diagnosztikus eszköz, hordozható, vékonyrost-funkciókra fókuszált változata, amely melegérzet-, fájdalmas melegérzetküszöb, illetve hidegérzetküszöb megállapítására alkalmas. A melegérzés-modalitást alapvetően a vékony, myelinizálatlan C-típusú rostok, a hidegérzetet pedig a vékony, myelinizált A-delta típusú rostok közvetítik, így az eszköz kiválóan alkalmas a vékony rostok funkcionális állapotának jellemzésére.

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

A tünetek gyakoriságának és súlyosságának a felmérésére a Neuropathia Teljes Tüneti Skálát (Neuropathy Total Symptom Score-6) használtuk.

III.2.3. Teljes exom szekvenálás

A teljes exome szekvenálást Thermo Ion GeneStudio S5 platformon végeztük, amely során körülbelül 32 000 gén kódoló szekvenciáját határoztuk meg, amely betegenként 50 millió bázispárt jelentett. A DNS-t perifériás vérmintából izoláltuk a Roche HighPure DNA Isolation Kit alkalmazásával, a gyártói utasítások figyelembevételével. A variáns hívást és azonosítást az Ion Reporter szoftver segítségével végeztük a dbSNP, ClinVar, gnomAD és OMIM adatbázisok használatával.

III.3. Statisztikai elemzés

A változók normalitását minden esetben Kolmogorov-Szmirnov teszttel ellenőriztük. Az adatokat normális eloszlású folytonos változók esetén átlag + standard deviáció (SD) formában, ferdült (skewed) eloszlást mutató változók esetén pedig medián/geometriai átlag (interkvartilis tartomány) formában adtuk meg. A kategorikus változókat n (%) formában tüntettük fel. Két csoport összehasonlítása során kategorikus változók esetén χ^2 -próbát illetve Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Normális eloszlású folytonos változók összehasonlítása esetén kétmintás t-próbát, míg a nem normál eloszlást mutató folytonos változók összevetésére Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk. A statisztikai analízist Statistica 12.5 szoftver segítségével végeztük. A $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

III.3.1. A cirkadián vérnyomásváltozások beszűkülésének, valamint a szenzoros és autonóm neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyénekből

Annak megítélésére, hogy a talált eredmények az IGT és a kontroll csoport között függetlenek-e a BMI-től és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenlététől többszörös logisztikus (kategórikus kimeneteli változó), ill. többszörös lineáris regressziót (folyamatos kimeneteli változó) alkalmaztunk úgy, hogy kimeneteli változóként az aktuálisan vizsgált paramétert (szükség szerint log-transzformálva), prediktorokként pedig a BMI, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte, valamint a vizsgált csoportbeosztás (IGT/kontroll) szerepelt. Az IGT és az autonóm neuropathia hatásának elkülönítésére további szenzitivitási vizsgálatot is végeztünk, aminek során az ABPM során nyert adatokat hasonlítottuk össze a kontroll csoportban az IGT-s autonóm neuropathiás és az IGT-s autonóm neuropathia mentes csoportokkal ANOVA teszttel előre definiált kontrasztok alkalmazásával. A teljes vizsgálati populációban az ABPM és a standard kardiovaszkuláris reflextesztek közötti összefüggések vizsgálata Spearman-féle korrelációs számítás segítségével történt.

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

III.3.2. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségbe szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben

Bioinformatikai és statisztikai módszerek

A variánsok annotációja az ANNOVAR szoftver (2019. dec. 3-i állapot) segítségével történt, amely integrálja a dbSNP, ClinVar, gnomAD és OMIM adatbázisok információit. A leolvasott read-ek vizualizálásához az Integrative Genomics Viewer (IGV) eszközt használtuk. A duplikált read-eket a Picard szoftverrel jelöltük meg. Az SNP-k hívása GATK Variant Call

Format (VCF) fájlalba történt, amelyeket BCFtools-szal egyesítettünk, majd a variánsokat SnpSift segítségével annotáltuk.

A variánsok annotációjához használt referencia-adatbázis a dbSNP hg38 build 151 volt, amelyet az NCBI dbSNP adatbázisból töltöttünk le.

A nyers VCF fájlok minőségellenőrzéséhez a PLINK v1.9 szoftvert használtuk. Az egyének fenotípusos nemét összevetettük az SNP-adatok alapján meghatározott prediktív nemmel. Az SNP-k szűrését a hiányzási arány (missingness rate), a minor allél gyakoriság (minor allele frequency, MAF) és a Hardy-Weinberg egyensúlyi teszt pontos p-értékei alapján végeztük, 0,05, 0,01 és 1×10^{-10} küszöbértékek alkalmazásával. A minőségi határértékeket a PLINK 1.9 dokumentációjának ajánlásai alapján választottuk ki.

Az asszociációs tesztelést R v4.0.3 programkörnyezetben végeztük, a logisztikus regressziós modellek illesztéséhez a GENESIS R Bioconductor csomagot alkalmaztuk. Az esetleges zavaró hatások kiküszöbölése és a minőségellenőrzési elemzés során azonosított lehetséges asszociáció miatt a modell becsléseit életkorral, nemmel és rokonsági kapcsolatokkal korrigáltuk. Az utóbbihoz a genetikai rokonsági mátrixot (GRM) a SNPRelate csomag segítségével generáltuk.

A Quantile–Quantile-plotot a qqman R csomaggal, míg a Manhattan-plotot a ggplot2 segítségével készítettük el. A négy legjelentősebb SNP-t a logisztikus regressziós p-értékek alapján rangsoroltuk.

Minden statisztikai számítást R v4.0.3 környezetben végeztünk. A folytonos változókat átlag $\pm$ szórás formájában mutatjuk be. A statisztikai szignifikanciát Mann–Whitney-próbával értékeltük. A kategóriaváltozókat gyakoriságként ábrázoltuk, az eltérések vizsgálatához Fisher-féle exact tesztet alkalmaztunk. A teszteredményeket szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték kisebb volt, mint 0,05.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél

Korábbi, kisebb betegszámú vizsgálatunkban kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri károsodás a vizsgált 46 IGT-s egyén közül 31 esetben, tehát a betegek mintegy kétharmadánál fordult elő. A 31 autonóm neuropathiás beteg közül 27 esetben enyhe fokú, a további 4 betegben közepes fokú károsodás igazolódott. Paraszimpatikus károsodást 27 egyénben, szimpatikus funkciózavart 2 esetben találtunk, 2 beteg pedig egyidejű paraszimpatikus és szimpatikus károsodásban szenvedett.

A paraszimpatikus tesztek közül leggyakrabban (27/46 beteg) a mélylégzés teszt volt kóros, a szimpatikus funkciót jellemző két teszt közül pedig a handgrip teszt során kaptunk gyakrabban (5/46 beteg) kóros eredményt.

Az IGT-s csoportban a kardiovaszkuláris reflextesztek közül a mély be- és kilégzést kísérő szívfrekvencia-változás és a Valsalva-hányados átlagértéke szignifikánsan kisebb, a felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb, a tartós kézizomfeszülést kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés pedig szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest.

Az autonóm funkciót a 24 órás szívfrekvencia variabilitással értékelve a csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a HRV trianguláris index értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban ($26,71 \pm 7,81 [\pm SD]$ vs. $39,31 \pm 9,02$; $p < 0.0001$).

Későbbi nagyobb betegszámú vizsgálatunkban a 75 csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyén körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája 57,3% volt. Harminckét esetben enyhe, míg tizenegy esetben kifejezett autonóm idegrendszeri károsodást tudtunk kimutatni. A 43 autonóm neuropathiában szenvedő személy közül 15 esetben izoláltan paraszimpatikus funkciózavar, 28 esetben pedig egyidejűleg szimpatikus és paraszimpatikus károsodás igazolódott.

A paraszimpatikus funkciót jellemző tesztek közül leggyakrabban, a vizsgált IGT-s egyének 56%-ában, a mélylégzés teszt bizonyult kórosnak. A szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek közül a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásemelkedés mutatott gyakrabban (28%-ban) a normálistól eltérő eredményt.

A kontroll csoportban kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nem fordult elő.

Mind az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt eredményeinek esetében szignifikáns különbség volt kimutatható a csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában a kontroll

csoporthoz viszonyítva. A mély be- és kilégzést kísérő szívfrekvencia-változás, a Valsalva-hányados, a 30/15 hányados és a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomás-növekedés átlagértéke szignifikánsan alacsonyabb, míg a felállást követő szisztolés vérnyomáscsökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb volt IGT-ben a kontroll csoportban mérthez képest.

Az autonóm funkciót a 24 órás szívfrekvencia variabilitással értékelve a csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a HRV trianguláris index értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest ($27,95 \pm 8,42$ [$\pm$ SD] vs. $39,5 \pm 9,28$; $p < 0.0001$).

IV.2. A szenzoros neuropathia jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél

Kisebbségi betegszámú vizsgálatunkban szenzoros neuropathia a 46 IGT-s egyén közül 34 esetben igazolódott. A Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillával elvégzett vizsgálat eredményeiben nem adódott szignifikáns különbség a két csoport között, ugyancsak nem volt észlelhető szignifikáns különbség a Semmes-Weinstein monofilamentummal (1/46 vs. 0/45; $p = 0,739$) elvégzett vizsgálatok eredményeiben.

A Medoc készülékkel mért melegérzetküszöb a felső és az alsó végtagon szignifikánsan magasabb volt az IGT-s csoportban, mint a kontroll egyének körében. A hidegérzetküszöb meghatározása során, az alsó végtagon szignifikáns különbség volt kimutatható a két csoport között, a felső végtagon nem.

Tekintettel arra, hogy a két csoport BMI-je szignifikánsan különbözött, adatainkat BMI-re korrigálva a szignifikáns különbség elveszett az alsó végtagokon mért hideg érzetküszöb- és a felső végtagon mért vibráció érzetküszöb esetében.

A Neurometer készülékkel vizsgálva a csökkent glukóztoleranciájú csoportban a hyperaesthesiára (7/35 vs. 0/44, $p = 0,005$) jellemző alacsonyabb, valamint hypaesthesiára (5/37 vs. 0/44, $p = 0,024$) jellemző magasabb áramérzet-küszöbértékeket kaptunk n. medianus és a n. peroneus 5 Hz-en történő ingerlésékor, összehasonlítva a kontroll csoporttal.

Az IGT csoportban 5 beteg esetében bizonyult kórosnak a NTSS-6 értéke, a kontroll csoport tagjai mentesek voltak a klinikai panaszoktól (5/41 vs. 0/45; $p = 0,0056$).

A későbbi, nagyobb betegszámú vizsgálatunkban a 75 csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyén közül szenzoros neuropathia 42 esetben fordult elő (58,3%). IGT-s egyének csoportjában Neurometer készülékkel vizsgálva izoláltan hyperaesthesiára jellemző alacsonyabb áramérzet-küszöbértékek 5 esetben, izoláltan hypaesthesiára jellemző magasabb

áramérzet küszöb-értékeket 21 esetben fordultak elő, míg 16 esetben hyper- és hypaesthesiás károsodás egyaránt fennállt.

IV.3. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában

Jóllehet az anamnézis és az eseti vérnyomásmérések alapján a vizsgálatban részt vevő összes személy normotóniásnak bizonyult, a 125 Hgmm-t elérő vagy azt meghaladó 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek alapján IGT-s egyének csoportjában 35 (46,7%) személy esetében derült fény korábban fel nem ismert magasvérnyomásra, ebből 25 (33,3%) egyén esetében egyidejűleg kardiovaszkuláris autonóm neuropathia is fennállt. A kontroll csoportban 9 (22,5%) esetben igazolódott hypertonia. Szignifikánsan magasabb volt a fel nem ismert magasvérnyomás előfordulása a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes IGT-s egyének csoportjához és a kontroll csoporthoz viszonyítva egyaránt.

A csökkent glukóztoleranciájú személyek és a kontroll csoport egyes ABPM paramétereinek összehasonlításakor látszik, hogy a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékek szignifikánsan magasabbak voltak IGT-s egyének csoportjában összehasonlítva a kontroll csoporttal. A vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális index értékek esetében szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a kontrollhoz képest csökkent glukóztoleranciában, azaz a vérnyomás cirkadián ritmusa beszűkült volt IGT-ben. A szívfrekvenciát szintén szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk IGT-s csoportban a kontrollhoz viszonyítva, míg a non-dipperek aránya szignifikánsan magasabb volt IGT-s egyének körében a kontroll csoporthoz képest.

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

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

A teljes vizsgálati populációban a paraszimpatikus funkciót jellemző reflexesztek közül a mélylégzés teszt szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás vérnyomás monitorozás során általunk megadott összes paraméterrel. Az összefüggés szignifikánsan pozitívnak bizonyult a

szívfrekvencia 24 órás átlagértékével és a szisztolés és diasztolés diurnális index értékekkel kapcsolatban, illetve negatív korrelációban volt a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékével. A szívfrekvencia 24 órás átlagértéke negatív összefüggésben volt a 30/15 hányadossal valamint az orthostasis teszttel, azaz a magasabb szívfrekvenciához nagyobb mértékű felállást követő vérnyomásesés tartozott. A 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek pozitív összefüggést mutattak az orthostasis teszt eredményeivel, míg a handgrip teszt értékeivel negatívan korreláltak. Pozitív összefüggés igazolódott a 24 órás diasztolés átlagvérnyomás értékek és az orthostasis teszt eredményei között. A magasabb 24 órás átlagvérnyomás értékekhez nagyobb felállást követő vérnyomásesések tartoztak, azaz akinek magasabb volt a vérnyomása, annak nagyobb mértékű volt az orthostasisa.

IV.4. Az autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában, a kardiovaszkuláris rizikófaktorok potenciális kóroki szerepe

Az egyes csoportok HRVti és ABPM paramétereinek összehasonlításakor jól megfigyelhető, hogy kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában szignifikánsan emelkedett volt a 24 órás diasztolés átlagvérnyomás és a non-dipper jelenség előfordulása a kontroll csoporthoz viszonyítva. Hasonló, de sokkal jelentősebb mértékű különbségeket észleltünk a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének és a kontroll csoport összehasonlításakor. Továbbá, a vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális index értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, míg a 24 órás szisztolés átlagvérnyomás értékek szignifikánsan magasabbak voltak kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének esetében a kontroll csoporthoz képest.

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

IV.5. A szenzoros neuropathia kialakulásának rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában

Csökkent glukóztoleranciában mind a kardiovaszkuláris autonóm, mind pedig a szenzoros neuropathia prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest. A két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereit összehasonlítva szignifikánsan magasabb HbA_{1c}, éhomi vércukorérték, 120' vércukorérték, súly, BMI, szisztolés és diasztolés vérnyomás és szívfrekvencia értékeket találtunk IGT-ben a kontroll csoporttal szemben.

A csökkent glukóztoleranciával összefüggő paraméterek közül melyek magyarázzák a szenzoros neuropathia jelenlétét IGT-ben logisztikus regressziós modell segítségével határoztuk meg.

A szenzoros neuropathia prevalenciája 11-szer magasabb volt csökkent glukóztoleranciában (OR: 11,23; 95%CI: 3,57-35,35) összehasonlítva a kontroll csoporttal. Ezt az összefüggést nem magyarázta sem az elhízás (BMI) (OR: 12.97, 95%CI: 3.65-46.00), sem a szívfrekvencia vagy a vérnyomásparaméterek (OR: 17.10, 95%CI: 4.28-68.28), sem pedig az autonóm neuropathia fennállása (OR: 13.87, 95%CI: 3.18-60.58), csupán a vércukoparaméterekre való további korrekció (OR: 1.58, 95%CI: 0.07-35.68). Következő lépésként a vércukorparamétereket külön-külön hozzáadva a modellhez a HbA_{1c}-nek nem volt jelentős hatása a szenzoros neuropathia és az IGT közötti kapcsolatra (OR: 13.94, 95%CI: 1.84-105.5), míg az éhomi vércukor jelentősen gyengítette a kapcsolatot (OR:6.75, 95% CI: 1.33-34.27), és a szignifikanciát az összefüggés a 120' vércukorra történő korrekció során veszítette el (OR: 3.76, 95%CI: 0.26-54.10).

A szenzoros neuropathiában szenvedő csoportban szignifikánsan magasabb volt az életkor ($p=0,003$), a BMI ($p=0,003$), a testsúly ($p=0,001$), a testmagasság ($p=0,033$), a HbA_{1c} érték ($p<0,0001$), az éhomi vércukorérték ($p<0,0001$), a 120' vércukorérték ($p<0,0001$), az összkoleszterin ($p=0,031$) és az LDL-koleszterin szint ($p=0,027$) a szenzoros neuropathia mentes csoporthoz képest. A szenzoros neuropathia szignifikánsan gyakoribb volt kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő egyének körében ($p<0,0001$), csökkent glukóztoleranciában ($p<0,0001$) és férfiakban ($p=0,053$). Nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két csoport között a dohányzásban, a szisztolés és a diasztolés átlagvérnyomás értékekben, valamint a triglicerid és a HDL-koleszterin szintekben.

A szenzoros neuropathiával univariációs tesztekben összefüggést ($p<0,1$) mutató paraméterek mindegyikét elérhetővé tettük a logisztikus regressziós modell számára, majd a

paraméterek lépésenkénti eltávolításával határoztuk meg a szenzoros neuropathia független meghatározóit. A szenzoros neuropathia független prediktorai a vizsgálati populációban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, az életkor, a 120' vércukor és a testmagasság voltak.

IV.6. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben

Sikeresen azonosítottunk olyan genetikai variánsokat, amelyek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a neuropathia fokozott (22-49-szeres) kockázatával rs2032930 és rs2032931 RMI2 génben, rs604349 MYBPHL génben és csökkent (0,07-0,08-szoros) kockázattal a rs91778 a MVB12B génben és a rs2234753 a RXRA génben.

Összevetettük ezen genetikai variánsok kapcsolatát az egyes klinikai paraméterekkel. Számos összefüggést találtunk a genetikai variánsok és az idegfunkció között. Az rs2032930 genetikai variáns szignifikáns összefüggést mutatott a n. medianuson 5 (p = 0,042) és 250 Hz-en (p = 0,003), és a n. peroneuson az 5 Hz-en mért áramérzet küszöbértékekkel (p = 0,037), valamint a mélylégzés teszttel (p = 0,022) és NTSS-6-val (p = 0,023). Az rs2032931 szignifikáns összefüggést mutatott a n. medianuson 250 Hz-en (p = 0,003), továbbá a n. peroneuson 5 Hz-en (p = 0,037) mért áramérzet küszöbértékekkel, valamint a mélylégzés teszttel (p = 0,022) és NTSS-6-val (p = 0,023). Az rs604349 szignifikáns összefüggést mutatott a n. medianuson 2000 (p = 0,049), 250 (p = 0,018) és 5 Hz-en (p = 0,005) mért értékekkel, továbbá a Q-Sense melegérzet küszöbértékekkel (p = 0,042). Az rs917778 genetikai variáns szignifikáns összefüggést mutatott a Q-sense hidegérzet küszöbértékkel (p = 0,01). Az rs2234753 szignifikáns összefüggést mutatott a n. medianus 2000 Hz-en mért áramérzet küszöbértékkel (p = 0,02), továbbá a mélylégzéses teszttel (p = 0,04), valamint a NTSS-6-val (p = 0,003).

V. KÖVETEKEZTETÉSEK

1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben is előfordulhat, kifejezett mértékű is lehet, és egyaránt érintheti a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszert.
2. A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek és a szívfrekvencia variabilitás értékelése csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél egyaránt alkalmasak az kardiovaszkuláris autonóm funkciózavar kimutatására.
3. IGT-ben észlelt kardiovaszkuláris autonóm neuropathia hozzájárulhat az IGT-ben szenvedő betegek fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.
4. Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás is kimutatható, amely elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti, kialakulásában meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége.
5. A szenzoros károsodás megítélésére használt kvantitatív tesztek közül a Neurometer segítségével meghatározott áramérzet küszöbérték meghatározás, valamint a Medoc rendszerrel végzett melegérzet meghatározás tűnik alkalmasnak a vékony rostok károsodásának a korai kimutatására. Ezen nem-invazív vizsgálómódszerek, a korai idegkárosodás kimutatására használt, invazív bőrbiopszia alternatívájaként szolgálhatnak.
6. Adataink alapján IGT-s egyéneknél a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros tesztek már olyan egyének körében is kórosak lehetnek, akiknél a neuropathia klinikai tünetei nem mutathatók ki.
7. A mindennapi orvosi gyakorlatban fontos lehet, hogy disztális szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes jelentkezése esetén gondoljunk IGT fennállására.
8. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében indokolt az ABPM vizsgálat elvégzése a fel nem ismert hypertóniás betegek kiszűrése céljából, illetve fordítva, hypertóniás IGT-s egyének esetében indokoltnak tűnik az autonóm funkció vizsgálata.

9. A hypertonia és az elhízás, mint hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktor, szerepet játszhat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében is.
10. A vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben szenvedő betegekben is kimutatható. Adataink arra engednek következtetni, hogy kialakulásában feltehetően a domináló paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus idegrendszeri túlsúly játszhat szerepet. Véltetően ugyanezen tényezők magyarázhatják az IGT-s betegekben észlelt, az egészséges kontrollokénál magasabb, de még a normális tartományban levő átlagos vérnyomásértékeket.
11. A szenzoros neuropathia kialakulásának független prediktorai a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte és a testmagasság.
12. Nemzetközileg elsőként azonosítottunk teljes exom szekvenálás során olyan genetikai variánsokat, amelyek hatással lehetnek a 2-es típusú cukorbetegben a neuropathia kialakulásának kockázatára.
13. Három olyan genetikai variánszt tudtunk azonosítani (az RMI2 génben az rs2032930 és rs2032931, valamint a MYBPHL génben az rs604349), amelyek a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát jelentős mértékben (22-49-szeresére) növelik.
14. Tanulmányunkban sikerült azonosítani két olyan genetikai variánszt (az MVB12B génben az rs917778 és az RXRA génben az rs2234753), amelyek úgy tűnik, hogy védelmet nyújthatnak a neuropathia kialakulásával szemben.
15. Az rs2032930/rs2032931 genetikai variáns a kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásának nagyobb kockázatával jár. Az rs604349 genetikai variáns csak a szenzoros neuropathia kialakulását befolyásolja.
16. Az rs917778 csökkenti a szenzoros, míg a rs2234753 genetikai variáns mind a szenzoros, mind a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának a kockázatát csökkenti.
17. Eredményeink fényt deríthetnek a diabeteses neuropathia pontosabb pathomechanizmusára, új lehetőségeket nyithatnak a korai prevenció beavatkozásra, valamint diagnosztikus és/vagy terápiás célpontokat jelölhetnek ki.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

A kardiovaszkuláris autonóm és a perifériás neuropathia a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye, a 2-es típusú cukorbetegség több mint a felénél idővel megjelenik. A 2-es típusú diabetes lappangó és időben elhúzódó kórfejlődése lehetőséget teremt arra, hogy diabetes-specifikus szövődmények alakuljanak ki prediabetes állapotában.

Tanulmányainkban értékeltük a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros neuropathia gyakoriságát, jellegzetességeit, és potenciális rizikófaktorait csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél. Eredményeink igazolják, hogy a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros neuropathia már csökkent glukóztolerancia esetén is gyakori szövődmény. A kardiovaszkuláris autonóm károsodás a paraszimpatikus és a szimpatikus rendszert egyaránt érinti, egyes esetekben már csökkent glukóztolerancia fennállása esetén is jelentős fokú.

Új adatként igazoltuk a szívfrekvencia variabilitás időtartománybeli paraméterének-, továbbá a szisztolés és a diasztolés diurnális index értékének beszűkülését csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél. Csökkent glukóztoleranciában észlelt kardiovaszkuláris autonóm neuropathia hozzájárulhat a csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.

Új adatként igazoltuk, hogy egyes nem-invazív vizsgálómódszerek, a korai vékonyrost idegkárosodás kimutatására használt, invazív bőrbíopszia alternatívájaként szolgálhatnak. Igazoltuk, hogy a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a testmagasság a szenzoros neuropathia kialakulásának független meghatározói.

A diabeteses neuropathia genetikai biomarkereiről nem állnak rendelkezésre határozott információk, bár az elérhető adatok alátámasztják a genetikai fogékonyságot, és hasznos betekintést nyújthatnak a cukorbetegség szövődményének patogenetikai mechanizmusaihoz. Azonban az adatok korántsem elégségesek és nem nélkülözik a széleskörű, legalább teljes exom szintű (WES) megközelítést, amely ma már elengedhetetlen.

Nemzetközileg is elsőként azonosítottunk teljes exom szekvenálás során olyan genetikai variánsokat, amelyek jelentősen befolyásolhatják a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát. Ezek a genetikai variánsok megteremthetik az alapját új diagnosztikai markerek, illetve terápiás célpontok kijelölésének.

VII. AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ SAJÁT, EGYETEMI DOKTORI FOKOZAT (PhD) MEGSZERZÉSE ELŐTTI KÖZLEMÉNYEK

Putz Zs., Jermendy Gy. Szokatlan aetiológiájú lábsérülés diabeteszes neuropathia talaján. Diabetologia Hungarica 2003;11:275-7.

Putz Zs., Nadas J., Jermendy G. Severe but preventable foot burn injury in diabetic patients with peripheral neuropathy. Med Sci Monit. 2008;14(9):CS89-91. **IF: 1.514 Független idéző: 23**

Putz Z., Tabak A. G., Toth N., Istenes I., Nemeth N., Gandhi R. A., Hermanyi Z., Keresztes K., Jermendy G., Tesfaye S., Kempler P. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 2009;32(1):181-3. **IF: 6.718 Független idéző: 90**

VIII. AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ SAJÁT, EGYETEMI DOKTORI FOKOZAT (PhD) MEGSZERZÉSE UTÁNI KÖZLEMÉNYEK

Putz Z., Nemeth N., Istenes I., Martos T., Gandhi R. A., Korei A. E., Hermanyi Z., Szathmari M., Jermendy G., Tesfaye S., Tabak A. G., Kempler P. Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. Diabet Med. 2013;30(3):358-62. **IF: 3.064 Független idéző: 20**

Papanas N., Katsiki N., **Putz Z.**, Mikhailidis D. P. Diabetes, obesity and vascular disease--an update. Curr Pharm Des. 2013;19(27):4900-3. **IF: 3.288 Független idéző: 4**

Putz Z., Martos T., Nemeth N., Korei A. E., Vagi O. E., Kempler M. S., Kempler P. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? Curr Diab Rep. 2014;14(10):537. **IF: 3.08 Független idéző: 25**

Istenes I., Korei A. E., **Putz Z.**, Nemeth N., Martos T., Keresztes K., Kempler M. S., Erzsebet V. O., Vargha P., Kempler P. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(4):305-12. **IF: 3.553 Független idéző: 26**

Várkonyi T., Körei A., **Putz Zs**, Lengyel Cs, Kempler P. Gastrointestinal aspects of autonomic neuropathy: hidden dangers. General Medicine Open. 2017;1. **IF: 1.221 Független idéző: 0**

Nemeth N., **Putz Z.**, Istenes I., Korei A. E., Vagi O. E., Kempler M., Gandhi R., Jermendy G., Tesfaye S., Tabak A. G., Kempler P. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(7):609-14. **IF: 3.318 Független idéző:**

Korei A. E., Kempler M., Istenes I., Vagi O. E., **Putz Z.**, Horvath V. J., Keresztes K., Lengyel C., Tabak A. G., Spallone V., Kempler P. Why Not to Use the Handgrip Test in the Assessment of Cardiovascular Autonomic Neuropathy Among Patients with Diabetes Mellitus? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(1):66-73. **IF: 2.087 Független idéző: 14**

Vagi O. E., Svebis M. M., Domjan B. A., Korei A. E., Istenes I., **Putz Z.**, Meszaros S., Hajdu N., Bekeffy M., Tesfaye S., Kempler P., Horvath V. J., Tabak A. G. Association of Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Distal Symmetric Polyneuropathy with All-Cause Mortality: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Res.* 2021;2021:6662159. **IF: 4.061 Független idéző: 4**

Putz Z., Tordai D., Hajdu N., Vagi O. E., Kempler M., Bekeffy M., Korei A. E., Istenes I., Horvath V., Stoian A. P., Rizzo M., Papanas N., Kempler P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther.* 2022;44(5):813-23. **IF: 3.3 Független idéző: 26**

Ziegler D., Porta M., Papanas N., Mota M., Jermendy G., Beltramo E., Mazzeo A., Caccioppo A., Striglia E., Serhiyenko V., Serhiyenko A., Rosta L., Stirban O. A., **Putz Z.**, Istenes I., Horvath V., Kempler P. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(4):e250821195830. **IF: 2.4 Független idéző: 11**

Korei A. E., **Putz Z.**, Vagi O. E., Tordai D. Z., Menyhart A., Istenes I., Horvath V. J., Kempler P. The handgrip test - A historical test for diabetic autonomic neuropathy or a marker of something else? *J Diabetes Complications.* 2024;38(2):108668. **IF: 2.9 Független idéző: 1**

Tordai D. Z., Hajdu N., Racz R., Istenes I., Bekeffy M., Vagi O. E., Kempler M., Korei A. E., Tobias B., Illes A., Piko H., Kosa J. P., Arvai K., Papp M., Lakatos P. A., Kempler P., **Putz Z.** Genetic Factors Associated with the Development of Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3). **IF: 4.9 Független idéző: 4**

Hajdu N., Racz R., Tordai D. Z., Bekeffy M., Vagi O. E., Istenes I., Korei A. E., Kempler P., **Putz Z.** Genetic Variants Influence the Development of Diabetic Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12). **IF: 4,9 Független idéző: 2**

Közlemények összesített IF: 50.304

IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Nagyon köszönöm Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Farsang Csaba, Dr. Szathmári Miklós és Dr. Takács István Professzor Uraknak, hogy a klinika igazgatójaként a tudományos munkám támogatták.

Mély hálával és köszönettel tartozom Kempler Péter Professzor Úrnak, hogy az általa vezetett kutatócsoportban már egyetemi hallgatóként megkezdhettem a tudományos munkám, s aki az évek során felmerülő nehézségek ellenére is folyamatosan kitartásra biztatott. A kutatásban eredeti ötletei mindvégig formálták tudományos szemléletem, az eredmények publikálásához gyakorlati útmutatásai nélkülözhetetlenek voltak.

Hálásan köszönöm korábbi munkahelyi vezetőm, Jermendy György Professzor Úrnak az orvosi pályám kezdetén nyújtott segítségét, valamint folyamatos, a tudományos kutatás és a mindennapi klinikai munka terén egyaránt megnyilvánuló ösztönző támogatását.

Köszönetem fejezem ki a neuropathia munkacsoport jelenlegi és korábbi kollegáinak, valamint minden társszerző kollegám értékes hozzájárulását. A neuropathia vizsgálatok elvégzésében Gulyásné Gáspár Erika volt a segítségemre, munkáját nagyon köszönöm. A genetikai vizsgálatok elvégzéséért köszönettel tartozom Prof. Dr. Lakatos Péternek és Dr. Kósa Jánosnak, valamint a Molekuláris Biológiai Laboratórium munkatársainak.

Hálás vagyok kitűnően végzett és jelenlegi PhD-, TDK hallgatóim lelkes, odaadó munkájukért. Külön köszönöm dr. Tordai Dóra Zsuzsannának a segítségét, baráti támogatását. Köszönöm Prof. dr. Tabák Ádámnak és Papp Mártonnak az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségét, valamint köszönöm Solomon Tesfayenak és Rajiv Gandhinak a munkámhoz adott gyakorlati útmutatásait.

Az elért eredményeket minden téren Szüleim, Testvéreim és Férjem folyamatos, önzetlen támogatásának köszönhetem, pótolhatatlan segítségükért a legnagyobb hálával és köszönettel tartozom.