

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	13
I. Az értekezés témáinak irodalmi áttekintése	16
I.1. A neuropathia mint interdiszciplináris kórkép.....	16
I.2 A diabeteses neuropathia pathomechanizmusa	16
I.2.1. Az idegszövet mikrocirkulációjának károsodása	17
I.2.2. Metabolikus tényezők direkt hatásai az idegszövetre	18
I.3. A diabeteses neuropathia prevalenciája	21
I.4. A szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége	22
I.5. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége.....	24
I.6. A szívfrekvencia variabilitás prognosztikus jelentősége	26
I.7. A neuropathia összefüggése a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal.....	28
I.8. Neuropathia prediabetesben	30
I.9. Genetikai tényezők potenciális szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában	35
II. CÉLKITŰZÉS.....	46
II.1. Milyen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	46
II.2. Alkalmasak-e a hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia vizsgálatára csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	46
II.3. Melyek a szenzoros neuropathia jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	46
II.4. Alkalmazhatóak-e a rendelkezésre álló nem-invazív szenzoros tesztek csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szenzoros károsodás kimutatására?	46
II.5. Igazolható-e összefüggés az autonóm funkció és a 24 órás vérnyomás-paraméterek között csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének esetében?	46
II.6. Melyek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél, kimutatható-e a kardiovaszkuláris rizikótényezők kóroki szerepe?	46

II.7. Melyek a szenzoros neuropathia kialakulásának kockázati tényezői csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél, és melyek a független rizikófaktorok?.....	46
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 betegekben? ...	46
III. MÓDSZEREK	47
III.1. A betegbeválasztás feltételei.....	47
III.1.1. A kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél	48
III.1.2. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben.....	52
III.2. Vizsgálati módszerek	54
III.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata	54
III.2.1.1. Standard kardiovaszkuláris reflextesztek	54
III.2.1.2. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás elemzése.....	57
III.2.1.3. A szívfrekvencia variabilitás analízise	60
III.2.2. A szenzoros neuropathia vizsgálata.....	60
III.2.2.1. Kalibrált hangvilla.....	60
III.2.2.2. Monofilamentum	61
III.2.2.3. Neurometer készülék	61
III.2.2.4. Medoc készülék	63
III.2.2.5. Q-Sense	64
III.2.2.6. Neuropathia Total Symptom Score.....	65
III.2.3. DNS izolálás	66
III.2.3.1. Teljes exom szekvenálás (WES)	66
III.2.4. Statisztikai elemzés.....	67
III.2.4.1. A cirkadián vérnyomásváltozások beszűkülésének, valamint a szenzoros és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél	68
III.2.4.2. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben.....	68
IV. EREDMÉNYEK	70

IV.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél	70
IV.2. A szenzoros neuropathia jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél	74
IV.3. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában	76
IV.4. Az autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában, a kardiovaszkuláris rizikófaktorok potenciális kóroki szerepe	82
IV.5. A szenzoros neuropathia kialakulásának rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában	86
IV.6. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben	89
V. MEGBESZÉLÉS	94
V.1. Milyen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	94
V.2. Alkalmasak-e a hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek az autonóm neuropathia vizsgálatára csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	95
V.3. Melyek a szenzoros neuropathia jellegzetességei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél?	96
V.4. Alkalmazhatóak-e a rendelkezésre álló nem-invazív tesztek csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szenzoros károsodás kimutatására?	98
V.5. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában	99
V.6. Melyek a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulását befolyásoló tényezők csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyéneknél, kimutatható-e a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kóroki szerepe?	101
V.7. A szenzoros neuropathia rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában	103
V.8. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben	104
VI. KÖVETKEZTETÉS	108
VII. ÖSSZEFOGLALÁS	111
VIII. IRODALOMJEGYZÉK	112
IX. AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ SAJÁT, EGYETEMI DOKTORI FOKOZAT (PhD) MEGSZERZÉSE ELŐTTI KÖZLEMÉNYEK	145

X. AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ SAJÁT, EGYETEMI DOKTORI FOKOZAT (PhD) MEGSZERZÉSE UTÁNI KÖZLEMÉNYEK.....	145
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	148

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM-ambulatory blood pressure monitoring- 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás

ACE- angiotensin-converting enzyme- angiotenzin-konvertáló enzim

ADA- Amercian Diabetes Association- Amerikai Diabetes Társaság

ADRA2B-adrenoceptor alfa 2B

AGE- advanced glycation end-product- végglikációs termék

Ala- alanin

ALR- aldóz-reduktáz

APOE- apolipoprotein E

ATRAMI- Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction

BAM- Binary Alignment Map

BMI- body mass index- testtömeg index

CAN- cardiovascular autonomic neuropathy- kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

CAT- catalase- kataláz

CPT- current perception threshold-áramérzet küszöbérték

DAG-diacilglycerol

Daytime-RRS/daytime-RRD- nappali időszak szisztolés és diasztolés átlagvérnyomásai

DCCT/EDIC- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study

DIS/DID- systolic diurnal indexes-diastralic diurnal indexes- szisztolés és diasztolés diurnális index

DPN- diabeteses polyneuropathia

DSPN- distal symmetric polyneuropathy- disztális szimmetrikus polyneuropathia

EGF- epidermal growth factor- epidermális növekedési faktor

EKG- elektrokardiogram

eNOS- endothelialis nitrogén-oxid-szintáz

ESCRT-I- endosomal sorting complex required for transport-I

GADPH- glicerinaldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz

GDNF- glial cell line-derived neurotrophic factor- glia-sejtvonal-eredetű neurotrófikus faktor

GFRA2- GDNF Family Receptor Alpha-2 -GDNF család alfa-2 receptor

GLO- glioxaláz

GLO1- glioxaláz-1

Glo-1- glioxiláz-1

Glo-2- glioxiláz-2

Gln- glutamin

Glu- glutaminsav

GLUT-1- glükóztranszporter-1

GPx-1- glutation-peroxidáz-1

GRM- genetic relationship matrix-genetikai rokonsági mátrix

GST- glutation S-transzferáz

GSTM1- GST-mu1

GSTT1- GST-theta1

HRV- heart rate variability- szívfrekvencia variabilitás

IDF- Internal Diabetes Federation

IENFD- intraepidermal nerve fiber density- intraepidermális idegrostok lineáris sűrűsége

IFG- impaired fasting glycaemia-emelkedett éhomi vércukorszint

IGT- impaired glucose tolerance- csökkent glukóztolerancia

IGV- Integrative Genomics Viewer

IL-4- interleukin-4

iNOS- indukálható nitrogén-oxid-szintáz

MAF- minor allele frequency-minor allélgyakoriság

MGO- metilglioxál

MIR- mikroRNS

MODY-maturity onset diabetes of the young- fiatal korban manifesztálódó cukorbetegség

MPV- mean platelet volume- thrombocyta volumen

MTHFR- metilén-tetrahidrofolát-reduktáz

MVB12B- multivesicular body subunit 12B

MYBPHL- myosin binding protein H-like

NAD- nikotinamid-adenin-dinukleotid

NADP- nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát

NEURODIAB- Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes- Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja

NF- κ B- nukleáris faktor-kappa B

night-time RRS/night-time RRD- éjszakai periódus szisztolés és diasztolés átlagvényomásai

NGS- Next Generation Sequencing-újgenerációs szekvenálás

NN- normal-to-normal-normálütés

nNOS- neuronális nitrogén-oxid-szintáz

NS- non significant- nem szignifikáns

NTSS-6- Neuropathy Total Symptom Score-6- Neuropathia Teljes Tüneti Skála-6

NO - nitrogén-monoxid

OGTT- oralis glukóztolerancia teszt

PAD- peripheral artery disease- perifériás artériás betegség

PAI-plazminogén aktivátor inhibitor

PARP- poli(adenozin-difoszfát/ADP/-ribóz)-polimeráz

PDPN- painful diabetic peripheral neuropathy- fájdalmas diabeteses neuropathia

PI3K/AKT- phosphatidylinositol 3-kinase- foszfatidilinozitol-3-kináz

PKC- protein-kináz-C

PPAR- peroxisome proliferator-activated receptor- peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor

QST- Quantitative Sensory Testing

RAGE- receptor for advanced glycation end-product-végglikációs fehérjék receptora

RET- rearranged during transfection

RMI2- recQ mediated genome instability 2

RRD- diasztolés átlagvérnyomás

RRMSSD- root mean square of the successive differences- RR-intervallumok különbségeiből számolt átlagérték

RR50- RR-intervallumok különbsége nagyobb, mint 50ms

RRS-szisztolés átlagvérnyomás

ROS- reactive oxygen species-reaktív oxigéngyökök

RXRA- retinoid X receptor alfa

SD-standard deviation-standard deviáció

SDRR- standard deviation of the RR interval- RR-intervallumok standard deviációja

SLC192/SLC193- solute carrier gene 192/solute carrier gene 193

SLC19A2/SLC19A3- solute carrier family 19A2/solute carrier family 19A3

SNP- single nucleotide polymorfizmus- egy ponton nukleotid polymorfizmus

SNV- single nucleotide variant- egy ponton nukleotid variáns

TCF7L2- transcription factor 7-like 2

TGFβ- transforming growth factor beta - transzformáló növekedési faktor béta

TKT- transzketoláz

TNFα- tumornecrosis factor alfa

THTR1/THTR2- tiamin transzporterek

TRMA- thiamine-responsive megaloblastic anaemia

TRPA1- transient receptor potential cation channel subfamily A member 1- tranziens receptor potenciális kationcsatorna A1

TSA- Thermal Sensory Analyzer

UDP- GlcNAc- uridin-difoszfát N-acetil-glükózamin

UKPDS- U.K. Prospective Diabetes Study

UTR- untranslated region- nem transzlálódó régió

VCF- Variant Call Format

VEGF- vascular endothelial growth factor- vaszkuláris endothel növekedési faktor

VGSC- voltage-gated sodium channel-feszültségfüggő nátriumion-csatorna

VLF- very low frequency- nagyon alacsony frekvenciájú

VNTR- variable number of tandem repeat

VSA- Vibratory Sensory Analyzer

vWF- von Willebrand-faktor

WESDR- Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

WES- whole exome sequencing- teljes exom szekvenálás

WHO-World Health Organization

BEVEZETÉS

A cukorbetegség idült szövődményeit, didaktikai szempontok alapján, hosszú évek óta mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris szövődményekre szokás osztani. A mikrovaszkuláris szövődmények sorába tartozó retinopathia, nephropathia és a neuropathia diabetes specifikusnak minősül. A makrovaszkuláris szövődmények, a stroke, a szívinfarktus és a perifériás verőérbetegség az atherosclerosis különböző megnyilvánulási formái. A mikrovaszkuláris szövődmények közül kiemelkedő jelentőségű a neuropathia, amely a cukorbetegség rossz prognózisú szövődménye és a cukorbetegnek több mint felénél idővel megjelenik.

Magyarországon –Európában is az elsők között- Kempler Péter Professzor Úr kezdett el foglalkozni a kardiovaszkuláris és szenzoros neuropathia vizsgálatával. Kempler Péter Professzor Úr kutatócsoportjának a munkájába kapcsolódtam be, immár 30 évvel ezelőtt. Mérvadó becslések szerint a cukorbetegség és előállapotainak mintegy 50%-os emelkedésével számolhatunk, mely a szövődmények, így a neuropathia gyakoribb előfordulását is eredményezi. A kardiovaszkuláris autonóm-, és a szenzoros neuropathia jelenléte alapvetően meghatározza a cukorbeteg életminőségét, életkilátásait, valamint befolyással van a betegek mortalitására (1).

Az autonóm és a szenzoros károsodás a progrediáló neuropathia-formák közé tartozik, amelynek klinikai és prognosztikus jelentősége az utóbbi évtizedekben vált egyértelművé. A disztális szimmetrikus polyneuropathiát (DSPN) napjainkban a diabeteses láb legfontosabb etiológiai tényezőjének tartjuk. A diabeteses láb szövődményeiből eredő kórházi kezelések jelentős kihívást jelentenek az egészségügyi ellátórendszer számára, ezért a DSPN korai felismerése és hatékony kezelése a cukorbeteg holisztikus ellátásának kiemelkedő fontosságú elemei. A vegetatív idegrendszert érintő károsodás rossz prognózisa egyértelműen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) következménye. A CAN részjelenségeként mérséklődik az éjszaka fiziológias körülmények között megfigyelhető szívfrekvencia- és vérnyomás csökkenés. Az autonóm neuropathia és a cirkadián vérnyomásváltozások összefüggését vizsgálva igazolást nyert, hogy a diurnális ritmus megváltozása hypertóniás cukorbetegben az autonóm neuropathia függvénye. A vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológias csökkenésének elmaradásáért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és a szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé.

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.

Munkacsoportunk elsőként igazolta, hogy már csökkent glukóztolerancia (IGT) esetén is igazolható kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia fennállása. Kiemelendő, hogy a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióban szenvedők negyedében a károsodás már kifejezett mértékű, egyaránt érinti a paraszimpatikus és a szimpatikus idegrendszert. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben a 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. 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. Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás is kimutatható, ami elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti. Kialakulásában vélhetően meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége.

A cukorbetegség egy részében súlyosfokú neuropathia fordulhat elő tartósan kedvező anyagcserehelyzet mellett, más betegekben – ritkábban – a tartósan kedvezőtlen anyagcserehelyzet sem jár érdemi idegbántalommal. Ennek hátterében elsősorban genetikai eltérések szerepe tételezhető fel.

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. A közelmúltban végzett tanulmányunkban elsőként sikeresen azonosítottuk, olyan genetikai variánsokat, amelyek befolyásolhatják a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát.

Mindazonáltal ezek a genetikai variánsok magasabb szintű szabályozó rendszerek részei lehetnek, amelyek közvetetten befolyásolják a neuropathia kialakulását befolyásoló patofiziológiai folyamatokat. Adataink nagyobb esetszámon történő validálását követően, olyan új eredmények lesznek a kezünkben, amelyek fényt deríthetnek a diabeteses neuropathia pontosabb pathomechanizmusára, valamint új prevenciók lehetőségeit teremthetnek, illetve új diagnosztikus és/vagy terápiás célpontokat is kijelölhetnek.

I. Az értekezés témáinak irodalmi áttekintése

I.1. A neuropathia mint interdiszciplináris kórkép

A neuropathia az esetek döntő többségében nem önálló kórkép, hanem más betegségek részjelenségeként, illetve szövődményeként jelentkező tünet vagy tünetegyüttes. Napjainkban a neuropathiák közel egyharmadát diabeteses, egyharmadát alkoholos eredetűnek tartják, a harmadik harmadot kitevő ritkább kórokok közé pedig több száz betegség tartozik (2). Az igen szerteágazó etiológiából is adódik, hogy a neuropathia a lehető legszélesebb értelemben vett interdiszciplináris témakör. Fontos megemlíteni, hogy az idegbántalom szerteágazó klinikai tünetegyüttese miatt a neurológiai, sebészeti, érsebészeti, reumatológiai, ortopéd-traumatológiai, gyermekgyógyászati, urológiai és rehabilitációs aspektusok is nagy gyakorlati jelentőséggel bírnak. A belgyógyászaton belül a neuropathia elsősorban a diabetológia, a kardiológia, a hepato-gasztroenterológia, az endokrinológia és a hematológia területét érinti.

I.2 A diabeteses neuropathia pathomechanizmusa

A diabeteses neuropathia kialakulásának pontos mechanizmusa a folyamatosan bővülő ismereteink ellenére teljesen még ma sem tisztázott. A patogenetikai háttér feltárásában az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak – különösen gyors fejlődés zajlik a molekuláris biológiai mechanizmusok megismerése terén -, egyes részkérdések azonban még ma sem teljesen tisztázottak, amely a szövődmény biomarkereinek feltárására ösztönözte a kutatókat.

A neuropathia kialakulásában döntően két mechanizmus vesz részt, a vasa nervorum funkcionális és vagy strukturális károsodása, illetve hyperglycaemia idegelemeket közvetlenül érő hatása (3, 4). A folyamatok párhuzamosan zajlanak, és köztük számos kapcsolódási pont ismert.

Az egyik ilyen kiemelt jelentőségű kapcsolatot a nitrogén-monoxid (NO) jelenti, amelynek szöveti szintje az endoneurális véráramlás károsodásának, valamint az oxidatív gyökök fokozott képződésének eredményeként csökkenhet. A NO a nitrogén-monoxid-szintáz enzimek működésével képződik L-argininből. Az enzimsaládot az indukálható (iNOS), az endothelialis (eENOS) és a neuronális (nNOS) izoformák alkotják, aktivitásuk

különböző noxák hatására változik. Az eNOS-aktiváció az oxidatív stressz elmélyülését és az idegsejtek károsodását eredményezi. Az iNOS-aktivitás gátlása ugyanakkor védő hatású (5, 6). A NO-nak meghatározó szerepe van az endothel-függő vasodilatációban, és szöveti szintjén a diabeteses neuropathiában jellemző endoneurialis véráramlást érintő károsodás és az oxidatív stressz egyaránt csökkenti.

I.2.1. Az idegszövet mikrocirkulációjának károsodása

Az endothelsejtek glukózfelvétele a glukóztanszporter-en (GLUT-1) keresztül, koncentráció-grádiens követve történik. Az így emelkedett intracelluláris glukózmennyiséghez vezető hyperglycaemia több folyamaton keresztül eredményez endothel diszfunkciót. Jellemző a mitokondriumok fokozott reaktív oxigén species (ROS) termelése, amely a DNS-t károsító hatásán keresztül poli(adenozin-difoszfát/ADP/-ribóz)-polimeráz (PARP) aktivációhoz vezet, amely viszont gátolja a glikolízisben résztvevő gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GADPH) működését. Fokozódik a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) és a protein-kináz C (PKC) expressziója, valamint véglikációs termékek (AGE) szaporodnak fel.

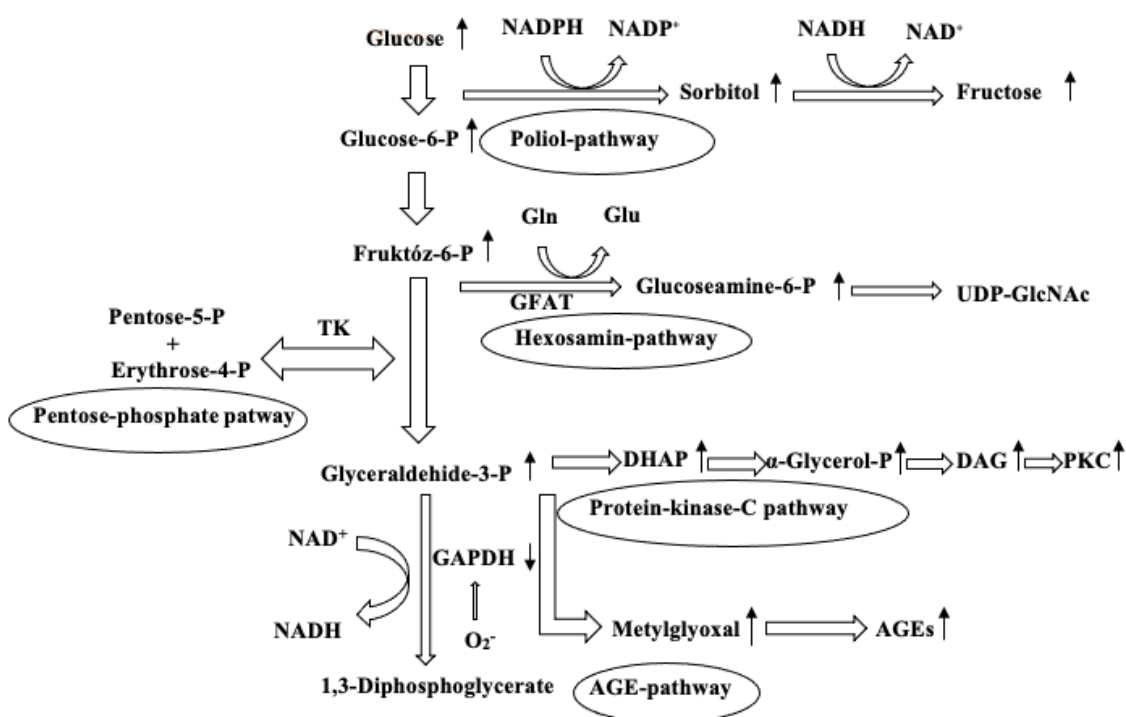
A fenti folyamatok következtében az endothelium működészavara lép fel. Megnő a vasoconstrictor hatású anyagok (pl. endothelin és angiotenzin) termelése (7, 8) míg a vasodilatator molekulák (pl. prostacyclin, bradikinin) termelődése csökken. A kialakuló hypoxia indukálja az érfal-eredetű növekedési faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) termelődését, amely microangiopathiás károsodáshoz vezet: az endothelsejtek térfogata megnő, megvastagszik a basalis membrán, az intimahyperplasia és – hypertrophia következtében a kapillárislumen átmérője beszűkül, az endothel fenestrációja endoneurialis oedemához vezet, még tovább rontva a szöveti oxigenizációt.

A neuropathia kialakulásában jelentős szerepe van az érfali károsodás mellett a luminalis tényezőknek. A vasoconstrictor, illetve –dilatator ágensek megváltozott termelődése az endothel és a thrombocyta kölcsönhatásán alapuló primer hemostázis károsodását vonja maga után, amely tetten érhető pl. a thrombocyta-volumen (MPV) érték emelkedésében (9). Emellett fokozódik a von Willebrand-faktor (vWF) termelése, károsodik a fibrinolízis, és csökken a vörösvértestek rugalmassága, valamint megváltozik azok oxigénkötő és –leadó képessége.

Hyperglycaemiában a koagulációs rendszer aktivitása is megváltozik: fokozódik a fibrinogénszintézis, a thrombingeneráció, csökken a protein C és S szintje, és prokoagulációs alvadási faktorok (pl. FVII) kerülnek túlsúlyba. A fehérjeglikáció következtében csökken az antithrombin-III aktivitása. Az emelkedett fibrinogén és alfa2-makroglobulin, valamint a csökkent albumin hyperviscositáshoz vezet, melyet súlyosbít a tartós hyperglycaemiával járó haemoconcentratio (10).

1.2.2. Metabolikus tényezők direkt hatásai az idegszövetre

A metabolikus útvonal patogenetikai jelentőségét folyamatosan vizsgálják. Hyperglycaemia következtében emelkedik az idegsejtekbe jutó glukóz mennyisége, amelyet a hexokináz kapacitás egy ideig kompenzál, maximális kapacitás határán azonban felerősödnek az alternatív anyagcsere utak, a szorbitol és hexozamin út, valamint a protein-kináz C (PKC) aktivációhoz és a fokozott végglikációs termékek (AGE) képződéséhez vezető mechanizmusok (1. ábra) (11-13).



1. ábra. Hyperglycaemia hatására aktiválódó alternatív anyagcsere-útvonalak (11-13)

A poliál-anyagcsereút az alternatív anyagcsereutak közül a legrégebben tanulmányozott, ezért részleteiben is a legjobban tisztázott folyamatsor (12, 13). Lényege a glukóz szorbitolon keresztül fruktóz-1-foszfáttá történő alakulása, amely fruktóz-1,6-difoszfáton keresztül egy későbbi fázisban szükség szerint újra beléphet a glikolízis reakcióútjába. A reakcióút első lépéseként a glukózt az aldózreduktáz enzim szorbitollá alakítja, második lépéseként a szorbitol szorbitol-dehidrogenáz hatására fruktózzá alakul. Az aldóz-reduktáz a glukóz iránt kisebb affinitású, mint a hexokináz enzim. Így csak akkor lép működésbe, ha utóbbi kapacitása maximálisan lekötött. A folyamat létrejöttében, ütemének szabályozásában a glukóz $\rightarrow$ szorbitol átalakulást katalizáló aldóz-reduktáz enzim az úgynevezett rate-limiting, azaz a reakciósebességet meghatározó tényező. A szorbitol, illetve a reakcióút átmeneti végtermékeként megjelenő ketocukor, a fruktóz fokozott képződése összetett mechanizmusokkal károsítja a szövetek (így az idegszövet) működését (14):

- Hiperozmózis, illetve az ozmotikus kompenzáció eredményeként, a könnyen diffundáló ozmolitok (mioinozitol, taurin) vesztésével kialakuló ozmolitarány-változás.
- Az aldóz-reduktáz kofaktoraként ható NAD(P)H szintjének a csökkenése a glutationképződés és ezen keresztül a glutation redox ciklus működészavarát eredményezi. Utóbbi a szervezet antioxidáns védelmi rendszerének egyik fontos eleme, működészavara az antioxidáns védelem csökkenésével jár.
- A reakciósorozat második lépését, a szorbitol $\rightarrow$ fruktóz átalakulást a NAD-kofaktor NADH-vá történő átalakulása kíséri. Egyes felvetések szerint a NADH fokozott jelenléte hozzájárul a hypoxia hatásainak érvényesüléséhez.
- A képződő fruktóz fokozott (a glukózhhoz képest közel tízszeres) mértékben glikozilálódik. Fokozott az autooxidációs készsége, megnő a szabadgyök-felszabadulás, egyben fokozódik az AGE-képződés is.

A hexóz-amin-út lényege, hogy a fruktóz-6-foszfátból, a glutamin-fruktóz-6-foszfát amidotranszferáz hatására, glukózamin-6-foszfát, majd ebből UDP-N-acetil-glukózamin képződik. A reakcióút végterméke a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és a transzformáló növekedési faktor (TGF) β fokozott termelődéséhez, valamint a szignálfehérjék megváltozó képződéséhez vezet. Ez utóbbiak, interferálva az

inzulinreceptor jelátvitelével, az inzulinhatás károsodását, inzulinrezisztencia elmélyülését eredményezi.

A glikolízis egyik kulcsenzime a triózfoszfát-képződés utáni reakciósor katalizáló glicerín-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH). Hyperglycaemia hatására az enzim aktivitása csökken, aminek eredményeként felerősödik két további, élettani körülmények között alárendelt jelentőségű anyagcsereút, a diacilglicerol (DAG) képződésén keresztül történő PKC-aktiváció, illetve a metilglioxál és más reaktív vegyületek okozta AGE-termelődés. A végglükációs fehérjék receptoraikhoz (RAGE) kötődve fokozzák egyrészt az nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B)-aktivitást, másrészt egy sor jelátvivő fehérje (például a mitogén aktivált proteinkináz), vasoaktív tényező (például endothelin-1) és citokin (interleukin-1, -6, tumornecrosis-alfa (TNF- α)) termelődését (15).

A pentózfoszfát út az intracelluláris glukózterhelés csökkentésének további lehetősége. Ez utóbbi reakcióút kulcsenzime a transzketoláz, amelynek kofaktora a B1 vitamin. Az enzim aktivitás fokozása a fruktóz-6-foszfát pentóz-5-foszfáttá alakulásának serkentését, az alternatív anyagcsere utak károsító hatásának csökkentését eredményezheti. Tiaminnal, ill. benfotiaminnal a transzketoláz aktivitás serkenthető, így módon védőhatást gyakorol a mikrovaskuláris szövődmények négy patogenetikai mechanizmusa ellen, a glukóz-vezérelt hexozamin anyagcsereút, a polyol anyagcsereút, a protein-kináz C és a glükációs végtermék (AGE) fokozott aktivitásával szemben (16). A glikolízis egyik kulcsenzime glicerín-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz. Az enzim aktivitása csökken hyperglycaemia, oxidatív stressz hatására, melynek következtében felerősödik két anyagcsere út, a diacilglicerolon keresztül zajló protein-kináz C aktiváció, illetve a metilglioxál okozta AGE termelődés (11, 13).

A neuropathia patogenetikai hátterének a feltárásában az utóbbi évek is jelentős előrelépést hoztak. Korábbi epidemiológiai tanulmányok számos rizikótényezőt tártak fel, mint például az életkor, a női nem, a fizikai munka, az alacsonyabb iskolázottság, a hátrányos/rossz életkörülmények (17, 18). További rizikótényező még a dohányzás, a magas vérnyomás betegség, az elhízás, hypercholesterinaemia, és a diabetes fennállásának az időtartama. (19, 20)

I.3. A diabeteses neuropathia prevalenciája

Napjainkban a cukorbetegség számát világszerte körülbelül 246 millióra, a tünetekkel járó diabeteses neuropathiában szenvedők számát pedig 20-30 millióra becsülik. 2030-ra a cukorbetegség világméretű, járványszerű terjedése következtében a diabeteses neuropathiában szenvedők száma várhatóan megduplázódik (21).

A diabeteses neuropathia prevalenciája (5-100%) az irodalomban igen széles határok között mozog. A gyakoriságban mutatkozó jelentős eltérések nagyban függenek a különböző neuropathia formák diagnosztikus kritériumainak hiányától, az alkalmazott vizsgálómódszerektől, a vizsgált populáció heterogenitásától, a diabetes tartamától és típusától.

Az autonóm neuropathia gyakoriságát 1,6-90% (22) míg a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulását 2,5-50% (23) körül adják meg különböző szerzők. Mérvadó, nagy esetszámot felölelő populáció alapú vizsgálatok alapján a polyneuropathia előfordulása 1-es típusú cukorbetegségben 8-54% közöttinek, 2-es típusú cukorbetegségben pedig 8-46% közöttinek bizonyult (24-30). Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit felmérő legátfogóbb epidemiológiai tanulmányban, az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban a perifériás neuropathia gyakorisága 28%-nak (31), míg az autonóm neuropathia 36%-nak bizonyult (32). Újonnan felismert 1-es típusú diabetesben az autonóm idegrendszeri károsodását először Fraser és mtsai írták le 1977-ben (33). Későbbiekben hazai (34) és külföldi (35) vizsgálatok egyaránt alátámasztották az autonóm neuropathia jelenlétét újonnan felismert 1-es típusú cukorbetegségben, mely vizsgálatokban a prevalencia 14%-nak illetve 7,7%-nak bizonyult.

Újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitusban egy keresztmetszeti tanulmány a szenzoros neuropathia gyakoriságát 26% körülinek (36), míg egy másik tanulmány 10-18% körülinek találta (37).

A Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) tanulmányban az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő résztvevők több, mint egyharmadánál alakult ki diabeteses polyneuropathia (DPN) átlagos 20 éves utánkövetés után (38, 39). Húszonhat évnél a neuropathiás fájdalom kumulatív előfordulása 57%-nak, prevalenciája 20%-nak adódott (40).

Kevés tanulmány foglalkozott a fájdalmas diabeteses neuropathia előfordulási gyakoriságával és kockázati tényezőivel. Az első prospektív tanulmányban kiinduláskor a fájdalmas diabeteses neuropathia prevalenciája 7,2 % volt (41). Utánkövetés 7,3 éve során fájdalmas diabeteses neuropathia 14,9 %-ban volt jelen. Ebben az európai tanulmányban feltűnően túlsúlyban volt a fájdalmas diabeteses neuropathia előfordulása a női résztvevőknél, ami az eddigi legerősebb bizonyítékot szolgáltatja arra, hogy a női nem a fájdalmas diabeteses neuropathia fő kockázati tényezője.

I.4. A szenzoros neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége

A szenzoros idegkárosodás a szervezet egészét érinti, ezáltal szerteágazó panaszokat tud okozni. A szenzoros neuropathia paradox módon két egymással ellentétes tünetcsoportot okozhat. Egyrészt kóros érzetek – fájdalom és érzészavar – jelenhetnek meg (úgynevezett pozitív tünetegyüttes), másrészt a normális érzetek csökkennek, vagy akár meg is szűnhetnek (úgynevezett negatív tünetegyüttes).

Az érzőideg károsodás a fájdalom mellett egyéb érzészavarokat is okozhat, mint pl. zsibbadást, bizsergést és „hangyamászásszerű” érzést. A fájdalom jellemzően égő, szúró, nyilalló, hasogató jellegű. A panaszok főként nyugalomban és éjszaka jelentkeznek. Ellentétben az érszüksületes eredetű fájdalommal, a neuropathiás panaszokat a járás-mozgás nem rontja, hanem inkább enyhíti. Jellemző a panaszok „harisnya, - kesztyű” mintázatú elhelyezkedése. A panaszok jellemzően nem spontán jelentkeznek, hanem valamilyen, gyakran fájdalomtalan inger váltja ki azokat. Típusos eset például, amikor éjszaka a takaró vagy a pizsama érintése elviselhetetlen fájdalmat okoz. Az érzőideg károsodás következtében csökken vagy megszűnik a fájdalom-, a hő-, a tapintás- és helyzetérzés. E „negatív tünetegyüttes” a beteg számára jellemzően semmiféle panaszt nem okoz, s így viszonylag hosszú időn keresztül észrevétlen maradhat. A hypaesthesia következtében a beteg nem érzékeli az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, sokszor mindennapos sérüléseket, melyeket például a mezítláb járás, illetve a cipőben levő kő vagy szög okoz – esetleg maga a cipő nyomja a lábat (42-45). A diabeteses láb létrejöttében a disztalis típusú, szenzoros polyneuropathia (DSPN) a meghatározó kóroki tényező, de a polietiológiás kórkép kialakulásában a motoros és az autonóm rostok károsodása, ill. más tényezők (micro- és macroangiopathia diabetica, strukturális csont- és ízületi eltérések, statikai változások, sérülések, fertőzések) is szerepet kapnak.

Mindemelett a DSPN jelenléte az újkeletű lábfekély kialakulásán kívül a halálozásnak is a legjobb előrejelzője (46). Munkacsoportunk metanalízise alapján a DSPN fennállása az összmortalitás növekedésével jár (47). Lapin és mtsai a halálozás rizikójának szignifikáns emelkedéséről számoltak be fájdalmas diabeteses neuropathiában (PDPN) szenvedő cukorbeteg esetében összehasonlítva DSPN mentes cukorbetegekkel (48).

A cukorbeteg hospitalizációjára az esetek közel egynegyedében a diabeteses láb szindróma miatt kerül sor. Napjainkban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk felét cukorbetegeken végzik, ami egyúttal azt is jelenti, hogy a cukorbetegekben végzett alsó végtagi amputációk aránya nagyságrendekkel gyakoribb a nem diabetesesekhez képest. A cukorbetegeken végzett amputációk 50-75 %-ért a diabeteses neuropathiát teszik felelőssé. Ötéves követés alatt az amputált diabeteses betegek 28-49 %-án kerül sor az azonos oldali végtag újabb amputációjára, az amputációt követő ötéves halálozás eléri a 39-68 %-ot (49-53). Boulton és mtsai-nak adatai szerint a betegek körülbelül egyharmadánál három éven belül, öt év elteltével pedig a betegek csaknem 50%-ánál volt szükség az azonos oldali végtag reamputációjára (54).

A prognózist meghatározó tényezők között figyelemre méltó az is, hogy szenzoros neuropathia fennállása esetén az időskorúak elesési kockázata húszszorosára emelkedik (55). Mindemelett az elmúlt években számos adat gyűlt össze, amely azt sugallja, hogy a cukorbetegség metabolikus és endokrin eltérései befolyásolják a csont mennyiségét és minőségét, amelynek szintén jelentősen fokozott csonttörési kockázat a következménye. A többségében 2-es típusú cukorbeteg körében végzett tanulmányok alátámasztják a D-vitamin-hiány és a neuropathia előfordulása, illetve a neuropathia okozta tünetek súlyossága közötti kapcsolatot. A legújabb tanulmányok a talpi fekélyek kialakulásában is felvetik a D-vitamin-hiány kóroki szerepét (56, 57).

Tekintve, hogy a szenzoros neuropathia az osteoporosis önálló rizikófaktorának tekinthető, az elesések kockázatának jelentős fokozódása miatt a csonttörések kockázata is magasabb lesz. Az osteoporosis és a szenzoros, illetve autonóm neuropathia közötti szoros összefüggés prognosztikus jelentősége még inkább szembeötlő, ha figyelembe vesszük, hogy a csont ásványianyag tartalmának csökkenése független túlélési markernek bizonyult (58-63).

A szenzoros neuropathia korai, tünetmentes stádiumban történő felismerése és megfelelő kezelése - a jó anyagcserekontrollra való törekvésen, a láb önvizsgálatán és a láb gondos ápolásán túl - a diabeteses láb prevenciójának, az amputációk megelőzésének és ezen keresztül a kezelési költségek hatékony csökkentésének, illetve a prognózis javításának is az egyik legfontosabb eszköze lehet (64).

1.5. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentősége

Az autonóm neuropathia tünetegyüttesén belül kiemelkedő fontosságú a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája újonnan felismert cukorbetegekben közel 2%, míg hosszabb ideje fennálló 2-es típusú cukorbetegség fennállása esetén eléri a 60%-ot (65, 66).

Klinikai megjelenése rendkívül változatos lehet, tünetmentes ischaemia és a fájdalomtalan szívinfarktus gyakoribb előfordulása, a keringés és légzés –főként a perioperatív és periintubációs időszakban megfigyelt- hirtelen leállása, valamint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiával összefüggésben megfigyelt ortosztatikus hypotonia, prothrombotikus állapot, major kamrai ritmuszavarok és hirtelen halálesetek. A súlyos kardiovaszkuláris események bekövetkezése szempontjából az autonóm neuropathia és a silent ischaemia együttes előfordulása jelenti a legnagyobb rizikót (67-69). Az autonóm neuropathia negatív hatással van a betegek életminőségére, növelve a morbidást és a mortalitást (70-74).

Az autonóm neuropathia rossz prognózisáért felelős tényezők még napjainkban sem teljesen tisztázottak. Ziegler és mtsai öt éves utánkövetéses vizsgálat metanalízise során igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte ötszöröse emeli a cukorbeteg halálozását (75). A nyugalmi tachycardia, amely a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia egyik legkorábbi és leggyakoribb tünete, az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálatai alapján önmagában is a kardiovaszkuláris-, és az összhálózás emelkedéséhez vezet (76, 77). A rossz prognózist magyarázza a tünetmentes ischaemia (78-80) és a fájdalomtalan szívinfarktus gyakoribb előfordulása is (81-83). Vinik és mtsai 12 tanulmány metanalízise során azt találták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén közel kétszer gyakoribb a silent ischaemia előfordulása (84). Valensi és mtsai 4,5 éves utánkövetéses vizsgálata során az egyidejűleg autonóm idegrendszeri károsodásban és silent ischaemiában szenvedő

cukorbeteg 50 %-ában fordult elő valamely súlyos kardiovaszkuláris esemény (79). Ráadásul az autonóm idegrendszer károsodása növeli a kamrai ritmuszavarok és az infarctust követő kardiovaszkuláris események kockázatát is. A kamrai ritmuszavarok gyakoribb előfordulását összefüggésbe hozzák a QT-távolság vegetatív idegrendszeri károsodásban gyakran megfigyelhető megnyúlásával (65), illetve a QT-diszperzió növekedésével. Figyelemre méltó e szempontból, hogy munkacsoportunk korábbi vizsgálatainak során a korrigált QT-távolság megnyúlásának mértéke és az autonóm neuropathia súlyossága között egyértelmű pozitív összefüggést igazoltunk mind 1-es és 2-es típusú diabetesben (85), mind pedig alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus májbetegségekben is (86). Prospektív kohorsz tanulmányban a korrigált QT-távolság megnyúlása a mortalitás független előrejelzőjének bizonyult diabeteses és nem diabeteses populációban egyaránt (87).

A vérnyomás és szívfrekvencia cirkadián ritmusának megváltozásáért nagyrészt a szimpatovagális egyensúly felborulása - a vagus tónus éjszakai növekedésének elmaradása és a következményes relatív szimpatikus túlsúly - tehető felelőssé (88). Az autonóm idegrendszeri károsodással összefüggő non-dipper jelenség is a halálozás emelkedésével jár és cukorbetegben az akut ischaemiás események napszaki előfordulásának megváltozását eredményezheti (89). Az autonóm neuropathia és a cirkadián vérnyomásváltozások összefüggését vizsgálva bebizonyították, hogy a diurnális ritmus megváltozása hypertóniás cukorbetegben is az autonóm neuropathia függvénye (90). A vérnyomás és szívfrekvencia éjszakai csökkenésének elmaradása számos következménnyel jár, közülük legfontosabb a bal kamra hypertrophia kialakulása.

A bal kamra hypertrophia önmagában is a kardiovaszkuláris halálozás egyik fontos előrejelző tényezője, amely az arrhythmia hajlam fokozásán keresztül még tovább növeli a kardiovaszkuláris rizikót (91, 92). Non-dipper hypertóniásokban igazolták, hogy a paraszimpatikus neuropathia és következményes bal kamra hypertrophia is a QT-távolság megnyúlását eredményezi, ami a kamrai ritmuszavarok és ezen keresztül a hirtelen szívhalál fokozott kockázatával jár (93). A szimpatikus neuropathia következményeként fellépő orthostaticus hypotonia is a mortalitás növekedéséhez vezet (94). Ebben szerepet játszhat, hogy az orthostaticus vérnyomásesés hajlamosít a bal kamra hypertrophiájára (88). Az orthostaticus hypotonia rossz prognózist

magyarázhatja, hogy idősök körében a felállást követő szisztolés vérnyomásesés az esések független előre jelzője (95).

Követéses vizsgálatokban az orthostaticus hypotonia jelenléte emelte a stroke kockázatot (96), a myocardialis ischaemia előfordulását (97) és az összhalálozást is (98). Az orthostaticus hypotonia tünetei gyakran összetéveszthetők a szintén a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következtében létrejövő, felállást követően kialakuló tachycardia-bradycardia szindrómával, mely palpitatio érzéssel, szédüléssel vagy akár syncopéval is járhat (65).

I.6. A szívfrekvencia variabilitás prognosztikus jelentősége

Az autonóm neuropathia rossz prognózist az elmúlt években egyre inkább a szívfrekvencia variabilitás (HRV) beszűkülésével hozzák összefüggésbe (99, 100) amely a vegetatív idegrendszeri károsodás legkorábbi és legérzékenyebb jele (101-103).

A szívfrekvencia szimpatikus-paraszimpatikus szabályozása jól jellemezhető a szívfrekvencia variabilitás (HRV) vizsgálatával (104-106). A szívfrekvencia variabilitásának a különféle mérése aránylag könnyen meghatározható mennyiségi mutatókat szolgáltat. Valójában nem a szívfrekvenciának, hanem a szív ciklus hosszának a variabilitásáról van szó, amely az elektrokardiogramm (EKG) R-hullámainak távolsága alapján kerül meghatározásra.

A HRV meghatározása először az időtartományban történt. Legegyszerűbb mérőszám az RR-intervallumok standard deviációja (SDRR), míg a leggyakrabban használt mérőszám az egymás után következő RR-intervallumok különbségeiből számolt átlagérték (RMSSD), vagy azoknak az RR-intervallumoknak egy adott időre eső száma, ahol az egymást követő RR-intervallumok különbsége nagyobb, mint 50ms (RR50).

Egy újabb megközelítés a szívfrekvencia-variabilitást a frekvenciatartományban vizsgálja. Az RR-intervallumok hosszának értékét az idő függvényében ábrázolva egy periodikusan változó görbét kapunk, amely különböző hullámkomponensekre bontható fel. Az egyes hullámkomponenseket azok frekvenciája (frekvenciatartománya), valamint amplitúdója jellemzi, és egy adott teljesítményt („power”) képviselnek. Általában három fő frekvenciakomponens különíthető el: egy magas frekvenciájú komponens (0,15-0,40 Hz), amely a légzéssel szinkron jelentkezik, egy alacsony frekvenciájú komponens (0,04-0,15 Hz), amely a vasomotor-aktivitást tükrözi, és egy nagyon alacsony frekvenciájú

(very low frequency, VLF) komponens ($<0,04$ Hz), amelynek a kialakulási mechanizmusa bizonytalan.

A szívfrekvencia variabilitás csökkenése önmagában is hozzájárul az emelkedett halálozáshoz. Beszűkülése, mely a vegetatív idegrendszeri károsodás legkorábbi és legérzékenyebb jele (101-103), szoros korrelációt mutat az autonóm neuropathia prognózisával (99). A bal kamra hypertrophiával összefüggésbe hozható emelkedett halálozás hátterében is felvetődik a beszűkült szívfrekvencia variabilitás kóroki szerepe. Magasvérnyomásban szenvedő betegekben fordított összefüggést találtak a szívfrekvencia variabilitás csökkenése és a bal kamrai tömeg index növekedése között (107).

Az akut myocardialis infarktust követő HRV csökkenés fontos rizikótényezőnek bizonyult, elsősorban a súlyos arrhythmiákból eredő hirtelen halálozás szempontjából (108). Az ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) vizsgálat eredményei igazolták, hogy myocardialis infarctuson átesett betegekben a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése a hirtelen szívhalál egyéb rizikótényezőktől független előrejelzőjének tekinthető (109). A Framingham Heart Study keretében igazolták, hogy a HRV beszűkülése az emelkedett összhálózás prediktív tényezője, és prognosztikus értéke van az újonnan jelentkező szívbetegségek tekintetében is (110) (111).

A hyperinsulinaemiával összefüggő fokozott kardiovaszkuláris kockázat kialakulásában is jelentős szerepe lehet a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének, mivel már mérsékelt fokú hyperinsulinaemia csökkenti a vagus hatást a szívben szimpatikus dominanciát eredményezve, ami az egyik legjelentősebb arrhythmogén tényező (112).

Egy 15 éves követéses vizsgálat adatai szerint diabetesben a HRV minden frekvenciatartománybeli paramétere összefüggést mutatott a halálozással, csupán az alacsony frekvenciájú összetevők bizonyultak a halálozás független meghatározójának (113).

Továbbá igazolást nyert, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a csökkent szívfrekvencia variabilitás összefügg a szubklinikus balkamra diszfunkcióval, mely szintén hozzájárulhat az emelkedett halálozáshoz (114). Figyelemre méltó, hogy az

alacsony szívfrekvencia variabilitás a közép-, és időskorú átlagnépességben is az összhalálozás megbízható előrejelzőjének bizonyult (110, 115).

I.7. A neuropathia összefüggése a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal

Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálatai igazolták, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia leggyakoribb tünete, a nyugalmi tachycardia szoros összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal (116-118). Kiderült, hogy a szívfrekvencia emelkedése hyperglycaemiával, hyperinsulinaemiával, a szérum össz-koleszterin és triglicerid szintjének emelkedésével, a HDL-koleszterin szint csökkenésével, túlsúllyal, a hematokritérték emelkedésével és hypertoniával jár együtt (116).

Ennek fényében egyáltalán nem meglepő, hogy a szívfrekvencia emelkedése a kardiovaszkuláris halálozás növekedéséhez vezet (76, 77). Az autonóm neuropathiával összefüggésbe hozott legsúlyosabb tünetek valójában nagyrészt egybeesnek a legfontosabb keringési eredetű halálokokkal. Számos nagy epidemiológiai vizsgálat is alátámasztotta, hogy 1-es típusú diabetesben a kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek jelentős szerepe van a neuropathia létrejöttében (31, 32, 119, 120).

A Pittsburgh vizsgálatban (119) a hypertonia, az emelkedett LDL-, és csökkent HDL-koleszterin érték a neuropathia független előrejelző tényezőjének bizonyult.

Az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit és rizikófaktorait felmérő legátfogóbb epidemiológiai tanulmányban, az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban több, mint 3000 beteg megfigyelése során egyértelművé vált, hogy az autonóm neuropathia előfordulása szoros kapcsolatban van a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal. Az autonóm idegrendszeri károsodás egyértelmű pozitív összefüggést mutatott az életkorral, a diabetes időtartamával, a diasztolés vérnyomásértékkel, a szérum össz-koleszterin, LDL-koleszterin, és triglicerid szintjével, valamint a microalbuminuriával és a dohányzással. A szérum HDL-koleszterin szintje és az autonóm neuropathia között szignifikáns negatív összefüggést találtak (105). Első alkalommal sikerült igazolni az autonóm diszfunkció és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása közötti egyértelmű kapcsolatot is.

Az EURODIAB Prospektív Szövődmény Vizsgálat 7,3 éves követésének 2005 januárjában közzétett eredményei alapján a HbA_{1c} értéken kívül a hypertonia és a

perifériás szenzoros neuropathia, illetve a retinopathia fennállása bizonyult az autonóm neuropathia legmegbízhatóbb előrejelzőjének (121).

A perifériás neuropathia az életkorral, a diabetes időtartamával, az anyagcserehelyezettel és a legfontosabb kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal volt összefüggésben (31), a prospektív tanulmány eredményei szerint ugyanezek a tényezők egyúttal a perifériás neuropathia kialakulásának előrejelzői is (19).

Nagy epidemiológiai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy az autonóm funkció beszűkülésének prediktív értéke van a kardiovaszkuláris betegségek (122) és a 2-es típusú diabetes (123) későbbi előfordulása szempontjából is. Ezek az összefüggések alátámasztják, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia a fokozott kardiovaszkuláris kockázat markerének tekinthető (124).

I.8. Neuropathia prediabetesben

A 2-es típusú diabetes kórfejlődése évekre elnyúlik, a progresszió jellegzetesen tünetmentes, és a háttérben zajlik. Az elmúlt években nemcsak a 2-es típusú cukorbetegség, hanem a szénhidrát-anyagcserezavar enyhébb formáinak népegészségügyi jelentősége is egyre inkább előtérbe került.

A prediabetes fogalmát az Amerikai Diabetes Társaság (ADA: American Diabetes Association) vezette be, a 2-es típusú diabetes előállapotait jelentő közös megnevezés a prevenció szemléletének térhódítása miatt napjainkban egyre szélesebb körben terjed el. Ezek sorába az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) tartoznak, mindkettő esetében átmeneti állapotról van szó a normális glukóztolerancia és a diabetes mellitus között. IFG-t állapítunk meg akkor, ha az éhomi vércukorszint 6,1-6,9 mmol/l között van és az orális glukóztolerancia teszt (OGTT) 2 órás értéke <7,8 mmol/l. Az IGT csak OGTT-vel ismerhető fel. IGT akkor áll fenn, ha az éhomi vércukorszint <7 mmol/l és az OGTT 2 órás értéke 7,8-11,0 mmol/l közötti (125). Az ADA az IFG-t és az IGT-t együttesen prediabetes néven foglalta össze.

Megjegyzendő, hogy évekkel ezelőtt az ADA javasolta az éhomi vércukorszint felső határának 5,6 mmol/l-re történő csökkentését (126). A javaslatot sem a World Health Organization (WHO), sem az Internal Diabetes Federation (IDF) nem fogadta el és mindezek ismeretében időszerűnek látták áttekinteni a cukorbetegség és az „intermediate” hyperglycaemia definíciójának és diagnózisának létező irányelveit (127). A normál glukóz tolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumait az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1.táblázat A normál glukóz tolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (125, 127)

	Szénhidrátanyagcsere állapot	Vénás plazmában mért glukózkoncentráció (mmol/l); ill. HbA _{1c} (%)
WHO 1999-es és 2006-os ajánlása	IFG: emelkedett éhomi vércukor	éhomi vércukorszint $\geq 6,1$ és $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $< 7,8^*$
	IGT: csökkent glukóztolerancia	éhomi vércukorszint $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$
ADA 2010-es ajánlása	IFG: emelkedett éhomi vércukor	éhomi vércukorszint 5,6-6,9#
	IGT: csökkent glukóztolerancia	éhomi vércukorszint $< 7,0$ OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ és $< 11,0$
	HbA _{1c}	5,7-6,4

* a mérés ajánlott az IGT és a cukorbetegség kizárása céljából

a 2 órás vércukormérés nem ajánlott

Általánosságban a neuropathiát a cukorbetegség rossz prognózisú mikrovaszkuláris szövődményének tekintjük. Ugyanakkor újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegségben neuropathiára utaló vizsgálati eltérés, vagy neuropathiás panasz egyaránt jelen lehet a betegség felismerésekor, amely arra utalhat, hogy ezen mikrovaszkuláris szövődmény a cukorbetegség kórmegelőző állapotaiban is előfordulhat (128, 129).

Az elmúlt évtizedben több vizsgálat igazolta az IGT és az idiopathiás neuropathia közötti összefüggést (130-132), sugallva ezzel, hogy ez talán a diabeteses idegkárosodás legkorábbi stádiuma. Kezdetben nagy szkepticizmus fogadta ezt a feltételezést, de gyorsan sokak által elfogadott tényré vált, jóllehet a neuropathia és a prediabetes közötti kapcsolat komplexebb, mint az elsőre tűnhetett.

A prediabetes és a neuropathia közötti kapcsolat bizonyítékai két forrásból származnak. Az egyik azon tanulmányok összessége, melyek az IGT magasabb előfordulását igazolták idiopathiás axonalis polyneuropathiában szenvedő betegek körében. A másik pedig azok az eset-kontroll és populáció alapú vizsgálatok, melyek a neuropathia prevalenciáját vizsgálták a szénhidrát-anyagcserezavar különböző típusaiban.

Számos nem kontrollált klinikai vizsgálatban idiopathiás neuropathiában szenvedő betegek körében 40% körüli arányban csökkent glukóztolerancia igazolódott (131-133). Ez az arány lényegesen alacsonyabbnak (<15%) bizonyult a korban illesztett egészséges csoportban megfigyelthez képest. (134) Ismeretlen eredetű neuropathiában (idiopathiás polyneuropathia, axonalis polyneuropathia vagy vékonyrost neuropathia) szenvedő betegeket vizsgáltak Singleton és mtsai (135). A vizsgálati populáció 31%-nál korábban fel nem ismert 2-es típusú cukorbetegséget, míg 25%-nál egyéb szénhidrát anyagcserezavart (IFG vagy IGT) igazoltak.

Azon betegek körében, akikben döntően szenzoros vagy fájdalmas tünetek domináltak, 35%-nak bizonyult az IGT vagy IFG előfordulása, szemben a szenzomotoros tünetektől mentes csoportban, ahol a normál populációval megegyező arányú volt a prediabetes előfordulása. Hoffman és mtsai krónikus idiopathiás axonalis polyneuropathiában szenvedő egyének vizsgálatakor közel kétszer gyakoribbnak találták a szénhidrátanyagcsere-zavar valamilyen formájának az előfordulását a korban illesztett normális populációval összehasonlítva (136). A betegek 39 %-ában volt igazolható magasabb éhomi vércukorérték (36 esetben IFG, 3 esetben diabetes), azonban OGTT elvégzését követően ennél jóval nagyobb arányban (62%) igazolódott szénhidrátanyagcsere-zavar (38 esetben IGT, 24 esetben cukorbetegség).

Az idiopathiás axonalis polyneuropathia és az IGT közötti kapcsolatot kontrollált vizsgálatok ezidáig nem erősítették meg. Kontroll csoporttal is rendelkező vizsgálatban az előzőekhez hasonlóan emelkedett volt a prediabetes előfordulása idiopathiás polyneuropathiában a neuropathiával nem rendelkező csoporthoz viszonyítva (IFG: 4,1% vs. 2%; IGT: 24,5% vs 10,2%). Azonban az adatok életkorra és nemre történt korrekcióját követően szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két csoport között (137). Említésre méltó, hogy szénhidrátanyagcsere-zavar kimutatására szolgáló laboratóriumi vizsgálatok közül az OGTT sokkal szenzitívebbnek bizonyult az éhomi vércukorérték

vagy a HbA_{1c} meghatározásánál. Idiopathiás szenzoros neuropathiás egyéneket vizsgálva az OGTT elvégzését követően a cukorbetegség prevalenciája 13%-nak, míg az IGT gyakorisága 45 %-nak bizonyult. Az éhomi vércukorérték kizárólagos meghatározása az ADA 1997-es ajánlásának megfelelően (IFG: 7,5%, diabetes: 3,7%), illetve a HbA_{1c} érték meghatározása (26%-ban kóros) kevésbé bizonyult szenzitívnek. (138)

Számos populáció alapú tanulmány vizsgálta a szenzoros neuropathia gyakoriságát különböző vizsgálmódszereket – kérdőívek (139-141), kalibrált hangvilla (139, 140), monofilamentum (142), idegvezetési sebesség (143) és kvantitatív szenzoros tesztek (36, 143-145)– alkalmazva.

Ziegler és mtsai a neuropathia és a fájdalmas neuropathia prevalenciáját vizsgálták prediabetesben MONICA/KORA népesség alapú tanulmányban (139) (140). A prediabeteses betegek 24,3%-nál volt igazolható neuropathia fennállása és a betegek 12,9%-a számolt be fájdalmas neuropathiáról. Akut myocardiális infarktuson átesett prediabeteses betegeket vizsgálva a betegek 20,5%-nál igazolódott fájdalmas neuropathia fennállása (140).

A San Luis Valley Diabetes tanulmányban csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a polyneuropathia előfordulása 11,2 % volt (36). Az AusDiab tanulmány eredménye ennél alacsonyabb, 3,9-6,1 %-os prevalenciáról számol be (141). Isak és mtsai (146) újonnan felismert csökkent glukóztoleranciájú egyéneket vizsgálva nem tudták igazolni, hogy gyakoribb lenne a szenzoros diszfunkció előfordulása ebben a betegcsoportban. Egy másik prospektív tanulmány szintén nem tudott a szenzoros neuropathia gyakoribb előfordulásáról beszámolni prediabetesben (147).

A neuropathia korai felismerését segítő igen érzékeny vizsgálmódszer az intraepidermális idegrostsűrűség vizsgálata szignifikáns összefüggést mutatott az éhomi és a 2 órás vércukor értékekkel OGTT során. Egy éves életmódterápiát követően az idegrost sűrűség normalizálódott, sugallva ezzel, hogy az intraepidermális idegrostsűrűség vizsgálata nemcsak a neuropathia korai stádiumának kimutatására, de a progresszió követésére is alkalmas (148). Egy másik tanulmányban szignifikánsan alacsonyabb válasz volt kimutatható kvantitatív sudomotor axon reflex vizsgálat során IGT-ben a kontroll csoporthoz képest, mely szintén a vékonyrostok károsodását látszik alátámasztani (149).

Dimova és mtsai (150) prediabeteses betegekben a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulását közel 20%-osnak, a szenzoros neuropathia előfordulását pedig közel 6%-osnak találták.

Az autonóm működési zavar, különösen az erektilis diszfunkció és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már igen korán kimutatható cukorbetegségben (151).

Az autonóm funkciózavarnak IGT-ben is szerepe van a non-dipper jelenség kialakulásában: Chen és mtsai dipper és non-dipper hypertóniásokban a szívfrekvencia spektrális analízise és a glukóztolerancia egyidejű vizsgálatával igazolták, hogy a csökkent glukóztoleranciájú betegekben a vérnyomás és a szívfrekvencia éjszakai fiziológias csökkenésének elmaradásaért a paraszimpatikus tónus csökkenése, a paraszimpatikus és szimpatikus egyensúly megbomlása tehető felelőssé (152).

Nagy betegszámot felölelő népesség alapú tanulmányban igazolták (153), hogy emelkedett éhomi vércukorérték (IFG) fennállása esetén gyakrabban kóros a szívfrekvencia variabilitás. Akik körében kóros volt a szívfrekvencia-variabilitás, de normális volt az éhomi vércukorérték, gyakoribbnak bizonyult az IGT előfordulása (153). Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata során Rezende és munkatársai a mélylélegzést kísérő szívfrekvencia-változásokat 54,5%-ban találták kórosnak csökkent glukóztoleranciában szenvedőkben (154).

Populáció alapú tanulmányban a felállást kísérő szívfrekvencia-változást találták kórosnak IGT-ben, IFG-ben azonban a szignifikancia a többszörös korrekció során elveszett (155). Kórosnak bizonyult a mélylélegzést kísérő szívfrekvencia-változás a Hoorn vizsgálatban, a kóros értékek előfordulását tekintve növekvő tendenciát mutatva normál glukóztoleranciától IGT-n keresztül a cukorbetegségig, a tendencia azonban nem volt szignifikáns. Továbbá más tanulmányban csökkent szívfrekvencia-variabilitást igazoltak IGT-ben és cukorbetegségben egyaránt (156).

Hypertóniás, IGT-s betegek körében az öt kardiovaszkuláris reflex tesztet elvégezve legalább egy teszt 66 %-ban kórosnak bizonyult, valamint 24 órás vérnyomásmonitorozás során a hypertóniás időindex és hyperbariás impakt értékek egyaránt szignifikáns összefüggést mutattak az autonóm károsodás előfordulásával, és annak súlyosságával (157). Közelmúltban megjelent, áttekintő tanulmányban a

kardiovaszkuláris autonóm neuropathia magas, 9-39%-os előfordulásáról számoltak be prediabetesben (158).

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a diabetes szövődményei szempontjából - beleértve a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást - az IGT független rizikótényezőnek tekinthető (159, 160). Bármely eredetű halálozás magasabb IGT-ben mint IFG-ben (161). Prognózis szempontjából kiemelendő, hogy életkorban illesztett kontroll csoporthoz viszonyítva IGT-ben emelkedett az összhálózás (162, 163), valamint 2-5 szörös a koronária betegség, a szívinfarktus és a stroke kialakulásának kockázata (163, 164).

Az elérhető adatok összességében valószínűsítik a prediabetes önálló kóroki szerepét a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros neuropathia kialakulásában (128, 129, 165).

I.9. Genetikai tényezők potenciális szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában

Eddig nem sok humán tanulmány vizsgálta a neuropathia genetikai hátterét, és azok többsége is csak egy-egy single nucleotide polimorfizmust (SNP) elemzett. Ezek a tanulmányok körülbelül 30 olyan gént azonosítottak (166-168), amelyek szerepet játszhatnak a neuropathia kialakulásában (2. táblázat).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)

Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) a renin-angiotenzin rendszer része, amely az angiotenzin I-et angiotenzin II-vé alakítja, és ezzel erős érösszehúzó hatást vált ki. Az ACE-gátlókat korábban diabeteses neuropathiában a mikrovaskuláris károsodások kezelésére használták, mivel egyes vizsgálatokban védő hatást mutattak ki a neuronális diszfunkcióval szemben (169). Az ACE-gén inverziós/deléción (I/D) polimorfizmussal rendelkezik, amely három típusba sorolható (II, ID és DD). Ezt a polimorfizmust a 16-os intronban lévő 287 bp ismétlődés deléción/ (D allél) vagy inszerción (I allél) határozza meg, és ez determinálja az ACE aktivitását és az ACE szérumszintjét (170).

Metilén-tetrahidrofolát reduktáz (MTHFR)

Az MTHFR katalizálja a metionin-homocisztein átalakulást. Az MTHFR gén különböző változatai csökkentik az enzim aktivitását. Az MTHFR gén C677T

polimorfizmusa a leggyakoribb oka az emelkedett homociszteinszintnek (171). A hyperhomocysteinaemia káros hatással van az érrendszeri endotheliumra és a simaizomsejtekre, ami az artériák szerkezetének és működésének megváltozásához vezet. Korábbi metaanalízisek adatai egyértelmű összefüggést mutattak ki az MTHFR gén C677T polimorfizmusa és a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázata között (172).

Glutation S-transzferáz (GST)

A glutation-S-transzferáz (GST) véd az endogén oxidatív stresszel és az exogén potenciális toxinokkal szemben. A GST-k képesek megvédeni a sejteket az oxidatív károsodástól, amely számos kóros állapot, köztük a neurodegeneratív betegségek és a diabeteses neuropathia jellemzője. A legszélesebb körben vizsgált gének a GST-mu (GSTM1) és a GST-theta (GSTT1), illetve polimorfizmusaik. A GSTM1 és GSTT1 gének leggyakoribb változata a homozigóta delécia (null genotípus), amely csökkent enzimaktivitással és citogenetikai károsodással jár (173). Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy a GSTM1 és a GSTT1 genotípusok kombinációja jelentősen növeli a CAN kialakulásának kockázatát 1-es típusú cukorbetegknél (174), ezt azonban nem erősítették meg 2-es típusú cukorbeteg esetében (175).

Metilglioxál

A metilglioxál plazmaszintje keresztmetszeti vizsgálatokban eltérő korrelációt mutatott a fájdalmas DPN és a 2-es típusú cukorbetegségben jelentkező DPN között (176-178). Mindazonáltal az ADDITION-Denmark kohorszban a metilglioxál plazmaszintje 1,46-os (95% CI 1,12-1,89) kockázati aránnyal független előrejelzőnek bizonyult a DPN előfordulását illetően (179). Emellett a metil-glioxál módosítja a nociceptor-specifikus Na-csatornát (Nav1.8), fokozva a szenzoros neuronok ingerlékenységét, ami hyperalgesiahoz vezet (176).

Hasonlóképpen, a metilglioxál képes volt stimulálni a tranziens receptor potenciális kationcsatorna A alcsaládjának 1. tagját (TRPA1) (180). A TRPA1 egy receptorcsatorna, amely a szenzoros neuronokban található és összefüggésbe hozható a gyulladásos és neuropathiás fájdalommal. A metilglioxál által a nátrium- és tranziens receptor-potenciál csatornában okozott változás potenciálisan neuropathiás fájdalom kialakulásához vezethet.

Glioxaláz (GLO)

A DPN-hez kapcsolódóan tanulmányozták a glikoxaláz rendszer genetikai variációját. Különösen a GLO1 gén (GLO1) egyik SNP-je, amely a 332-es nukleotid pozícióban lévő adenzin/citozin cserét foglalja magában (rs2736654 vagy rs4746) váltott ki jelentős érdeklődést. Ez a konkrét SNP az alanin glutaminsavval való cseréjét eredményezi (C332-111Ala helyett A332-111Glu), ami potenciálisan hatással lehet a glikoxaláz kötőhely morfológiájára. A Glo1-Ala/Ala (C332C), Glo1-Ala/Glu (C332A) és Glo1-Glu/Glu (A332A) a Glo-1 enzim három azonosított fenotípusa. A Glo-1 aktivitás csökkenését az A allélra homozigóta, lymphoblastoid sejtek tenyésztésében figyelték meg, amelyhez az intracelluláris metilglyoxál és az AGE-receptor emelkedett szintje társult (181).

Groener és mtsai (182) 209, 1-es-, és 524 2-es típusú cukorbeteg bevonásával zajló tanulmányukban vizsgálták az rs2736654 SNP kapcsolatát a cukorbetegség szövődményeivel. A vizsgálat az A332A genotípus szignifikánsan nagyobb előfordulását igazolta 1-es típusú cukorbetegségben összehasonlítva 2-es típusú cukorbetegekkel (35,9% vs. 27,3%; $p = 0,03$) szemben. Az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedőknél nem találtak összefüggést egyik genotípus és a diabeteses neuropathia, nephropathia, valamint a retinopathia között. A C332C genotípus viszont korrelált a DPN-nel a 2-es típusú cukorbetegéknél; a C332C genotípus hordozóinak 53,7%-a szenvedett diabeteses neuropathiában, szemben az A332A és C332A genotípusok hordozóinak 44%-ával ($p = 0,03$; esélyhányados = 1,49; 95%-os konfidenciaintervallum, 1,04-2,11). Ez a tanulmány az első átfogó, keresztmetszeti vizsgálat, amely a GLO1 polimorfizmus és a diabeteses neuropathia közötti lehetséges kapcsolatot jelzi 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél, amely a metilglyoxál fontos szerepét mutatja a diabeteses neuropathia patogenezisében. Korábban az A332A genotípust, nem pedig a C332C genotípust hozták összefüggésbe a csökkent glikoxaláz-aktivitással (181).

A glikoxaláz-rendszer szintén kiemelkedő szerepet játszik a diabeteses szövődmények patogenezisében. Ez a rendszer a glioxaláz 1 (Glo-1), a glioxaláz 2 (Glo-2) és a glutationból áll, és az AGE-képződés elleni védelemként működik. Különösen a GLO1 gén genetikai változatai okozhatnak változásokat a glikoxaláz kötőhely szerkezetében (183). Peculis és mtsai-nak (183) a tanulmánya volt az első, amely dokumentálta az rs1130534 és rs1049346 SNP-k és a csökkent Glo-1 enzimaktivitás

közötti összefüggést. Másrészt a GLO1 gén CC genotípusának (rs2736654 vagy rs4746) megnövekedett gyakoriságáról számoltak be diabeteses neuropathiában szenvedő betegek esetében (182).

Egy másik, 326 résztvevővel (101 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő, 100 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő és 125 egészséges személy) zajlott tanulmányban a Glo-1 aktivitása és a GLO1 rs2736654 SNP, valamint két másik gyakori SNP, az rs1130534 (G124G) és az rs1049346 (5'-UTR) közötti összefüggést vizsgálták. A vizsgálat megállapította, hogy a Glo-1 aktivitás csökkent az rs1130534 AT és TT genotípusú, valamint az rs1049346 TT és CT genotípusú egyéneknél. Az rs1130534 és az rs1049346 T alléljai a vér Glo-1 aktivitásának 3,1 U/g Hb és 2,8 U/g Hb csökkenésével járnak. Az rs2736654 SNP nem mutatott szignifikáns korrelációt a Glo-1 aktivitással (183). A C332C genotípussal rendelkező egyénekben azonban alacsonyabb Glo-1 aktivitási szintet találtak. Ezek az eredmények ellentmondtak a Barua és mtsai (181) által végzett vizsgálat eredményeinek, amely más kísérleti megközelítést és populációt alkalmazott. Ezek az eredmények némileg alátámaszthatják a C332C genotípus és a diabeteses perifériás neuropathia közötti kapcsolatot, amelyet Groener és mtsai vizsgáltak (182).

Apolipoprotein E (APOE)

Az apolipoprotein E (APOE) gén három izoformája fontos szerepet játszik a koleszterin- és triglicerid-anyagcserében. Úgy tűnik, hogy az APOE gén ε4 alléljának jelenléte növeli a súlyos diabeteses neuropathia kialakulásának a kockázatát (184). A TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) gén befolyásolja a lipidanyagcserét és a glukóz homeosztázist. A TCF7L2 gén három polimorfizmusának (rs7903146, rs7901695 és rs12255372) vizsgálata során erős korreláció igazolódott az rs7903146 és a CAN között (185).

Vaszkuláris endothel növekedési faktor (VEGF)

A humán vaszkuláris endothel növekedési faktor (VEGF) elősegíti az érrendszeri endothelsejtek proliferációját. Az utóbbi években arról számoltak be, hogy a VEGF-szintek emelkednek diabeteses neuropathia jelenlétében (186, 187). A VEGF-gén 936C/T mutációjának jelenléte tovább növeli a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát, míg a T allél jelenléte csökkenti azt (188).

Interleukin-4 (IL-4)

Az interleukin-4 (IL-4) fontos citokin, amely befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát és a gyulladáscsökkentést. Az IL-4 gén VNTR (variable number of tandem repeat) polimorfizmusa fontos szerepet játszik a diabeteses neuropathia kialakulásában (189). A GPX1 egy antioxidáns enzim. A génben található polimorfizmus (rs1050450, C > T) a 198-as kodonban prolinról leucinra történő aminosav változást eredményez, ami csökkenti az enzim aktivitását. Az rs1050450 T allél szintén a diabeteses neuropathia kockázati tényezője (190).

Endotheliális nitrogén-oxid-szintáz (eNOS)

Az endotheliális diszfunkció hatással van a mikrovaskuláris szövődmények kialakulására. Az endotheliális nitrogén-oxid-szintáz (eNOS) felelős a nitrogén-oxid szintéziséért. Az eNOS gén polimorfizmusai, amelyek csökkent eNOS-expresszióhoz vezetnek, feltételezhetően összefüggésbe hozhatók a diabeteses neuropathia kialakulásával (191). A két legtöbbet vizsgált SNP-t, az rs2070744 (786 T/C) és az rs1799983 (894 G/T) a neuropathia kialakulásának genetikai hajlamosító tényezőjének tekintik (192).

Adrenoceptor alfa 2B (ADRA2B)

Az adrenoceptor alpha 2B (ADRA2B) gén (12Glu9) gyakori, nem szinonim mutációja egy receptorfehérjét kódol, amely a 301-303-as pozíciókban három egymást követő glutamát I/D polimorfizmusát okozza. A mutációt metabolikus és vaszkuláris hatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve az elhízást, a csökkent inzulinszekréciót és a cukorbetegség kialakulását (193-197). Az, hogy ez az I/D polimorfizmus az idegrendszerben autonóm diszfunkcióval és fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitással jár, alátámasztja e polimorfizmus lehetséges szerepét a diabeteses neuropathia kialakulásában. Az ADRA2B gén I/D polimorfizmusa és a diabeteses neuropathia közötti lehetséges összefüggést vizsgálva a D allél nagyobb gyakoriságáról számoltak be neuropathiás betegeknél, ami arra utal, hogy a D allél jelenléte szerepet játszik ennek az állapotnak a súlyosságában.

MikroRNS-ek (MIR146A, MIR128A, MIR499A)

A mikroRNS (MIR) régiókban található polimorfizmusok szerepét vizsgálva összefüggést találtak a diabeteses neuropathia kialakulásának a kockázata és a MIR146A-ban található rs2910164 (G > C) és a MIR128A-ban található rs11888095 (C > T) között

(198). A MIR146A-ban található rs2910164 genetikai variáns a diabeteses neuropathia alacsonyabb, míg a MIR128A-ban található rs11888095 variáns jelenléte magasabb kockázattal jár. Spallone és mtsai (199) szintén összefüggést találtak a MIR499A génben található rs3746444 SNP (GG genotípus) és a DPN között. Ez a fenotípus a mitokondriális DNS kópiaszámának csökkenésével járt együtt, amely csökkentette az oxidatív stresszel és a hyperglycaemiás terheléssel szembeni védekezőképességet.

Tiamin transzporterek (THTR1/THTR2)

Lehetséges, hogy a tiamin útvonal releváns a cukorbetegség szövödményeinek kialakulása szempontjából (13). A tiamin intracelluláris transzportját két transzporter közvetíti, THTR1 és THTR2. Genetikai vizsgálatok azonosították a THTR1, illetve a THTR2 kódoló SCL192 és SCL193 gének mutációit, amelyek neurológiai kórállapotok kialakulásáért tehetők felelőssé. A THTR1 hibái mitokondriális diszfunkcióhoz és ezáltal az oxidatív stressz elleni védekezés sérüléséhez vezethetnek (200).

Mind a tiamin hiány, mind a tiamintranszporterek hatékony szabályozásának csökkent képessége hozzájárul a magas vércukorszint metabolikus hatásainak súlyosbodásához és a cukorbetegség szövödményeinek kialakulásához. Tanulmányok az SLC19A2 és SLC19A3 gének mutációit írták le, amelyek a THTR1 és THTR2 fehérjék termelését szabályozzák. Az SCL192 gén mutációja egy súlyos genetikai rendellenességhez, megaloblasztos anaemiához (TRMA- thiamine-responsive megaloblastic anaemia) vagy a fiatal korban manifesztálódó cukorbetegség (MODY) egy fajtájához vezet. Másrészt az SCL19A3 gén mutációi jól ismert neurológiai rendellenességekért tehetők felelőssé, mint a korai infantilis Leigh-szerű szindróma/atípusos csecsemőkori görcsök és a felnőttkori Wernicke-féle encephalopathia.

A Porta és mtsai által végzett tanulmányban (201) a tiamintranszportereket és a hozzájuk kapcsolódó SP1/2 transzkripció faktorokat kódoló gének genetikai variánsait vizsgálták a Finn Diabetic Nephropathy (FinnDiane) kohorszból származó 1-es típusú cukorbetegknél. Az eredményeket a DCCT/EDIC és a Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) kohorszain is validálták. A 134 elemzett SNP közül 2 SNP-t azonosítottak az SCL19A3 lókuszon belül, nevezetesen az rs12694743 és az rs6713116 SNP-eket, amelyek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a súlyos retinopathiával szembeni védőhatással ($p = 3.8 \times 10^{-6}$; esélyhányados 0,51; 95%-os CI,

0,38-0,68), valamint a súlyos retinopathia és a végstádiumú vesebetegség együttes előfordulásával ($p = 7,5 \times 10^{-8}$; esélyhányados 0,31; 95%-os CI, 0,20-0,47). A kombinált fenotípussal való összefüggés a WESDR-kohorszból származó adatokat integráló metaanalízisben elérte a genom-szintű szignifikanciát ($p = 2,3 \times 10^{-8}$; esélyhányados 0,28; 95% CI, 0,18-0,44). Ezek az SNP-k új, független kockázati tényezőt jelenthetnek a retinopathia és nephropathia kialakulása szempontjából.

Transzketoláz (TKT)

A transzketoláz gén genetikai variabilitásának szerepét vizsgálták 240 diabeteses nephropathiában szenvedő betegben (202). A tanulmány jelentős tiaminhiányt igazolt diabeteses nephropathiában, de nem mutatott összefüggést a transzketoláz génpolimorfizmusok és a diabeteses nephropathia jelenléte között. Ugyanezen szerzők egy későbbi 314 diabeteses nephropathiában szenvedő beteg bevonásával zajló tanulmányukban, 19 SNP hat génben lévő, glikolitikus intermediereket metabolizáló enzim (mint például a transzketoláz, transzaldoláz, transzketoláz like-1, fruktozamin-3-kináz, glikoxaláz-1 és glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz) hatását vizsgálták. Az eredményeik azt mutatták, hogy a transzketoláz SNP rs11130362 és a fruktozamin-3-kináz SNP rs1056534 együttesen szignifikáns hatással van a nephropathia progressziójára ($p = 0,00645$), valamint a transzketoláz SNP rs3736156 önmagában ($p = 0,00442$) és a két fent említett SNP-vel kombinálva is jelentős hatással volt a súlyos kardiovaszkuláris események előfordulására ($p = 0,01014$) (203).

Ziegler és mtsai (204) a transzketoláz (TKT) genetikai variabilitásának szerepét vizsgálták a neuropathia kialakulásában. A tanulmányba 165 1-es, valamint 373, újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg betegt vontak be. A TKT génben 13 SNP-t választottak ki és számos összefüggést találtak az SNP-k és a perifériás idegfunkció között, azonban ezen összefüggések nagy része Bonferroni korrelációt követően elvesztette szignifikanciáját, kivéve az rs7648309 SNP és a tüneti score, valamint az rs63355988 SNP és a melegérzet közötti korrelációkat. A tanulmány elsőként igazolt összefüggést a diabeteses neuropathia és néhány TKT SNP között. Az eredmények azt sugallják, hogy a TKT protektív szerepet játszhat a diabeteses neuropathia kialakulásában.

Ioncsatornák

Egy fájdalmas diabeteses neuropathiában szenvedő férfi beteg esettanulmányában a Nav1.7 feszültségfüggő Na-csatorna béta-2 alegységének mutációjáról (D109N)

számoltak be, amely a hátsó ganglion neuronok túlérzékenységet eredményezte (205). Jól ismert, hogy a neuropathiás fájdalom jelentősen rontja a cukorbeteg életminőségét (206). Korábbi tanulmányokban a neuropathiás fájdalom számos kockázati tényezőjét tárták fel, mint például a női nem, a dohányzás, az életkor, a testsúly és a cukorbetegség hosszabb időtartama (207-209). Korábban a feszültségfüggő nátriumion-csatornák (VGSC) genetikai variánsait azonosították az újgenerációs szekvenálás (Next Generation sequencing-NGS) segítségével, amelyek szerepet játszhatnak a neuropathiás fájdalom kialakulásában (208, 210). Ezek a gének fontos szerepet játszanak a nociceptorokban és az idegrostokon az akciós potenciálok keletkezésében és terjedésében (205, 210).

Glia-sejtvonal-eredetű neurotrófikus faktorcsalád alfa-2 receptora (GFRA2)

Egy multicentrikus tanulmány (211), amely a teljes genomban kb. egymillió SNP-t vizsgált, egyetlen területet (8. kromoszóma p21.3) talált, amely összefüggést mutatott a neuropathiával. Ebben a tanulmányban azonban a neuropathia fennállását arra alapozták, hogy a beteg kiváltott-e neuropathia kezelésére alkalmas gyógyszert, illetve, hogy a monofilament tesztje kóros eredményt adott-e. A talált genom lókuszbán 9 SNP mutatott szignifikáns korrelációt. Ezek az SNP-k intergénikus SNP-k voltak, amelyek szomszédságában található a Glia cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor alpha -2 (GFRA2), illetve a neurturin receptor gén. A GFRA2 fehérje egy glikozilfoszfatidilinozitol kapcsolt sejtfelszíni receptor, amely a GDNF receptor család tagja. A GDNF olyan faktor, amely alapvető szerepet játszik a neuronok differenciálódásában és túlélésében. A GFRA2 receptor ezt a fehérje családot köti, a megfelelő hatáshoz szükség van megfelelő receptor funkcióra. A receptor a RET tirozin kináz receptor útvonalat aktiválja (212). Ezek alapján pedig elképzelhető, hogy a GFRA2 génben fellelhető genetikai polimorfizmusok meghatározhatják a diabeteses neuropathia iránti fogékonyságot.

Aldóz-reduktáz (ALR)

Az aldóz-reduktáz (ALR) génexpressziót a metilglikoxál (MGO), az AGE-k és a hyperglycaemiás állapot okozta oxidatív stressz hozhatja létre. Ennek a génnek összetett szerepe van a cukorbetegség szövődményeiben. Sivenius és mtsai (213) azt találták, hogy az ALR2 gén promóter régiójában található 106C/T polimorfizmus összefügg a nervus peroneus ingerületvezetési sebességének csökkenésével 2-es típusú diabetes mellitusban

szenvetű betegeknel, mlg a 106C/C genotlpus a szenzoros idegek alacsonyabb amplitudolval hozhatol összeflgglsbe.

Mas szerzok talaltak egy polimorfizmust, amely az ALR2 upstream szabalyozol regloljanak 5' szakaszaban talalható, az 50-(CA)_n mikroszatellita polimorfizmust, amely tollb mint 10 allallal rendelkezik, es amely szinten összeflgglsbe hozhatol a diabeteses neuropathiaval. Ket fll alll llezik, a Z - 2 es a Z + 2, ahol a Z 24CA ismrtlodsnek felel meg. A tanulmanyban azt talaltak, hogy a Z + 2 alll latszolag ved a diabeteses neuropathiaval szemben, mlg a Z - 2 alll mind az 1-es, mind a 2-es tlpusu diabeteses mellitusban a szovodmenyekre valo nagyobb fogekonysaggal tarsult (214).

Glutation-peroxidaz 1 (GPx-1)

A glutation-peroxidaz 1 (GPx-1) genben az 599C/T polimorfizmus (rs1050450) összeflgglszt mutatott a diabeteses neuropathiaval. Ugyanezt a korrelaclolt talaltak a 262C/T genben a katalaz (CAT) eseteben is (215). Egy genomszintul asszociaclols vizsgalatban Meng es mtsai összeflgglszt talaltak a neuropathiass fajdalom es az 1p35.1 es 8p21.3 kromoszomaliss lokuszok kozott (216).

Összegzskent elmondható, hogy a diabeteses neuropathia genetikai biomarkereirl elerhető, rendelkezésre allol informaclolok alataasztjak a genetikai fogekonysagot, es hasznos betekintest nyujtanak a cukorbetegsag szovodmenyenek patogenetikai mechanizmusaila (217). A folyamatban levll es jovobeli tanulmanyok erfeszitesei fontosak lehetnek a diabeteses neuropathiara vonatkozol ismereteink boviteséhez.

2. táblázat A diabeteses neuropathia kialakulását befolyásoló gének

Gén	Variáns típus	Szerep	Publikáció
Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)	az I/D polimorfizmus homozigóta DD genotípusa	Meghatározza az ACE-aktivitást és az ACE szérumszintjét	(170)
MTHFR gén	C677T polimorfizmus	Emeli a homociszteinszintet	(172)
GSTM1 és GSTT1 gének	homozigóta deléción (null genotípus)	Csökkenti az enzimaktivitást és citogenetikai károsodáshoz vezet.	(174)
GLO1 gén	CC genotípus	A Glo-1 csökkenti az AGE képződését.	(182)
GLO1 gén	rs1130534 rs1049346	A protektív szerep elvesztése végglikációs termék képződése ellen	(183)
APOE gén	ε4 allél	Szerepet játszik a koleszterin- és triglicerid-anyagcserében.	(184)
TCF7L2 gén	rs7903146, rs7901695, rs12255372	Befolyásolja a lipidanyagcserét és a glukóz homeosztázist.	(185)
VEGF gén	C és T allél	Meghatározza a VEGF szintjét, amely meghatározza az érrendszeri endothelsejtek proliferációját.	(188)
IL-4 gén	VNTR	Az IL-4 egy citokin, amely befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik	(189)
GPX1	rs1050450, C > T	Csökkenti az antioxidáns aktivitást.	(190)
eNOS gén	rs2070744 (786 T/C) rs1799983 (894 G/T)	A nitrogén-oxid szintézisének változásán keresztül endotheliális diszfunkcióhoz vezet.	(192)

2. táblázat A diabeteses neuropathia kialakulását befolyásoló gének

Gén	Variáns típus	Szerep	Publikáció
ADRA2B gén	I/D polimorfizmus	Autonóm diszfunkcióval és fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitással társul.	(193)
MIR146A, MIR128A, MIR499A	rs2910164 (G > C) rs11888095 (C > T) rs3746444 (GG genotípus)	Befolyásolja a mitokondriális DNS mennyiségét.	(198)
SLC19A2, SLC19A3, melyek a THTR1-et és THTR2-t kódolják		A tiamin sejten belüli transzportja.	(200)
Transzketoláz gén	rs7648309 rs63355988	A protektív hatás elvesztése diabeteses neuropathia megelőzésében	(204)
A Nav1.7 feszültségfüggő Na-csatorna béta-2 alegysége	aszparaginsav-aszparaginsav mutáció (D109N)	A hátsó ganglion neuronok fokozott érzékenysége	(205)
Polimorfizmusok a GFRA2 génben	rs4872521, rs4872522 rs10098807, rs11774105 rs17428041, rs17615364 rs11776842, rs12545534 rs11780601	Szerepet játszik a neuronok differenciálódásában és túlélésében	(211)
ALR2 gén	106C/T polimorfizmus a promóter régióban	Szerepet játszik idegek vezetési sebességében	(213)
ALR2 gén	50-(CA) _n mikroszatellita polimorfizmus (Z + 2, Z - 2)	Fogékonyság diabeteses neuropathiára	(214)
GPx-1	(rs1050450) 599C/T	Fogékonyság a neuropathiára	(215)
CAT	262C/T	Fogékonyság a neuropathiára	(215)
Az 1p35.1 és a 8p21.3 kromoszómális lókuszok		Neuropathiás fájdalom	(216)

II. CÉLKITŰZÉS

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-kisíklás (diabeteses ketoacidózis, diabeteses hiperozmoláris 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 statust 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.1.1. A kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél

Korábbi keresztmetszeti tanulmányunkban (248) 46 csökkent glukóztoleranciájú, 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.

A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatait a 3. táblázatba foglaltam össze.

3. táblázat A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai (248)

	IGT		Kontroll		p
	átlag	SD	átlag	SD	
Életkor	55,8	11,4	53,0	11,1	0,238
Testsúly #	76,0	21,0	69,5	17,5	0,001
BMI #	28,0	5,6	24,0	5,5	<0,0001
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,4	0,6	4,7	0,5	<0,0001
120' vércukor (mmol/l)	8,8	0,7	4,9	0,5	<0,0001
HbA_{1c} (%)	6,0	0,4	5,0	0,5	<0,0001
Koleszterin (mmol/l)	4,9	1,1	5,1	1,0	0,311
Triglicerid # (mmol/l)	1,3	0,8	1,3	0,9	0,835
LDL koleszterin (mmol/l)	3,2	1,0	3,3	1,0	0,916
HDL koleszterin # (mmol/l)	1,3	0,5	1,3	0,7	0,622 *
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	122	5	121	5	0,443
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	75	4	74	4	0,759
Nem (férfi/nő)	21/25		18/27		0,673
dohányzás (dohányzó/nem-dohányzó)	8/38		9/36		0,793

Átlag +/- SD

A testsúly, a BMI és a triglicerid szinteket log-transzformáltuk a normalitás javítása végett

Median interquartilis tartomány

* Mann-Whitney U-teszt

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 (249). 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. A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatait a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai (249)

	IGT csoport	Kontroll csoport	p
Életkor (év)	58,67±11,05	55,13±9,95	0,093
Férfi#	34 (45,3)	17 (42,5)	0,845
Testsúly (kg)	84,09±15,38	72,03±12,42	<0,0001
Testmagasság (cm)	167,45±8,46	169,56±9,11	0,221
BMI (kg/ m²)	29,94±4,71	25,05±3,97	<0,0001
éhomiai vércukor (mmol/l)	5,63±0,58	4,67±0,47	<0,0001
120' vércukor (mmol/l)	8,74±0,96	4,93±0,45	<0,0001
HbA_{1c} (%)	6,03±0,30	5,00±0,47	<0,0001
Koleszterin (mmol/l)	5,02±1,08	5,08±1,01	0,779
Triglicerid (mmol/l)	1,52±0,96	1,38±0,55	0,413
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,13±0,89	3,18±0,98	0,818
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,42±0,38	1,46±0,76	0,724
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	126,14±11,81	116,69±10,22	<0,0001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	75,14±6,78	71,10±6,04	0,002
Szívfrekvencia (/min)	72,63±9,67	77,97±8,92	0,005
Dohányzás#	15 (20,3)	8 (20,0)	1,000

Az adatokat átlag ±SD, illetve n (%) formájában tüntettem fel. A csoportok közti különbségek számítása kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, illetve χ^2 -próba segítségével történt.

A kategorikus változókat % formájában adtuk meg

III.1.2. 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±9,27 év; BMI: 31.5±5,0 kg/m²; átlagos diabetestartam: 10,3±6,2 év; HbA1c: 7,49±1,09%;) és 24 neuropathia mentes (férfi/nő: 13/11; átlagéletkor: 56,2±10,8 év; BMI: 30,0±5,2 kg/m²; átlagos diabetestartam: 13,2±7,5 év; HbA1c: 7,04±1.0%;) 2-es típusú cukorbeteg bevonására került sor (251). A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatait a 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat A vizsgált csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai (251)

	T2DM neuropathiás (n=24)		T2DM neuropathia mentes (n=24)		p érték
	átlag	±SD	átlag	±SD	
Életkor (év)	66.5	9.27	56.2	10.8	0.0012
Testsúly (kg)	93.8	15.8	86.8	17.4	0.1009
Testmagasság (cm)	172.5	9.9	170.0	10.5	0.4030
BMI (kg/m²)	31.5	5.00	30.0	5.2	0.1670
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	137.7	15.7	134.0	12.2	0.3842
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	71.3	7.1	75.0	9.1	0.1718
Diabetes tartam (év)	10.3	6.2	13.2	7.5	0.1322
Nem (férfi/nő)	17/7		13/11		
Éhomi vércukor (mmol/l)	8.92	2.81	8.97	3.18	0.9912
HbA1c (%)	7.49	1.09	7.04	1.00	0.1376
Koleszterin (mmol/l)	4.80	0.88	5.05	1.23	0.5596
LDL-koleszterin (mmol/l)	2.91	0.82	3.2	0.94	0.4480
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.26	0.36	1.17	0.29	0.6441
Triglicerid (mmol/l)	1.85	0.88	2.53	1.73	0.3065

A vizsgálat során szenzoros neuropathiásnak tekintettünk azon cukorbetegeket, akiknek legalább két kóros mérési eredményük volt felső vagy alsó végtagon, illetve kardiovaszkuláris autonóm neuropathiásnak azon cukorbetegeket, akiknél legalább egy kardiovaszkuláris reflexeszt kórosnak bizonyult. Azon betegeket, akik a szívfrekvencia-változások kimutatásán alapuló paraszimpatikus autonóm reflexesztek 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.

A vizsgálati protokollt az országos humángenetikai etikai bizottság jóváhagyta (number: 37596-8/2018/EÜIG), és a tanulmányba minden résztvevő részletes szóbeli és írásos tájékoztatást követően írásos beleegyezését adta.

III.2. Vizsgálati módszerek

III.2.1. A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia vizsgálata

A kardiovaszkuláris autonóm funkciót az öt standard kardiovaszkuláris reflextesztel értékeltük, a 24 órás ambuláns vérnyomás és szívfrekvencia monitorozást a Meditech CardioTens-01 készülék segítségével végeztük.

III.2.1.1. Standard kardiovaszkuláris reflextesztek

A Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek

A Ewing-féle standard teszteként ismertté vált öt kardiovaszkuláris autonóm reflexteszt 1973-tól kezdődő mind szélesebb körű alkalmazása hozzájárult a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia klinikai és prognosztikus jelentőségének felismeréséhez (75, 218). A reflextesztek egyaránt alkalmasak a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szűrésére és a progresszió megítélésére; megbízhatóak, reprodukálhatóak (219), prognosztikus értékűek (75) és az egyes tesztek eredményei egymással korrelációt mutatnak. Nagy előnyük továbbá, hogy alkalmazásuk speciális diagnosztikus háttérrel nem feltétlenül igényel, könnyen elérhetőek, szükség esetén a betegség mellett is elvégezhető vizsgálmódszerek.

A szívfrekvencia-változáson alapuló tesztek döntően a paraszimpatikus, míg a vérnyomás-változáson alapuló elsősorban a szimpatikus innervatio zavaráról nyújtanak felvilágosítást.

A vizsgálatokat az Innomed Kft. személyi számítógépen alapuló EKG felvevő-kiértékelő rendszere segítségével végeztük és értékeltük (220). A kardiovaszkuláris reflextesztek klinikai célból széles körben elfogadott normál, határ- és kóros értékeit az 6. táblázat tartalmazza. A legújabb nemzetközi ajánlás (221) a korábbi öt teszt helyett négy teszt elvégzését javasolja: a szimpatikus funkció megítélésére az orthostatikus hypotonia teszt szolgál, míg a tartós kézizomfeszülést kísérő diasztolés vérnyomás mérése (handgrip) kimarad a legújabb ajánlásból.

Munkacsoportunk közelmúltban publikált adatai alapján a szimpatikus funkció megítélésére a reflextesztek közül az ajánlásokban is javasolt orthostaticus hypotonia ajánlható, míg a handgrip teszt mellőzése jogosnak tűnik (222, 223). Eredményeinkből kiemelendő, hogy a handgrip teszt szenzitivitása az orthostaticus hypotonia teszttel

igazolt szimpatikus neuropathia kimutatásában mindössze 22%-nak adódott, ugyanakkor szignifikáns negatív összefüggést mutatott a hypertonia jelenlétével, míg a manővert kísérő vérnyomás-emelkedés a betegek kiindulási diasztolés vérnyomásértékével állt összefüggésben. A handgrip teszt alacsony szenzitivitása és a cukorbetegekben gyakori hypertoniától igazolt függősége miatt nem ajánlott annak használata.

2009-ben megkezdett vizsgálataink közben ugyanakkor nem tűnt indokoltnak a metodika módosítása, így a handgrip tesztet is valamennyi beteg esetében elvégeztük.

III.2.1.1.1. Mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások

A döntően paraszimpatikus rendszert vizsgáló tesztek közül ez a leggyorsabb és szerencsés módon egyben a legérzékenyebb módszer, mely szükség esetén betegség mellett is elvégezhető.

A vizsgált személy 6/perc frekvenciával – ekkor regisztrálható a maximális szívfrekvencia-változás - végez mély be- és kilégzéseket, miközben folyamatos EKG felvétel készül. Autonóm neuropathia fennállására utal, ha a belégzés alatti maximális és a kilégzés alatti minimális szívfrekvencia különbsége kisebb, mint 10/min. Számos tanulmány megfigyelése szerint a teszt életkorfüggő (218, 224), a szívfrekvencia-változás az életkor előrehaladtával csökken.

III.2.1.1.2. Felállást közvetlenül kísérő szívfrekvencia-változások (30/15 hányados)

A szívfrekvencia élettani körülmények között felállást követően átmenetileg nő, majd ezt követően csökken. A felállást követő 15. ütés körül regisztrálható a szívfrekvencia növekedés maximuma, majd a 30. ütés körül figyelték meg a relatív bradycardia maximumát. Ennek megfelelően a maximális és minimális R-R távolság hányadosa (30/15 hányados) alkalmas a kardiovaszkuláris autonóm beidegzés értékelésére. A teszt során 3 perc nyugodt fekvést követően a vizsgált személyt megkérjük, hogy 5 másodperc alatt álljon fel, folyamatos EKG monitorozás közben.

III.2.1.1.3. Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia változások (Valsalva-hányados)

Fiziológiás körülmények között az ellenállással szemben végzett erőltett kilégzés során a vérnyomás csökken, a szívfrekvencia pedig nő. Az ellenállás megszűnése után

közvetlenül a vérnyomás a kiindulási érték fölé emelkedik, a szívfrekvencia lecsökken. Folyamatos EKG monitorozás mellett a vizsgált személy a szájába vett, gumicsővel összekötött vérnyomásmérőbe 15 másodpercen keresztül, 40 Hgmm nyomást tartva fúj. Eredményként a Valsalva-hányados adható meg, mely a feszülést követő leghosszabb és a feszülés alatti legrövidebb R-R távolság hányadosa.

III.2.1.1.4. Tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés vérnyomásváltozások (sustained handgrip teszt)

A tartós kézizomfeszítés során a változatlan perifériás ellenállás melletti szívfrekvencia fokozódás élettani körülmények között vérnyomásemelkedéshez vezet. A teszt során a vizsgált személy maximális akaratlagos erejének körülbelül 30%-ával fejt ki erőt kézi dinamométer segítségével 3-5 percen keresztül. A vizsgálat megkezdése előtt és alatta percenként történik vérnyomásmérés. A kiértékelés során a diasztolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe.

III.2.1.1.5. Felállást kísérő szisztolés vérnyomásváltozások

A teszt során a felállást követő kompenzatórikus vazokonstriktor mechanizmusok intakt voltát értékeljük. A vizsgálat során 10 perc fekvést követően megmérjük a beteg vérnyomását, majd a felállást követő 1., 3. és 5. percben is vérnyomásmérés történik. Kiértékelésekor a szisztolés vérnyomásváltozásokat vesszük figyelembe.

6. táblázat A standard kardiovaszkuláris reflex-tesztek normál, határ és kóros értékei (218)

	Módszer	Normálérték	Határérték	Kóros érték
Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Mélylégzés teszt (ütés/perc)	≥ 15	11-14	≤ 10
	Valsalva-hányados	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
	Felállásteszt (30/15 hányados)	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,10$
Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés (Hgmm)	< 10	11-29	≥ 30
	Handgrip teszt (Hgmm)	> 16	11-15	≤ 10

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyosságát egy nemzetközileg is elfogadott pontrendszer alapján állapítjuk meg (225). A nemzetközileg is elfogadott pontrendszer alapján, egy-egy teszt esetében a normális eredményt 0 ponttal, a határértéket 1 ponttal és a kóros értéket 2 ponttal értékelve és a pontokat összesítve a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyossága a következő fokozatokba sorolható:

- 0 - 1 pont: kardiovaszkuláris autonóm neuropathia nem áll fenn
- 2 - 3 pont: enyhe fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia
- 4 - 6 pont: kifejezett fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia
- 7-10 pont: súlyos fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

III.2.1.2. A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás elemzése

A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) a Brit Hypertonia társaság által előírtaknak megfelelően validált Meditech Cardiotens-01 készülék segítségével történt.

A vizsgálat lehetővé teszi a cirkadián vérnyomásváltozások értékelését is. Mind a normotoniás, mind pedig a kezelt és nem kezelt hypertoniás egyének esetében az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértéke Gauss-féle eloszlást mutat, ebből adódóan a kisebb vérnyomáscsökkenés sem jelez feltétlenül kóros állapotot. Fontos azonban kiemelni,

hogy egyes szekunder hypertóniákban az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása gyakoribb előfordulást mutat. A vérnyomás cirkadián ritmusának leírására használt kategóriákat az 7. táblázat tartalmazza (226).

7. táblázat A vérnyomás cirkadián ritmusának leírására használt kategóriák

Kategória	Definíció
Dipper	>10 és <20% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest
Non-dipper	<10% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest
Extrém-dipper	>20% az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali értékekhez képest
Reverz-dipper	az éjszakai vérnyomásértékek a nappali vérnyomásértékekénél magasabbak

A vérnyomásmérések a nappali (06:00-22:00) periódusban 20 percenként, míg az éjszakai (22:00-06:00) periódusban 30 percenként történtek. A készülék felhelyezésére a vizsgálat napján reggel 8 és 9 óra között került sor, majd 24 óra elteltével szintén ebben az időszakban történt a levétel is. Minden, a vizsgálatban résztvevő személyt arra kértünk, hogy a monitorozás ideje alatt a szokásos napi tevékenységét végezze. A kiadott eseménynapló alapján ellenőriztük, hogy a nappali és az éjszakai időszak megfelelt-e az előzetes beállításoknak. A kiértékeléskor figyelmen kívül hagytuk azokat a mérési eredményeket, ahol a két egymást követő mérés között a szisztolés értékek között 50 Hgmm-nél nagyobb különbséget mért a gép, ha az egymást követő diasztolés vérnyomásértékek között a különbség meghaladta a 30 Hgmm-t, valamint ha az összetartozó szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek különbsége 20 Hgmm-nél kisebb volt. Az ABPM eredményeket csak akkor fogadtuk el, ha legalább a mérések 70%-a értékelhető volt, ellenkező esetben a vizsgálatot megismételtük.

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-timeRRD) és a szisztolés és diasztolés diurnális indexeket (DIS, DID) értékeltük, melyek definícióit és normálértékeit az 8. táblázatban foglaltam össze. A normális vérnyomásértékeket a Magyar Hypertonia Társaság 2009-es állásfoglalása és ajánlása alapján állapítottuk meg (227).

8. táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során értékelt ABPM paraméterek

ABPM paraméter	Definíció	Normális érték
RRS (Hgmm)	A szisztolés vérnyomásértékek 24 órás átlaga	<125 Hgmm
RRD (Hgmm)	A diasztolés vérnyomásértékek 24 órás átlaga	<80 Hgmm
daytime-RRS (Hgmm)	A nappali periódusban mért szisztolés vérnyomásértékek átlaga	<130 Hgmm
daytime-RRD (Hgmm)	A nappali periódusban mért diasztolés vérnyomásértékek átlaga	<85 Hgmm
night-time RRS (Hgmm)	Az éjszakai periódusban mért szisztolés vérnyomásértékek átlaga	<120 Hgmm
night-time RRD (Hgmm)	Az éjszakai periódusban mért diasztolés vérnyomásértékek átlaga	<70 Hgmm
DIS (Systolic Diurnal Indexes) (%)	A nappali és éjszakai szisztolés, vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlag százalékában kifejezve	<10%
DID (Diastolic Diurnal Indexes) (%)	A nappali és éjszakai diasztolés vérnyomásátlagok különbsége a nappali átlag százalékában kifejezve	<10%

III.2.1.3. A szívfrekvencia variabilitás analízise

A sinus csomó pacemaker sejtjeinek ingerképzési frekvenciáját befolyásoló autonóm idegrendszeri hatások pontos, nem invazív elemzését a szívfrekvencia variabilitás (HRV) időtartomány (time domain) és frekvenciatartomány (frequency domain) analízisének kifejlesztése és standardizálása tette lehetővé (106, 228). A módszer előnye, hogy a hagyományos tesztekhez képest érzékenyebb, és kevésbé igényli a beteg kooperációját (84, 106, 229). A HRV beszükülése már a hagyományos tesztek kórossá válása előtt jelzi a neuropathia fennállását (230), és jobban lehetővé teszi a paraszimpatikus és szimpatikus hatások elkülönítését (230, 231).

A 24-órás szívfrekvencia variabilitás vizsgálatát a Meditech CardioTens-01 kombinált ABPM és EKG monitor rendszer alkalmazásával, az értékelést hitelesített Medibase software segítségével végeztük. A folyamatos, kétcsatornás, 24-órás valós idejű EKG elemzés az előre beállítható programozással képessé teszi a készüléket a teljes HRV tárolására. A háttér-, illetve izom-zaj kiszűrése automata filter segítségével történt, majd ezt követően vizuálisan is ellenőriztük a felvételt az esetlegesen benne maradó műtermékek, ektópiás ütések és arrhythmias események manuális eltávolítása céljából. Az értékelésbe csak a normál ütések (NN: normal-to-normal) kerültek be. Kizártuk a vizsgálatból azokat, akiknél az össz-ütések számához képest a nem normál ütések aránya a 10 %-ot meghaladta.

A HRV jellemzésére az időtartománybeli mutatók között az egyszerű geometriai módszerrel meghatározott, és az össz-variabilitást jellemző HRV trianguláris index-et (az összes RR intervallum és a leggyakoribb kategóriába eső RR intervallumok számának hányadosa) határoztuk meg.

III.2.2. A szenzoros neuropathia vizsgálata

III.2.2.1. Kalibrált hangvilla

Kalibrált hangvilla segítségével a vibrációérzésről, azaz hasonlóan a vezetési sebesség méréséhez, a vastag rostok állapotáról tájékozódhatunk. A mindennapi gyakorlatban a 128 Hz-es Rydel-Seiffer féle kalibrált hangvilla használata terjedt el (232). Az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja (NEURODIAB) a vibrációérzet megítélésére ambuláns diagnosztika keretében a kalibrált hangvillát

javasolja (233). Továbbá, a neuropathia diagnosztikájában rendelkezésre álló számos vizsgálómódszert alkalmazó, nagy betegszámot felölelő összehasonlító tanulmány adatai alapján a neuropathia szűrésére a kalibrált hangvilla a legalkalmasabb (234).

A vizsgálat egyik nagy előnye, hogy gyorsan elvégezhető és egyszerű az alkalmazása. A vizsgálat során hangvillát rezgésbe hozzuk, és az alsó, illetve a felső végtagon csontos alapra (öregujj hegye, malleolus medialis, II. os metacarpale fesztő oldala) helyezük. A hangvilla mindkét szárán egy ék alakú beosztás (1-8-ig) található. A kezdeti nagy amplitúdójú rezgés következtében a számsor mellett levő ékalakzat megkettőződik, majd a rezgésszám csökkenésével fokozatosan újra egybeolvad. Abban az időpontban olvassuk le a kétágú ék kereszteződését, amikor a vizsgált személy jelezte, hogy már nem érzi a rezgést. Hatos érték a szenzoros neuropathia gyanújeleként, míg 5 vagy azalatti érték a szenzoros neuropathia jeleként értékelendő.

III.2.2.2. Monofilamentum

Az 5,07/10 grammos Semmes-Weinstein monofilamentum a protektív érzés vizsgálatára alkalmas. Pham és munkatársai által végzett követéses vizsgálat eredményei alapján a monofilamentum bizonyult a legérzékenyebb vizsgálómódszernek a talpi fekély kialakulásának előrejezésében (235). Más vizsgálok is kellő érzékenységűnek találták a módszert a neuropathia diagnosztizálásában (236). A kalibrált hangvillához hasonlóan ez a vizsgálat is gyors és egyszerű, a vizsgált személy vagy érzi a meghajlott monofilamentum által okozott nyomást vagy nem. Az 10 gramm súlyú eszközt úgy helyeztük a vizsgálni készült felületre, hogy a damil 1,5 másodpercig 90 fokos szöget zárjon be vele. A klasszikus vizsgálati pontoknak megfelelően a halluxra, a lábhátra az I. és a II. metatarsus között, és a talpra helyeztük a damilt az I. és az V. metatarsusnak megfelelően (237).

III.2.2.3. Neurometer készülék

A Neurometer diagnosztikus készülékkel (Neurotron Incorporated, Baltimore MD, USA) történő vizsgálat előnye, hogy egyszerű, nem-invazív, számszerű eredményt ad és reprodukálható. A neuropathia diagnosztikájában az első olyan eszköz, amely alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség – a vastag és vékony myelinizált valamint a

vékony nem myelinizált rostok – vizsgálatára. Kisfeszültségű elektromos ingerlést alkalmazva az áramérzet küszöbértéket (current perception threshold – CPT) határozzuk meg, leggyakrabban a nervus medianuson és a nervus peroneuson (238-240). A vizsgálat három különböző frekvencián (2000 Hz, 250 Hz és 5 Hz) történik. Összehasonlító tanulmányokban igazolták, hogy míg a magas frekvencián mért áramérzet küszöbértékek a vibrációs ingerküszöb értékével korrelálnak, így a vastag rostok állapotát tükrözik, addig az alacsony frekvencián mért értékek a vékony rostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást és a hőérzet vizsgálatok eredményeivel mutatnak összefüggést (238, 241). Az áramérzet küszöbérték a vizsgálat frekvenciájával párhuzamosan nő, és a felső végtaghoz viszonyítva az alsó végtagon magasabbak az értékek. A nervus medianuson és a nervus peroneuson három különböző frekvencián mért áramérzet küszöbértékek normális tartományát a 9. táblázatban foglaltam össze.

9. táblázat A nemzetközileg elfogadott áramérzet küszöbértékek (Current Perception Threshold – CPT) normáltartománya (242)

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

mA: milliamper

A felső végtagon a mutatóujjra, az alsó végtagon pedig a nagylábujjra helyeztük az elektródákat minden vizsgálatban résztvevő személy esetében. A vizsgálat megkezdése előtt a készülék egy 20 másodperces önellenőrzést végez. Ezt követően az 1 cm átmérőjű elektródapárt az ujjak distalis végperceire helyeztük fel. A készülék, a szupramaximális elektromos stimulust alkalmazó elektrofiziológiai vizsgálmódszerekkel szemben, csupán minimális stimulust alkalmaz, az áramerősség 0,01 és 9,99 mA között változtatható. Az áramerősség fokozatosan emeltük, míg a vizsgált személy nem jelezte, hogy érzi az impulzust. Ezután pár másodpercig tartó rövid impulzusok formájában fokozatosan addig csökkentettük az áramerősséget, ahol már nem váltott ki áramérzetet. A méréseket az amplitúdó fokozatos változtatásával többször megismételtük, hogy ezzel is pontosítsuk a meghatározott áramérzet küszöbértéket. A

készülék rendelkezik egy olyan kapcsolóval is, mely nem ad le impulzust, így a valódi és az ál-ingerlés felváltva történő alkalmazásával a minimálisra csökkenthető a szenzoros funkció értékelése során teljes mértékben sohasem kizárható szubjektivitás. A méréseket mind az alsó, mind pedig a felső végtagon mindhárom frekvencián elvégeztük.

III.2.2.4. Medoc készülék

Hasonlóan a Neurometer készülékhez, ez a vizsgáló eljárás is a Quantitative Sensory Testing (QST) elven alapuló módszer és szintén alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség vizsgálatára; nem invazív, reprodukálható, számszerű eredményeket ad (243). Nagy előnye a Neurometer készülékkel szemben, hogy míg az elektromos stimulust bocsát ki, addig a Medoc rendszer élettani ingerlést alkalmaz. A TSA (Thermal Sensory Analyzer) II rendszer a hő- és fájdalomérzet vizsgálatára alkalmas, ezáltal a vékony rostok állapotáról nyújt felvilágosítást. A VSA (Vibratory Sensory Analyzer) 3000 rendszer a vibrációérzet meghatározására szolgál, ezáltal a vastag rostok funkcióját tükrözi.

A küszöbértékek meghatározása két módszerrel lehetséges, a reakcióidőn alapuló Limits módszerrel vagy az állandó intenzitású ingerekből álló Levels módszerrel. Vizsgálatunk során a Limits módszert alkalmaztuk, ahol az inger intenzitása folyamatosan emelkedik mindaddig, amíg a beteg meg nem szakítja a vizsgálatot az érzetelmény jelentkezésekor. Az egyes ingerek egymást követik, általában négy inger elegendő a küszöbérték meghatározásához.

A TSA II rendszer alkalmazása során a hideg-, a meleg-, valamint a fájdalmas hideg- és melegérzetküszöb meghatározására 9 cm^2 felszínű kerámialapot helyezünk fel a kéz, illetve a láb háti régiójára, melynek alaphőmérséklete $30\text{--}32^\circ\text{C}$, amely megfelel a ruhával nem takart bőrfelszín szobahőmérsékleten mért hőmérsékletének. A kerámialap hőmérsékletét számítógép segítségével 10 és 45°C között $0,3$ fokként tudjuk változtatni. Intakt szenzoros funkció esetén a legkisebb megkülönböztethető melegérzet általában a kiindulási hőmérséklet felett $1\text{--}2^\circ\text{C}$ -kal jelentkezik, míg a legkisebb megkülönböztethető hidegérzetkülönbség a kiindulási hőmérséklet alatt jelentkezik kevesebb, mint 1°C -kal. A fájdalmas melegérzet kb. 45°C , a fájdalmas hidegérzet 10°C hőmérsékletváltozásnál jelentkezik. Ily módon a vékony idegrostok működését tudjuk

megítélni. A rendszer automatikus összehasonlítást végez a normális referencia tartományokkal.

A vibrációérzet küszöbértékének meghatározása során a mutatóujj, illetve a nagylábujj distalis percét az ún. vibrációs készülékre helyezzük, és másodpercenként 125 rezgést alkalmazunk. A rezgés amplitúdóját 0-130 μm között tudjuk változtatni. A vizsgálat eredménye az A α vastag myelinizált rostok állapotáról nyújt felvilágosítást. Az érzetküszöbértékek meghatározása során az érzet megjelenését a beteg egy nyomógomb segítségével jelzi. A rendszer automatikus összehasonlítást végez az életkorban illesztett normál referencia tartományokkal.

III.2.2.5. Q-Sense

A Q-Sense a Medoc TSAII-VSA diagnosztikus eszköz, hordozható, vékonyrost-funkciókra fókuszált változata, amely melegérzet-, fájdalmas melegérzetküszöb, illetve hidegérzetküszöb megállapítására alkalmas. Mivel a melegérzés-modalitást alapvetően a vékony, myelinizálatlan C-típusú rostok, a hidegérzetet pedig a vékony, myelinizált A-delta típusú rostok közvetítik, az eszköz kiválóan alkalmas a vékony rostok funkcionális állapotának jellemzésére. Előnye, hogy fiziológiás érzetet vizsgál és kvantitatív eredményt ad, azonban a beteg kooperációja elengedhetetlen a vizsgálathoz. A vizsgálat során kerámialapot (termóda) helyezünk a beteg kezére, illetve a láb hátára, amelynek alaphőmérséklete 32 °C. Ez megfelel a bőr szobahőmérsékleten mért hőmérsékletének. A kerámialap hőmérsékletét számítógép segítségével lineárisan tudjuk változtatni és a vizsgált beteget arra kérjük, hogy egy gomb megnyomásával jelezze, ha változást észlel („limits” algoritmus). A méréseket mindkét anatómiai régióban és mindkét oldalon négyszer-négyszer végezzük el.

A jobb és bal alsó és felső végtagon a hideg- és melegérzet-küszöbértékeket (°C) minimum három-három sikeres mérés átlagaként állapíthatjuk meg, majd a jobb és bal oldalon így kapott eredményeket is átlagoljuk.

A hideg-és melegérzet küszöb normális értékét befolyásolja a vizsgált személy neme és életkora (244, 245). A hőérzet-küszöbértékek vizsgálata során a Q-Sense szoftver által a beteg számítógépben rögzített adatai (születési dátuma [életkor], neme és a vizsgált anatómiai régió) alapján automatikusan megadott határértékeket vettük figyelembe és állapítottuk meg, hogy az adott hőérzet-küszöbérték a kóros vagy ép

vékonyrost-funkciónak megfelelő tartományban helyezkedik-e el. A legalább egy végtagon kóros hideg- vagy melegérzettel rendelkező beteg tekinthető vékonyrost-neuropathiában szenvedőnek.

Egy közelmúltban megjelent összehasonlító tanulmányban a Q-Sense készüléket elsősorban a meleg-, és a hidegérzet küszöb meghatározására találták alkalmasnak, kevésbé a fájdalomküszöb megítélésére (246). Hátterében -összehasonlítva a Medoc TSAII-VSA diagnosztikus eszközzel- a Q-Sense korlátozott hűtő kapacitása valószínűsíthető.

III.2.2.6. Neuropathia Total Symptom Score

A Neuropathia Teljes Tüneti Skála (Neuropathy Total Symptom Score-6) egy olyan kérdőív, amely 6 különböző típusú fájdalomérzet meglétére kérdez rá melyek a következők: 1. sajgó fájdalom, 2. égő, ill. égető fájdalom, 3. bizsergő érzés, 4. zsibbadtság, 5. hasogató fájdalom, 6. fájdalomérzés nem fájdalmas inger esetén. Ezek gyakorisága, illetve súlyossága határozza meg a neuropathia tüneti skála értékét (10. táblázat). Súlyos szenzoros neuropathiáról akkor beszélünk, ha az összpontszám meghaladja a 6 pontot (247).

10. táblázat NTSS-6 pontrendszer

A tünet		Súlyossága			
		Nem jellemző	Enyhe	Mérsékelt	Súlyos
Gyakorisága	Soha	0,00	0,00	0,00	0,00
	Alkalmanként	0,00	1,00	2,00	3,00
	Gyakran	0,00	1,33	2,33	3,33
	Folyamatosan	0,00	1,66	2,66	3,66

III.2.3. DNS izolálás

A genomiális DNS izolálása perifériás vérmintákból történt. Az izolálást a gyártói előírásoknak megfelelően, Roche HighPure DNA Isolation Kit (Roche, Rotkreuz, Svájc) alkalmazásával végeztük. Az izolált DNS mennyiségének meghatározása Qubit dsDNA HS Assay Kit-tel (Thermo Fisher Scientific, Walsham, MA, USA) történt.

III.2.3.1. Teljes exom szekvenálás (WES)

A teljes exom szekvenálást a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumában végeztük, ahol segítségünkre volt a szükséges szaktudás és infrastruktúra egyaránt.

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.

Az exomkönyvtár előkészítésére az Ion Torrent AmpliSeq RDY Exome Kit-et (Thermo Fisher Scientific, Walsham, MA, USA) alkalmaztuk. Az exom célterületeinek amplifikálása az AmpliSeq RDY Exome Kit segítségével történt. Ezt követően a genomiális DNS mennyiségét Qubit DNA HS vagy BR Assay kit (Life Technologies) segítségével határoztuk meg, majd a továbbiakban ebből 100 ng-ot használtunk fel. A mintákhoz specifikus Ion Xpress barcode adaptereket kötöttünk. Az így előkészített könyvtárakat amplifikáció után AMPure XP reagensekkel tisztítottuk. A könyvtárak mennyiségének pontos meghatározását Qubit 2.0 fluorométerrel végeztük. Az elkészült könyvtárakat végül ~100 pM végső koncentrációra hígítottuk. Egy időben három barcode-dal ellátott exomkönyvtárat dolgoztunk fel párhuzamosan, amelyeket kombinálva egy Ion 540 chipre helyeztünk. Magát a szekvenálást Thermo Ion GeneStudio S5 platformon (Thermo Fisher Scientific) végeztük el.

A szekvenálást követően az AmpliSeq Exome fájlokat a humán referencia-genom hg38-hoz illesztettük. A lefedettség elemzéséhez és a továbbiakban az Ion Torrent szoftver v5.12-t használtuk. Az így kapott Binary Alignment Map (BAM) fájlokat feltöltöttük a felhőalapú Ion Reporter szoftver v5.12-be, ahol az Ion Reporter™ AmpliSeq Exome munkafolyamat segítségével végeztük a nyers adatok kiértékelését.

A variánsok annotációját többféle bioinformatikai szűrő egymás után alkalmazásával végeztük, beleértve:

- Egypontos nukleotid variáns (SNV) szűrés
- Szinonim variáns hatások értékelése
- Missense mutációk értékelése
- SIFT, PolyPhen és/vagy Grantham funkcionális pontszámok alkalmazása
- Homopolimer hossz ≤ 6 bázis
- Homozigotizás vizsgálata
- Allélszámlálás (allele read count) ≥ 100
- Allélarány (allele ratio) = 1,0
- Minor allél gyakoriság (minor allele frequency) $\leq 0,5$.

III.2.4. Statisztikai elemzés

A változók normalitását minden esetben Kolmogorov-Szmirnov tesztel 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 csoportok BMI-jében észlelt különbséget többszörös logisztikus (kategorikus kimeneteli változó), ill. többszörös lineáris regresszió (folyamatos kimeneteli változó) segítségével vettük figyelembe úgy, hogy kimeneteli változóként az aktuálisan vizsgált paramétert használtuk, prediktorként pedig mind a BMI, mind az IGT/kontroll csoport szerepelt. A statisztikai analízist Statistica 12.5 szoftver segítségével végeztük. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

III.2.4.1. A cirkadián vérnyomásváltozások beszűkülésének, valamint a szenzoros és a kardiovaszkuláris 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.2.4.2. 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

Kisebbségi betegszámú vizsgálatunkban kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri károsodás a vizsgált 46 IGT-s egyén közül 31 esetben, tehát a betegek mintegy kétharmadánál fordult elő (248). A 31 kardiovaszkuláris autonóm neuropathias 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 mélylélegzés 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 kontrollcsoporthoz képest.

A kardiovaszkuláris 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. $39,31 \pm 9,02$; $p < 0.0001$).

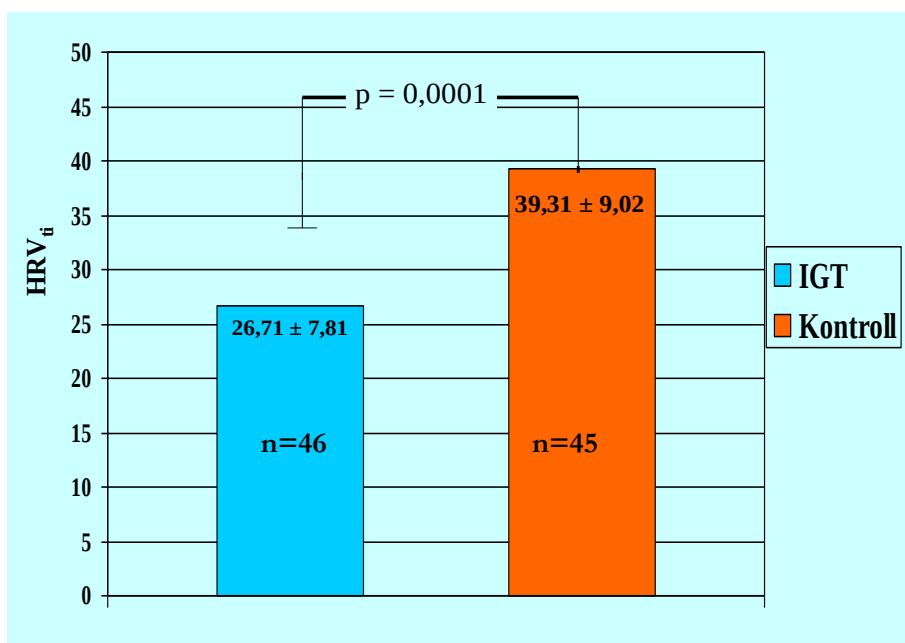
A kardiovaszkuláris reflex-tesztek eredményeit az 11. táblázatban tüntettük fel. A HRV_{ti} analízis eredményét a 2. ábra mutatja (248).

11. táblázat A kardiovaszkuláris reflex-tesztek eredményei a csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél és a kontrollcsoportban

	Normál érték	IGT (n=46)	Kontroll (n=45)	p-érték	BMI korrigált p-érték
Mélylélegzéstesz (ütés/min)	≥ 15	10,00 [4,5]	18,0 [5,0]	0,0001	0,0001
30/15 hányados	$\geq 1,04$	1,18 [0,11]	1,15 [0,12]	0,385	0,182
Valsalva hányados	$\geq 1,21$	1,25 [0,15]	1,36 [0,34]	0,0001	0,0001
Orthostasis teszt (Hgmm)	< 10	0 [10] *	0 [0]	0,0001	0,0001
Handgrip teszt (Hgmm)	> 16	20 [9]	22 [10]	0,045	0,008

Az adatokat átlag $\pm$ SD, ill. median [interquartilis tartomány] formájában tüntettük fel. A csoportok közötti különbségeket kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, ill. χ^2 -próba segítségével számoltuk. A BMI korrigált p-értékeket a többszörös lineáris regresszió alapján adtuk meg, a kimeneteli változó szükség szerinti transzformációját követően (248).

* alacsonyabb rangok ebben a csoportban



2. ábra HRV_{ti} analízis eredménye (248)

A későbbi, nagyobb betegszámú tanulmányunkban a 75 csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyén körében a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prevalenciája 57,3% volt (249). Harminckét esetben enyhe, míg tizenegy esetben kifejezett kardiovaszkuláris 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. Az egyes kardiovaszkuláris reflextesztek normál, határérték, illetve kóros eredmények gyakoriságát IGT-ben a 12. táblázatban tüntettem fel (249).

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. A két csoport kardiovaszkuláris reflextesztjeinek átlagértékeit és a különbségek p értékeit a 13. táblázat tartalmazza (249).

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

12. táblázat A standard kardiovaszkuláris reflextesztek normal, határ és kóros eredményeinek prevalenciája csökkent glukóztoleranciában (n=75) (249)

Módszer		Normálérték	Határérték	Kóros érték
Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Mélylégzés teszt	33 (44,0)	17 (22,7)	25 (33,4)
	Valsalva-hányados	57 (76,0)	13 (17,4)	5 (6,7)
	Felállásteszt (30/15 hányados)	74 (98,7)	1 (1,4)	0
Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés	65 (86,7)	10 (13,4)	0
	Handgrip teszt	54 (72,0)	10 (13,4)	11 (14,7)

A kategorikus változókat n (%) -ban adtuk meg

13. táblázat A standard kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél és a kontroll csoportban (249)

Módszer		IGT (n=75)	Kontroll (n=40)	p-érték	BMI korrigált p-érték
Paraszimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Mélylégzés teszt (ütés/perc)	11,7±6,3	19,8±4,1	p<0,0001	p<0,0001
	Valsalva-hányados	1,2±0,2	1,5±0,2	p<0,0001	p<0,0001
	Felállásteszt (30/15 hányados)	1,2±0,1	1,2 ±0,2	p=0,35	p=0,04
Szimpatikus funkciót vizsgáló tesztek	Orthosztatikus vérnyomáscsökkenés (Hgmm)	4,8±6,2	0,7±2,2	p<0,0001	p=0,0002
	Handgrip teszt (Hgmm)	17,8±7,6	24,0±6,3	p<0,0001	p=0,0003

Az adatokat átlag±SD formájában tüntettem fel. A BMI korrigált p-értékeket a többszörös lineáris regresszió alapján adtam meg, a kimeneteli változó szükség szerinti transzformációját követően.

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 (14. táblázat), ugyancsak nem volt észlelhető szignifikáns különbség a Semmes-Weinstein monofilamentummal (1/46 vs. 0/45; $p=0,739$) elvégzett vizsgálatok eredményeiben (248).

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. A felső és az alsó végtagon a vibráció érzetküszöb szignifikánsan magasabb volt az IGT-s egyének esetében (14. táblázat) (248).

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 Medoc készülékkel, valamint a Rydel-Seiffer hangvillával kapott eredményeket a 14. táblázatban tüntettem fel (248).

14. táblázat A Medoc készülékkel és a Rydel-Seiffer hangvillával kapott eredmények (248)

	Normál érték	IGT (n=46)	Kontroll (n=45)	p-érték	BMI korrigált p-érték
Hidegérzet (C°), felső végtag	26	30,00 [1,60]	30,20 [0,70]	0,411	0,444
Melegérzet (C°), felső végtag	44	34,35 [3,28]	33,70 [1,20]	0,003	0,002
Hidegérzet (C°), alsó végtag	26	29,00 [3,08]	27,80 [1,60]	0,028	0,059
Melegérzet (C°), alsó végtag	44	37,59±4,35	35,54±1,63	0,005	0,007
Vibrációérzet, felső végtag (Hz)	1,87-4,06	0,62 [0,88]	0,35 [0,26]	0,001	0,005
Vibrációérzet, alsó végtag (Hz)	1,87-4,06	4,25 [13,28]	2,45 [6,10]	0,007	0,251
Rydel-Seiffer hangvilla	≥5	8,0 [1,0]	8,0 [1,0]	0,147	0,104

Az adatokat átlag±SD, ill. median [interquartilis tartomány] formájában tüntettük fel. A csoportok közti különbségeket kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, ill. χ^2 -próba segítségével számoltuk. A BMI korrigált p-értékeket a többszörös lineáris regresszió alapján adtuk meg, a kimeneteli változó szükség szerinti transzformációját követően.

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; $p=0,0056$).

Nagyobb betegszámú tanulmányunkban a 75 csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyén közül szenzoros neuropathia 42 esetben fordult elő (58,3%) (249). IGT-

s egyének csoportjában Neurometer készülékkel vizsgálva izoláltan hyperaesthesiára jellemző alacsonyabb áramérzet-küszöbértékek 5 esetben, izoláltan hypaesthesiára jellemző magasabb áramérzet küszöb-értékek 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 (249). 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 (15. táblázat).

15. táblázat A korábban fel nem ismert magasvérnyomás prevalenciája a 24 órás átlagvérnyomás értékek alapján IGT-ben és a kontroll csoportban (249)

	IGT (n=75)		Kontroll csoport (n=40)	p-érték
	(1-es csoport) CAN+ (n=43)	(2-es csoport) CAN- (n=32)	(3-as csoport)	
24 órás szisztolés átlagvérnyomás ≥ 125	25 (58,1)	10 (31,3)	9 (22,5)	1 vs 2 p=0,021 1 vs 3 p=0,001
24 órás diasztolés átlagvérnyomás ≥ 80	12 (27,9)	5 (15,6)	5 (12,5)	1 vs 2 p=0,209 1 vs 3 p=0,082

A kategorikus változókat n (%) -ban adtam meg, melyek összehasonlítása χ^2 -próbával történt.

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 (16. táblázat).

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 (17. táblázat).

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 (18. táblázat).

16. táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontroll csoportban (249)

	IGT (n=75)	Kontroll (n=40)	Odds Ratio	95%-os Konfidencia Intervallum
24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc)	73±10	78±9	5,3*	1,6;9,0
24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	126±12	117±10	-9,4*	-14,0;-5,0
Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	133±14	121±9	-11,6*	-16,7;-6,5
Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	119±18	105±11	-15,9*	-22,0;-9,8
24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	75±7	71±6	-4,0*	-6,6;-1,5
Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	80±11	77±6	-2,0	-5,0;1,0
Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	68±10	62±7	-5,4*	-9,2;-1,5
Szisztolés diurnális index	9,1±7,8	13,2±5,4	4,1*	1,2;6,9
Diasztolés diurnális index	14,5±9,7	18,4±7,1	3,9*	0,4;7,4
Non-dipperek	50 (66,7)	12 (30)	0,2*	0,09;0,5

17. táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontroll csoportban BMI-re történt korrekciót követően (249)

	IGT (n=75)	Kontroll (n=40)	BMI korrigált Odds Ratio	95%-os Konfidencia Intervallum
24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc)	73±10	78±9	5,8*	1,7;9,9
24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	126±12	117±10	-8,3*	-13,3;-3,4
Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	133±14	121±9	-11,1*	-17,3;-5,0
Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	119±18	105±11	-15,0*	-22,1;-8,0
24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	75±7	71±6	-3,5*	-6,3;-0,6
Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	80±11	77±6	-1,7	-5,2;1,8
Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	68±10	62±7	-4,8*	-9,3;-0,4
Szisztolés diurnális index	9,1±7,8	13,2±5,4	2,7	-0,3;5,8
Diasztolés diurnális index	14,5±9,7	18,4±7,1	2,7	-1,1;6,6
Non-dipperek	50 (66,7)	12 (30)	0,29*	0,1;0,7

18. táblázat A 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás eredményei csökkent glukóztoleranciában és a kontroll csoportban BMI-re és CAN-ra történt korrekciót követően (249)

	IGT (n=75)	Kontroll (n=40)	BMI és CAN korrigált Odds Ratio	95%-os Konfidencia Intervallum
24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc)	73±10	78±9	8,0*	3,4;12,6
24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	126±12	117±10	-5,1	-10,5;0,4
Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	133±14	121±9	-7,3	-14,9;0,3
Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	119±18	105±11	-10,7*	-19,3;-2,0
24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	75±7	71±6	-3,2*	-6,5;-0,01
Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	80±11	77±6	-2,2	-6,5;2,2
Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	68±10	62±7	-4,5	-10,0;1,0
Szisztolés diurnális index	9,1±7,8	13,2±5,4	2,3	-1,1;5,8
Diasztolés diurnális index	14,5±9,7	18,4±7,1	2,3	-2,2;6,6
Non-dipperek	50 (66,7)	12 (30)	0,2*	0,08;0,7

A 16., 17. és 18. táblázatban az adatokat átlag ± SD formájában tüntettem fel. Az odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum számolása kétmintás t-próba segítségével, míg a BMI illetve a BMI és CAN korrigált odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum számítása többszörös lineáris regresszió alapján történt.

A kategorikus változókat százalékok formájában adtam meg, az odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallumot kalkulálása χ^2 -próbával, míg a BMI illetve a BMI és CAN korrigált odds ratio és a 95%-os konfidencia intervallum meghatározása többszörös lineáris regresszió alapján történt. * $p < 0.05$

A teljes vizsgálati populációban a paraszimpatikus funkciót jellemző reflextesztek közül a mélylégzés teszt szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás vérnyomásmonitorozás 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 vérnyomáscsökkenés 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 vérnyomáscsökkenések tartoztak, azaz akinek nagyobb volt a vérnyomása, annak nagyobb mértékű volt az orthostasisa. Az egyes paraméterek közötti összefüggéseket a korrelációs koefficiensekkel és a szignifikancia szintekkel együtt a 19. táblázatban tüntettem fel.

19. táblázat A kardiovaszkuláris reflextesztek és a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás paramétereinek közötti korreláció (249)

	Mélylégzés teszt	Valsalva hányados	30/15 hányados	Orthostasis teszt	Handgrip teszt
24 órás átlag szívfrekvencia	0,24*	0,12	-0,22*	-0,24*	-0,03
24 órás szisztolés átlagvérnyomás	-0,20*	-0,16	0,11	0,35*	-0,32*
24 órás diasztolés átlagvérnyomás	-0,22*	-0,14	0,13	0,18*	-0,02
Szisztolés diurnális index	0,32*	0,12	-0,08	-0,09	0,10
Diasztolés diurnális index	0,19*	0,06	-0,07	-0,13	0,10

A táblázatban feltüntetett értékek a Spearman-korrelációs együtthatók

* $p < 0.05$

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 (249). 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. Az adatokat a 20. táblázatban tüntettem fel, valamint egy részüket oszlopdiagrammon is ábrázoltam a 3., 4. és 5. ábrán.

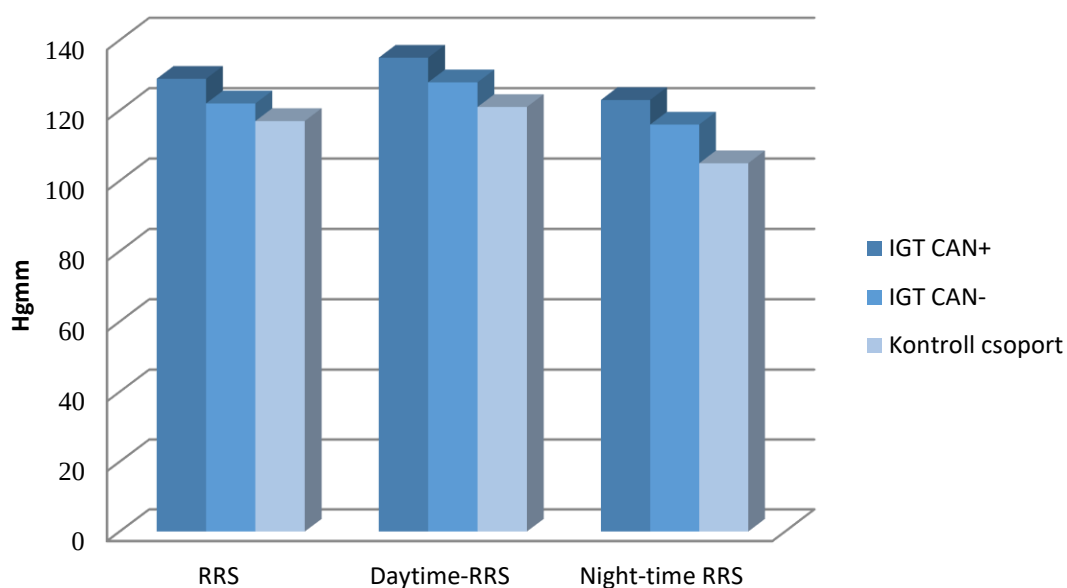
A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok közül a szérum összkoleszterin, a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin és a triglicerid szintek tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csökkent glukóztoleranciában szenvedők adatai a kontroll csoport értékei között, valamint az IGT-s csoporton belül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

20. táblázat HRVti és a 24 órás vérnyomásparaméterek IGT-ben (kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes csoportban) és a kontroll csoportban (249)

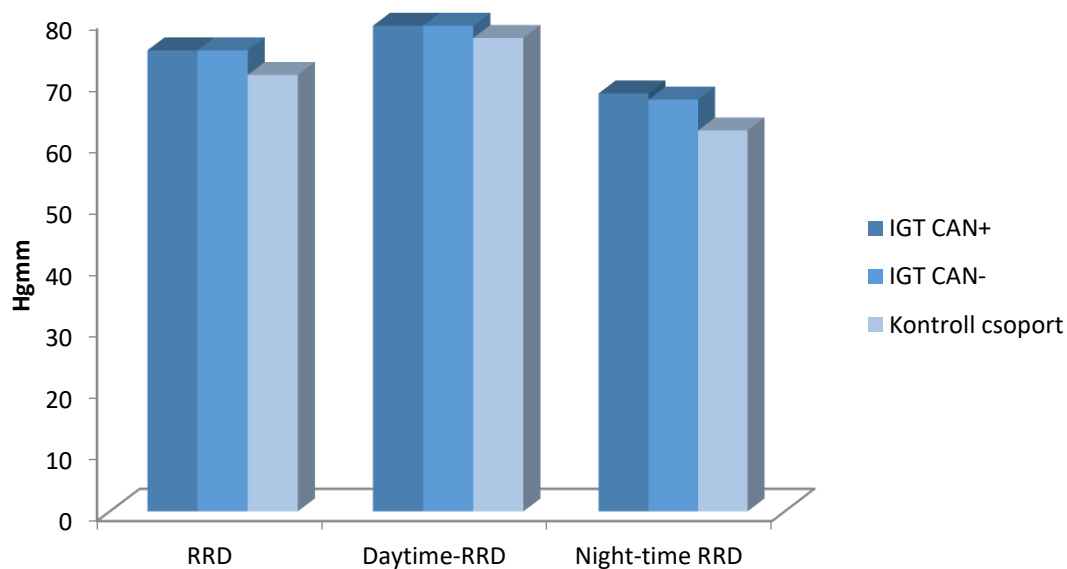
	IGT CAN+ (n=43)	IGT CAN- (n=32)	Kontroll (n=40)
Szívfrekvencia variabilitás trianguláris index értéke	28,8±8,9*	26,7±7,7*	39,5±9,3
24 órás átlag szívfrekvencia (ütés/perc)	74,5±9,4	70±10*	78±9
24 órás szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	129±13*	122±8	117±10
Nappali szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	135±15*	128±11	121±9
Éjszakai szisztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	123±17*	116±13*	105±11
24 órás diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	75±7*	75±6*	71±6
Nappali diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	79±8	79±7	77±6
Éjszakai diasztolés átlagvérnyomás (Hgmm)	68±10*	67±8	62±7
Szisztolés diurnális index	8,5±8,7*	10,0±6,4	13,2±5,4
Diasztolés diurnális index	13,8±10,0*	15,4±9,4	18,4±7,1
Non-dipperek #	27 (62,7) *	22 (68,8) *	12 (30)

Az adatokat átlag ±SD formájában tüntettem fel. A p értékek meghatározása egyszempontos varianciaanalízis (one-way ANOVA) módszer segítségével történt.

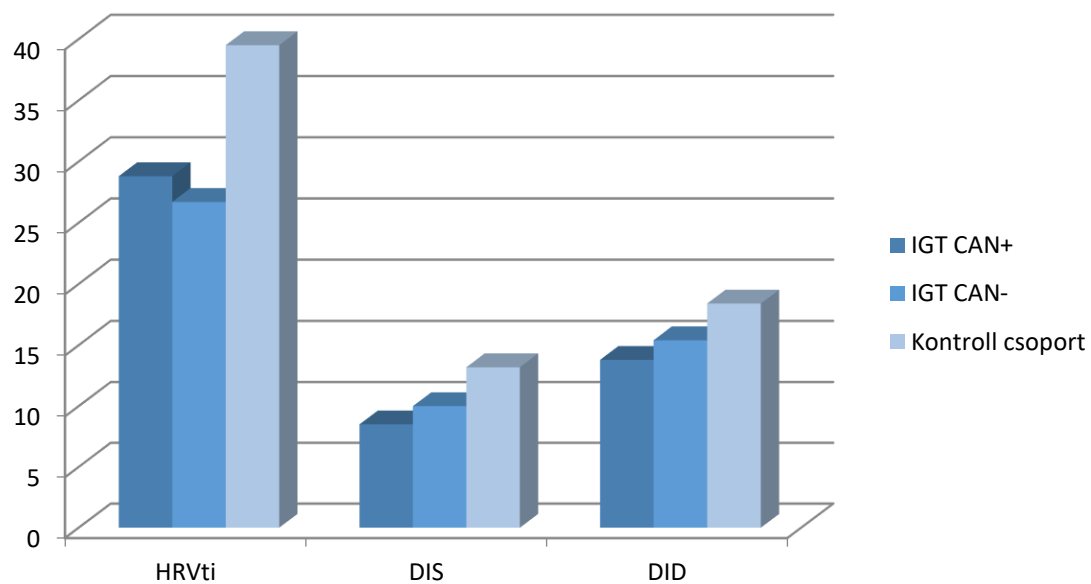
A kategorikus változókat százalékok formájában adtam meg, a p értékek kalkulálása χ^2 -próbával és többszörös logisztikus regresszió segítségével történt.



3. ábra Az ABPM során mért szisztolés átlagvértomás értékek összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportja és a kontroll csoport között



4. ábra Az ABPM során mért diasztolés átlagvértomás értékek (RRD) összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportjában és a kontroll csoportban



5. ábra A HRVti és az ABPM során mért szisztolés (DIS) és diasztolés diurnális index (DID) értékek összehasonlítása kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő és attól mentes IGT-s egyének csoportjában és a kontroll csoportban

IV.5. A szenzoros neuropatia kialakulásának rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában

Csökkent glukóztoleranciában mind a kardiovaszkuláris autonóm, mind pedig a szenzoros neuropathia prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest (250). A két csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereit összehasonlítva szignifikánsan magasabb HbA_{1c} , éhomi vércukorérték, 120' vércukorérték, testsúly, BMI, szisztolés és diasztolés vérnyomás és szívfrekvencia értékeket találtunk IGT-s egyének körében a kontroll csoporttal szemben (4. táblázat).

A 21. táblázatban azt a logisztikus regressziós modellt ábrázoltam, melynek segítségével azt próbáltuk meghatározni, hogy a csökkent glukóztoleranciával összefüggő paraméterek közül melyek magyarázzák a szenzoros neuropathia jelenlétét IGT-ben. A szenzoros neuropathia prevalenciája 11x magasabb volt csökkent glukóztoleranciában (OR: 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 vércukorparaméterekre 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) (21. táblázat).

21. táblázat A szenzoros neuropathia és a csökkent glukóztolerancia közötti összefüggést magyarázó lehetséges változók (250)

	Odds Ratio	95%Konfidencia Intervallum	p-érték
Modell 1 = IGT	11,23	3,57-35,35	<0,0001
Modell 2 = Modell 1 + BMI	12,97	3,65-46,00	<0,0001
Modell 3 = Modell 2 + RRS;RRD;Szívfrekvencia	17,10	4,28-68,28	<0,0001
Modell 4 = Modell 3 + Autonóm neuropathia	13,87	3,18-60,58	<0,0001
Modell 5 = Modell4 + HbA _{1c} ; Éhomi vércukor; 120' vércukor	1,58	0,07-35,68	0,77
Modell 6 = Modell 4 + HbA _{1c}	13,94	1,84-105,50	<0,0001
Modell 7 = Modell 4 + Éhomi vércukor	6,75	1,33-34,27	0,021
Modell 8 = Modell 4 + 120 120' vércukor	3,76	0,26-54,10	0,33

Logisztikus regressziós modell (kimeneteli változó – szenzoros neuropathia).

A 22. táblázatban foglaltam össze a fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereket a teljes vizsgálati populációt szenzoros neuropathiában szenvedő (n=65) és szenzoros neuropathia mentes (n=46) csoportokra bontva. 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.

22. táblázat Szenzoros neuropathiában szenvedő és szenzoros neuropathia mentes csoport fontosabb klinikai és laboratóriumi paraméterei (250)

	SN+ (n=65)	SN- (n=46)	p-érték
Dohányzás#	15 (23,4)	8 (17,4)	0,485
Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia#	16 (24,6)	26 (56,5)	0,001
Férfi#	24 (36,9)	26 (56,5)	0,053
IGT#	30 (46,2)	42 (91,3)	<0,0001
Életkor (év)	54,95±10,39	61,00±10,61	0,003
HbA _{1c} (%)	5,47±0,67	5,91±0,38	<0,0001
Testmagasság (cm)	166,90±8,96	170,50±8,00	0,033
Testsúly (kg)	76,10±15,40	85,62±14,36	0,001
BMI (kg/ m ²)	27,36±5,34	29,33±4,41	0,043
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,05±0,71	5,63±0,58	<0,0001
120' vércukor (mmol/l)	6,70±2,02	8,44±1,50	<0,0001
Összkoleszterin (mmol/l)	5,20±1,12	4,78±0,90	0,031
Triglicerid (mmol/l)	1,45±0,80	1,49±0,92	0,793
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,29±0,96	2,88±0,72	0,027
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,46±0,63	1,40±0,42	0,573
RRS (Hgmm)	122,05±11,77	124,10±12,87	0,398
RRD (Hgmm)	72,86±6,17	74,98±7,61	0,112
Szívfrekvencia (/perc)	75,22±9,15	73,29±10,35	0,307

Az adatokat átlag ±SD, illetve n (%) formájában tüntettem fel. A csoportok közti különbségek számítása kétmintás t-próba, Mann-Whitney U teszt, illetve χ^2 -próba segítségével történt.

Kategorikus változókat % formájában adtam meg.

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 (23. táblázat).

23. táblázat A szenzoros neuropathia független prediktorainak vizsgálata backward stepwise eliminációs eljárással végzett logisztikus regresszió által (250)

	Odds Ratio	95% Konfidencia Intervallum	p-érték
Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia	3,28	0,99-10,90	0,052
Életkor (év)	1,06	1,00-1,12	0,037
120' vércukor (mmol/l)	1,78	1,20-2,63	0,004
Testmagasság (cm)	1,12	1,04-1,21	0,004

A modell számára azok a változók voltak elérhetőek, ahol a $p < 0,1$ volt a 16. táblázatban.

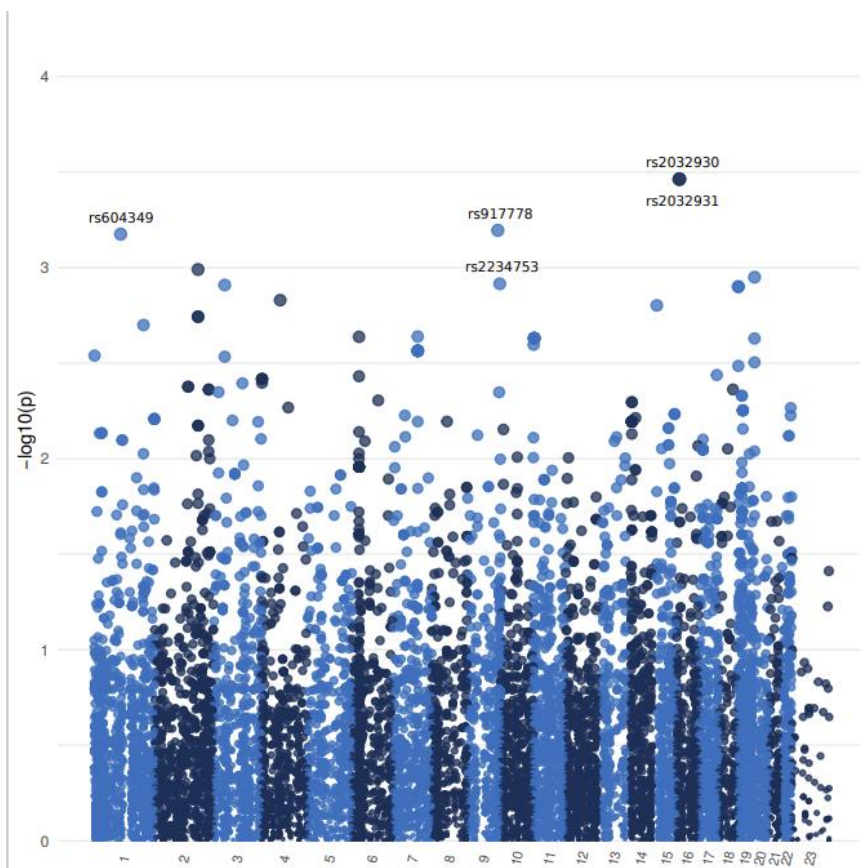
IV.6. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségbe szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben

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 a neuropathia csökkent (0.07-0,08-szoros) kockázatával a rs91778 a MVB12B génben és a rs2234753 a RXRA génben (24. táblázat) (251).

24. táblázat. A teljes exom szekvenálás eredményei. A táblázat az adott genetikai variáns kromoszómákon való elhelyezkedését és pozícióját, valamint a minor allélfrekvenciákat, továbbá a neuropathia kialakulásának esélyét mutatja (OR). *: Az európai populáció allélfrekvenciái az ALFA Allele Frequency Aggregator projekt alapján (251, 252).

variáns	allél minor/ major	pozíció	gén	Minor allél gyakorisága (MAF) az Európai populációban*	Minor allél gyakorisága (MAF) neuropathia mentes T2DM betegekben	Minor allél gyakorisága (MAF) neuropathiás T2DM betegekben	Logisztikus regressziós becslés (β)	Logisztikus regressziós becslés (β) Standad hiba	OR minor allélra	p-érték (neuropathia mentes vs. neuropathiás)
rs2032930	T/G	chr16:11350573 (GRCh38.p14)	RMI2	0.192	0.021	0.250	3.101	0.866	22.2	0.0003
rs2032931	C/T	chr16:11350612 (GRCh38.p14)	RMI2	0.191	0.021	0.250	3.101	0.866	22.2	0.0003
rs604349	A/G	chr1:109296770 (GRCh38.p14)	MYBPHL	0.095	0.000	0.146	3.885	1.142	48.6	0.0007
rs917778	A/G	chr9:126380963 (GRCh38.p14)	MVB12B	0.206	0.313	0.104	-2.618	0.767	0.07	0.0006
rs2234753	G/A	chr9:134401915 (GRCh38.p14)	RXRA	0.246	0.292	0.167	-2.500	0.770	0.08	0.0012

Az SNP asszociációs elemzés logisztikus regressziós eredményeit bemutató Manhattan diagram a 6. ábrán látható. (251)



6. ábra Manhattan plot amely az öt legerősebb szignifikanciát mutató genetikai variáns elhelyezkedését mutatja. Az SNP pozíciók a megfelelő kromoszómákkal az x tengelyen láthatók. A logisztikus regressziós analízis p-értékei az y tengelyen jelennek meg a $-\log_{10}$ transzformáció után. Neuropathiával való összefüggést az y tengelyen láthatjuk. Minél nagyobb a szignifikancia negatív logaritmusa, annál nagyobb a korreláció a neuropathiával.

Összevetettük ezen genetikai variánsok kapcsolatát az egyes klinikai paraméterekkel. Számos összefüggést találtunk a genetikai variánsok és az idegfunkció között (25. táblázat).

25. táblázat. A genetikai variánsok összefüggései az egyes klinikai paraméterekkel (251).

	SNP	Minor allél jelenléte esetén	Minor allél hiányzik	p-érték
		átlag±SD	átlag±SD	
Áramérzet küszöbérték n. medianus (mm/mp)				
2000 Hz	rs604349	448.4±61.5	364.2±91.7	0.0491
	rs2234753	333.2±47.2	376.5±92.8	0.0200
250 Hz	rs2032930	175.7±49.8	124.7±47.8	0.0035
	rs2032931	175.7±49.8	124.7±47.8	0.0035
	rs604349	180±14.2	132.8±53.4	0.0180
5 Hz	rs2032930	98.1±42.3	74.6±32.5	0.0428
	rs604349	122.4±28.4	78.7±28.5	0.0054
Áramérzet küszöbérték n. peroneus (mm/mp)				
5 Hz	rs2032930	238.4±270.6	169.8±182.2	0.0376
	rs2032931	238.4±270.6	169.8±182.2	0.0376
Mélylégzés teszt (ütés/perc)	rs2032930	8.5±5.8	12.2±6.6	0.0226
	rs2032931	8.5±5.8	12.2±6.6	0.0226
	rs2234753	13.4±6.8	10.2±6.3	0.0400
NTSS-6 (pont)	rs2032930	1.3±0.5	1.7±0.5	0.0230
	rs2032931	1.3±0.5	1.7±0.5	0.0230
	rs917778	1.7±0.5	1.4±0.5	NS
	rs2234753	1.8±0.4	1.4±0.5	0.0030
Q-sense hidegérzet (Celsius fok)	rs604349	39.3±4.2	35.8±2.6	0.0419
Q-sense melegérzet (Celsius fok)	rs917778	30.2±1.2	28.7±3.1	0.0137

Genetikai variánsok melyek a neuropathia kialakulásának a kockázatát növelik

Három olyan genetikai variánst tudtunk azonosítani (az RMI2 génben az rs2032930 és rs2032931, valamint a MYBPHL génben az rs604349), amelyek a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát 22-49-szeresére növelik. Az rs2032930 szignifikáns korrelációt mutatott a n. medianus 5 Hz-en és 250 Hz-en ($p=0,042$ és $p=0,003$), a n. peroneus 5 Hz-en ($p=0,037$) mért áramérzet küszöbértékekkel, valamint a mélylégzési teszttel ($p=0,022$) és az NTSS-6-tal ($p=0,023$). Az rs2032931 összefüggésbe hozható volt az áramérzet küszöbértékekkel a n. medianuson mért 250 Hz-en és a n. peroneuson mért 5 Hz-en ($p=0,003$ és $p=0,037$) illetve, a mélylégzési teszttel ($p=0,022$) és az NTSS-6-tal ($p=0,023$). Az rs604349 korrelált a 2000 ($p=0,049$), 250

($p=0,018$) és az 5 Hz-en ($p=0,005$) mért áramérzet küszöbértékekkel n. medianusnál, valamint a Q-Sense melegérzet küszöbértékével ($p=0,042$).

Az rs2032930/rs2032931 variáns a DPN és a CAN kialakulásának nagyobb kockázatával jár. Az rs604349 genetikai variáns csak a szenzoros neuropathia kialakulását befolyásolja.

Genetikai variánsok melyek a neuropathia kialakulásának a kockázatát csökkentik

Tanulmányunkban sikerült azonosítani két olyan genetikai variánst (az MVB12B gében az rs917778 és az RXRA génben az rs2234753), amelyek úgy tűnik, hogy protektív védelmet nyújthatnak a neuropathia kialakulásával szemben, a kockázat 0,07-0,08-ra csökkent. Az rs2234753 összefüggést mutatott a n. medianus 2000 Hz-en mért áramérzet küszöbértékkel ($p=0,020$), a mélylégzési teszttel ($p=0,040$) és az NTSS-6-tal ($p=0,003$). Korrelációt találtunk az rs917778 és a Q-sense hidegérzet küszöbérték között is ($p=0,013$). Az rs917778 csökkenti a DPN, míg a rs2234753 genetikai variáns mind a DPN, mind a CAN kialakulásának a kockázatát csökkenti.

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. Milyen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia gyakorisága és súlyossága csökkent glukóztoleranciájú egyénekben?

Az autonóm működési zavar, különösen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már igen korán jelen lehet cukorbetegekben (65), ugyanakkor kevés adat van arra vonatkozóan, hogy vajon csökkent glukóztolerancia fennállása esetén is gyakoribb-e a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció előfordulása (146, 152-154, 157, 253).

Erre vonatkozóan ellentmondásos adatokat találhatunk az irodalomban. Egyes vizsgálatok a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szignifikánsan magasabb előfordulásáról számolnak be csökkent glukóztoleranciában (154, 157), míg más tanulmányok ezt a megfigyelést nem tudták megerősíteni (146, 156).

Munkacsoportunk korábbi, 46 IGT-s beteg bevonásával zajló tanulmányában, a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer károsodásának a fennállását 31 esetben igazoltuk (248). Az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt közül négy bizonyult kórosnak. Figyelemre méltó az is, hogy a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri károsodás egyes esetekben már csökkent glukóztolerancia fennállása esetén is jelentős fokú.

Nagyobb esetszámú tanulmányunkban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia előfordulása 57,3%-nak adódott a csökkent glukóztoleranciájú egyének csoportjában (249). Kiemelendő, hogy a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkcióban szenvedők negyedében –megerősítve korábbi vizsgálatunk eredményeit, a károsodás már kifejezett mértékű volt.

Egyes irodalmi adatok szerint a paraszimpatikus károsodás mellett igen korán megjelenhet a szimpatikus diszfunkció is (35, 254, 255). Kisebb esetszámú tanulmányunkban két esetben a paraszimpatikus funkciózavar mellett már szimpatikus károsodás is kimutatható volt, 2 betegben pedig a szimpatikus neuropathia volt az autonóm idegrendszeri károsodás egyetlen jele. Későbbi, 75 IGT-s beteg bevonásával zajló tanulmányunkban a 43 kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő személy közül 15 esetben izoláltan paraszimpatikus funkciózavar, 28 esetben pedig egyidejűleg szimpatikus és paraszimpatikus károsodás is igazolódott. Ezek a megfigyelések alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint a szimpatikus

károsodás már igen korán jelen lehet (35, 254, 255), sőt meg is előzheti a paraszimpatikus károsodást.

A szívfrekvencia variabilitás trianguláris index értéke mindkét tanulmányunkban szignifikánsan alacsonyabb volt csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében a kontroll csoporthoz képest. E megfigyelés klinikai jelentőségét az adja, hogy a szívfrekvencia variabilitás csökkenése önmagában is hozzájárul az emelkedett halálozáshoz, beszűkülése szoros korrelációt mutat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prognózisával (99). A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia önmagában is a fokozott kardiovaszkuláris kockázat markere (124) nemcsak cukorbetegségben, hanem már csökkent glukóztoleranciában is (162).

A Funagata Diabetes Study hét éves utánekvetésese során igazolást nyert, hogy az IGT a szív- és érrendszeri betegségek önálló kockázati tényezője (162). Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása szerepet játszhat a csökkent glukóztoleranciájú egyének fokozott kardiovaszkuláris morbiditásában és mortalitásában.

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

A San Antonio Consensus Statementben foglaltak szerint (256, 257) a standard kardiovaszkuláris reflextesztek alkalmasak az autonóm neuropathia szűrésére és a progresszió megítélésére; megbízhatóak, reprodukálhatóak, prognosztikus értékűek és az egyes tesztek eredményei egymással korrelációban vannak.

Eredményeink arra utalnak, hogy a hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében is alkalmasak az autonóm funkciózavar korai kimutatására. A kóros kardiovaszkuláris reflex-tesztek gyakoriságára vonatkozó eredményeink megerősítik munkacsoportunknak azon korábbi adatait, amelyek szerint a paraszimpatikus tesztek közül leggyakrabban a mélylégzés teszt eredménye kóros, a szimpatikus tesztek közül pedig a handgrip teszt eredménye válik gyakrabban kórossá (258, 259). Ugyanakkor megemlítendő, hogy legújabb nemzetközi ajánlás (221) a korábbi öt teszt helyett négy teszt elvégzését javasolja: a szimpatikus funkció megítélésére az orthostatikus hypotonia teszt szolgál, míg a tartós kézizomfeszülést kísérő diasztolés vérnyomás mérése (handgrip) kimarad a legújabb ajánlásból.

Munkacsoportunk közelmúltban publikált adatai alapján a szimpatikus funkció megítélésére a reflexesztek közül az ajánlásokban is javasolt orthostaticus hypotonia ajánlható, míg a handgrip teszt mellőzése jogosnak tűnik (222, 223). Mindazonáltal a 2009-ben megkezdett vizsgálataink során ennek ellenére nem tűnt indokoltnak a metodika módosítása, így a handgrip tesztet is valamennyi beteg esetében elvégeztük.

Adataink alapján a kardiovaszkuláris reflexesztek közül a légzési arrhythmia vizsgálata és a handgrip teszt tűnik alkalmasnak a paraszimpatikus, illetve a szimpatikus idegrendszeri károsodás korai kimutatására csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

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

A szenzoros neuropathia és az IGT közötti összefüggést illetően is ellentmondásos az irodalom. Korábbi epidemiológiai vizsgálatok a polyneuropathia gyakoribb előfordulásáról számoltak be (36, 144), míg más tanulmányok nem tudták megerősíteni ezt az összefüggést (145, 260, 261). Ziegler és mtsai disztális szimmetrikus polyneuropathia gyakoribb előfordulását igazolták csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél (139). A San Luis Valley Diabetes tanulmányban csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a polyneuropathia előfordulása 11,2 %-nak (36), míg az AusDiab tanulmányban ennél alacsonyabbnak, 3,9-6,1 %-nak bizonyult (141). Isak és mtsai azonban újonnan felismert csökkent glukóztoleranciájú egyéneket vizsgálva nem tudtak összefüggést igazolni a szenzoros neuropathia gyakoribb előfordulása és csökkent glukóztolerancia között (146). Ennek magyarázata feltehetően egyrészt a vizsgált csoportok közti eltérésekben, másrészt a neuropathia kimutatására használt különböző vizsgálómódszerekben rejlik. Számos nem kontrollált, obszervációs vizsgálatban gyakoribbnak találták az IGT előfordulását idiopathiás polyneuropathiában szenvedő egyének körében (131-136), ezt a megfigyelést kontrollált tanulmányban az adatok életkorra és nemre történt korrekcióját követően nem sikerült megerősíteni.

Népesség alapú tanulmányok azt mutatják, hogy az idiopathiás polyneuropathia előfordulása a 40 év feletti lakosság körében 5-14 % (28, 262). Idiopathiás neuropathiában szenvedők között 40 % volt az IGT előfordulása, összehasonlítva az átlag lakosság körében előforduló 15 %-kal (131-134). Singleton és mtsai az IGT előfordulását 27 %-nak találták fájdalmas neuropathiában szenvedő egyéneknél (263).

Kisebb esetszáma, 45 IGT-s beteg bevonásával zajló tanulmányunk eredményei azt sugallják, hogy a szenzoros funkciózavar már csökkent glukóztolerancia fennállása esetén is jelen lehet, 36 esetben volt kimutatható szenzoros károsodás (148). Későbbi nagyobb betegszámú vizsgálatunkban csökkent glukóztoleranciában szenvedő egyének körében a szenzoros neuropathia prevalenciája 58,3% volt (149).

Mindkét tanulmányunk eredménye megerősítik azokat a Neumeter készülékkel szerzett korábbi tapasztalatokat (240, 241, 264), melyek szerint az áramérzet küszöbértéke az ingerlés frekvenciájával párhuzamosan nő, és a felső végtaghoz viszonyítva magasabb az alsó végtagon. A Neurometer a hagyományos elektrofiziológiai vizsgálómódszerekkel szemben a vastag rostok működésén kívül a vékony szenzoros rostok működéséről is információt ad (240, 241, 265). Vizsgálatunkban a csökkent glukóztoleranciájú egyénekben elsősorban a vékony rostok működését jellemző, alacsony frekvencián mért CPT értékeket találtuk kórosnak.

A Medoc készülékkel a melegérzetküszöb meghatározás a C-típusú, vékony, nem myelinizált rostok állapotáról ad információt, a hidegérzetküszöb meghatározással az A δ típusú vékony myelinizált rostok működését tudjuk megítélni, a vibrációérzetküszöb meghatározása pedig az A α vastag myelinizált rostok állapotára utal (266). Eredményeink alapján csökkent glukóztoleranciájú egyénekben elsősorban a vékony rostok károsodását jellemző melegérzetküszöb értékeket találtuk kórosnak a kontroll csoportéhoz képest.

Megfigyeléseink alátámasztják azon elképzelést mely szerint a csökkent glukóztoleranciájú egyénekben jelentkező neuropathia, a diabeteses neuropathia legkorábbi szakaszának felelhet meg. Felvetődik a kérdés, hogy vajon az IGT kezelése a neuropathia lassú progresszióját eredményezi-e. A Diabetes Prevention Program eredménye igazolta, hogy IGT során az életmódkezelés bevezetése késlelteti a cukorbetegség kialakulását (267). Smith és mtsai a metabolikus paraméterek javulásával egyidejűleg a vékony rostok károsodásának a regresszióját írták le (148).

A diabeteses láb legfontosabb kóroki tényezőjének napjainkban a szenzoros neuropathiát tartjuk. A fájdalom-, a tapintás- és a hőérzet csökkenése, illetve kiesése meghatározó szerepet játszik a talpi fekélyek kialakulásában. Tekintve, hogy a diabeteses láb kialakulásában az autonóm idegrendszeri károsodás jelenléte is döntő fontosságú (268, 269), az autonóm neuropathia előzőekben részleztet gyakori előfordulása is a lábszövődmények fokozott rizikójára hívja fel a figyelmet.

A szenzoros és az autonóm idegrendszeri károsodás minél korábbi felismerése és kezelése már csökkent glukóztolerancia fennállása esetén alapvető jelentőségű lehet a későbbi, gyakran amputációhoz vezető lábszövődmények megelőzése szempontjából.

A meggyőző adatok alapján csökkent glukóztolerancia fennállása esetén egyértelműen életmódbeli tanácsokat kell adni az érintett egyéneknek. A kezelés tengelyében az anyagcsere megfelelő kontrollja, a közel normoglycaemia tartós biztosítása áll a manifest diabetes és a szövődmények kockázatának a csökkentése, a progresszió lassítása, a társuló kardiovaszkuláris szövődmények megelőzése, ill. az életminőség javítása érdekében. Sajnos az is egyértelmű, hogy az intenzív életmódváltztatás a gyakorlatban kevés beteg esetében valósítható meg sikeresen.

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

Számos tanulmányban, amelyben a szenzoros neuropathia gyakoriságát vizsgálták csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél, olyan vizsgálómódszert alkalmaztak, amelyek elsősorban a vastag rostok károsodásának a kimutatására alkalmasak, ennél fogva nem meglepő, hogy enyhe, korai szenzoros funkciózavart igazoló vékony rostkárosodást igazolni nem tudták (144, 145, 270).

A vékony rostok károsodásának a kimutatására az ún. „gold standard” a bőr minimális invazivitásával járó, ún. "punch" biopszia, mellyel korábbi tanulmányban igazolták a vékony rostok sűrűségének a csökkenését, és azok morfológiai elváltozását csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél (148, 271).

Eredményeink alapján a Neurometer készülékkel 5 Hz-n mért áramérzet küszöbértékek és a Medoc készülékkel meghatározott melegérzet küszöbértékek meghatározása alkalmas a vékony rostok károsodásának korai kimutatására csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél. Ezen nem-invazív vizsgálómódszerek, a korai idegkárosodás kimutatására használt, invazív bőrbiopszia alternatívájaként szolgálhatnak. Hangsúlyozandó, hogy az egyszerű nem- invazív tesztek közül a hangvilla és a monofilamentum nem alkalmas a szenzoros neuropathia kimutatására csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél.

V.5. Az autonóm funkciózavar és a 24 órás vérnyomás paraméterek közötti összefüggés csökkent glukóztoleranciában

Jóllehet egyetlen egyén kórelőzményében sem szerepelt magasvérnyomás a vizsgálati populációban, illetve az eseti vérnyomásértékek is a normáltartományban voltak, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében a 24 órás szisztolés átlag vérnyomásértékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia mentes és az egészséges kontroll csoporthoz képest (149). Kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyének több mint felében korábban fel nem ismert magasvérnyomás igazolódott a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy csökkent glukóztoleranciában a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a korábban fel nem ismert magasvérnyomás fennállásának valószínűsége szignifikánsan magasabb, mint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő egyéneknél.

A teljes vizsgálati populáció adatait elemezve a döntően paraszimpatikus funkciót tükröző mélylégzés teszt szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás vérnyomásmonitorozás során általunk vizsgált összes paraméterrel (a szívfrekvencia 24 órás átlagértékével, a szisztolés és diasztolés diurnális index értékekkel, és a 24 órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás értékekkel). A mélylégzés teszt egyértelmű pozitív összefüggést mutatott a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülésével, mely arra utal, hogy a domináló paraszimpatikus károsodás, valamint a következményes relatív szimpatikus túlsúly játszhat szerepet a non-dipper jelenség-, és ezen keresztül a hypertonia kialakulásában.

Jól ismert, hogy diabetes mellitusban a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia szerepet játszik a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülésében (65, 272-274), amely feltehetően hozzájárul a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, illetve a cukorbetegség rossz prognózisához (65). Jelen tanulmányunk igazolja, hogy a csökkent vérnyomásvariabilitás már csökkent glukóztoleranciában is jelen van, kimutatható a szisztolés és diasztolés diurnális index beszűkülése kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában szenvedő IGT-s egyéneknél. Egy korábbi tanulmány a prediabetes és a vérnyomás cirkadián ritmusának megváltozása között igazolt összefüggést (275), csakúgy mint Frontoni és mtsai, akik 2-es típusú cukorbeteg inzulínrezisztens utódaiban találtak

összefüggést a vérnyomás megváltozott diurnális ritmusa és a fokozott szimpatikus aktivitás között (276). Ugyanakkor voltak ezzel ellentétes közlések is, ahol magasvérnyomásban szenvedő betegek körében nem tudtak összefüggést kimutatni a metabolikus szindróma és az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása között (277).

Tekintettel arra, hogy a csökkent glukóztoleranciájú egyének BMI-je szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest, adatainkat BMI-re korrigáltuk. Ekkor elveszett a statisztikailag értékelhető különbség mind a szisztolés mind pedig a diasztolés diurnális index értékek tekintetében a két csoport között. Számos tanulmány igazolt összefüggést az elhízás és az autonóm funkciózavar között mind diabeteses (278), mind nem diabeteses (279), mind pedig csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében (280), valószínűsítve, hogy az elhízás kulcsszerepet játszhat csökkent glukóztoleranciában az autonóm funkciózavarban és a cirkadián vérnyomás variabilitás csökkenésében egyaránt. Jóllehet a BMI nem ad teljes mértékben magyarázatot a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulására IGT-ben a kontroll csoporttal szemben.

Korábbi tanulmányokkal megegyezően jelen vizsgálatunk is igazolja a mérsékelt kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció jelenlétét IGT-s egyéneknél (139, 146, 281). A szisztolés és diasztolés átlag vérnyomásértékek magasabbak voltak csökkent glukóztoleranciában. Mindezen eredmények, a magasabb vérnyomásértékeket is beleértve, elsősorban paraszimpatikus autonóm funkciózavarra utalnak, amelyről tudott, hogy cukorbetegben (65, 152, 272-274, 282) és csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél (275, 281) egyaránt a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia korai jellemzője.

Jól ismert a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése közötti összefüggés 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben egyaránt (273, 282, 283). Ismert továbbá a kapcsolat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia súlyossága és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulása között cukorbetegben (284). Eredményeink alátámasztják és kiterjesztik ezt a megfigyelést mely szerint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában nem szenvedő IGT-s egyének csoportjában emelkedett az átlag vérnyomásérték és a gyakoribb a non-dipper jelenség előfordulása. Ez a megfigyelés BMI-re történő korrekciót követően is fennállt, sugallva ezzel, hogy a glukóz intoleranciának önmagában is kedvezőtlen hatása van a vérnyomásértékekre.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél a szisztolés és a diasztolés diurnális index értékének csökkenése a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következménye lehet. A magasabb testsúly egy fontos patogenetikai faktornak tűnik a cirkadián vérnyomásváltozások beszűkülésének kialakulásában. További vizsgálatokat igényel annak megítélése, hogy vajon a testsúly csökkentésével elérhető-e ezen paraméterek javulása. Emelkedett vérnyomásértékeket és a non-dipper jelenség gyakoribb előfordulását igazoltuk csökkent glukóztoleranciában a kontroll csoporthoz viszonyítva, függetlenül a BMI-től és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállásától. A 24-órás vérnyomás monitorozás kiegészítő vizsgálatként szolgálhat a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező IGT-s egyének esetében. Ez az eredmény fontos lehet hypertóniás csökkent glukóztoleranciájú egyének antihipertenzív kezelése szempontjából is.

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

A DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) és a UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) adatai igazolták, hogy a hyperglycaemia a fő kóroki tényező a diabeteses neuropathia kialakulása során (285, 286). Ugyanakkor a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét a neuropathia kialakulásában ma már szintén számos tanulmány támasztja alá.

A kardiovaszkuláris autonóm neuropathia prediktorainak az életkor, a HbA1c, a szisztolés vérnyomás, a disztális szenzoros neuropathia és a retinopathia bizonyultak (121). Mérvadó adatok alapján napjainkban már egyértelmű, hogy a mikrovaskuláris szövődmények – így a neuropathia megelőzésében is a közel normoglycaemia, a szoros anyagcsere kontroll, valamint az egyéb rizikótényezők, hypertonia, elhízás, hyperlipidaemia kezelése rendkívül fontos.

Jelen tanulmányainkban nem volt statisztikailag értékelhető különbség az életkor, a vérzsír paraméterek, magas vérnyomás előfordulása, valamint a dohányzási szokás tekintetében IGT-ben a kontroll csoporthoz viszonyítva. Singleton és mtsai ismeretlen eredetű neuropathiában (idiopathiás polyneuropathia, axonalis polyneuropathia vagy vékonyrost neuropathia) szenvedő betegeket vizsgálva a betegek 25 %-ában

szénhidrátanyagcsere-zavart (IFG vagy IGT) igazoltak. Külön alcsoportként vizsgálva a fájdalmas neuropathiát az IGT vagy IFG előfordulása 35%-nak bizonyult (132). Hoffman és mtsai krónikus idiopathiás axonalis polyneuropathiában szenvedő egyének vizsgálata során közel kétszer gyakoribbnak (62%) találták a szénhidrátanyagcsere-zavar valamilyen formájának az előfordulását a korban illesztett neuropathiában nem szenvedő populációval összehasonlítva (136).

Tanulmányainkban emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) nem fordult elő a vizsgált egyének körében (148,149). A csoportok BMI-jében észlelt különbséget többszörös logisztikus (kategórikus kimeneteli változó), ill. többszörös lineáris regresszió (folyamatos kimeneteli változó) segítségével vettük figyelembe. Adataink BMI-re történt korrekcióját követően a statisztikailag értékelhető különbség a kardiovaszkuláris reflexeszek, valamint a szívfrekvencia variabilitás vonatkozásban fennmaradt. A későbbi 75 IGT-s beteg bevonásával zajló tanulmányunkban, jóllehet az anamnézis és az eseti vérnyomásmérések alapján a vizsgálatban részt vevő összes személy szintén normotóniásnak bizonyult, ugyanakkor 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. Továbbá a vérnyomás cirkadián ritmusát jellemző szisztolés és diasztolés diurnális index értékek esetében szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a kontrollhoz képest csökkent glukóztoleranciában. Adatainkat BMI-re korrigálva a különbségek nagyrésze a két csoport között szignifikáns maradt, kivéve a szisztolés és diasztolés diurnális index értékeket.

Számos tanulmány igazolt összefüggést az elhízás és az autonóm funkciózavar között mind diabeteses (278), mind nem diabeteses (279), mind pedig csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében (280), valószínűsítve, hogy az elhízás kulcsszerepet játszhat csökkent glukóztoleranciában az autonóm funkciózavarban és a cirkadián vérnyomás variabilitás csökkenésében egyaránt.

Eredményeink azt sugallják, hogy csökkent glukóztolerancia fennállása esetén a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában vélhetően meghatározó a glukóz intolerancia, valamint az elhízás és a hipertónia jelentősége.

A hypertóniával, az elhízással és a glukóz intoleranciával igazolt összefüggések a neuropathia életmódkezeléssel elérhető prevenciójára hívják fel a figyelmet.

V.7. A szenzoros neuropathia rizikófaktorai csökkent glukóztoleranciában

Számos keresztmetszeti tanulmány igazolta, hogy a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktoroknak szerepük lehet cukorbetegségben a szenzoros neuropathia kialakulásában (31, 32, 120). 1-es típusú cukorbetegségben az alacsony HDL-koleszterin szint összefüggést mutatott a polyneuropathia gyakoriságával (287), ugyancsak prediktív értéke volt a hypertóniának (288). Továbbá, az egyik legátfogóbb prospektív tanulmányban igazolták, hogy a diabeteses szenzoros neuropathia előfordulása összefüggést mutat az életkorral, a diabetes tartammal, az anyagcserehelyezettel, a testmagassággal, a diabeteses retinopathiával, a dohányzással, a triglicerid és koleszterinszinttel és az emelkedett diasztolés vérnyomással (19) (31). Adler és mtsai hasonló összefüggést találtak a diabeteses perifériás neuropathia és az életkor, az anyagcserehelyzet és a testmagasság között (289).

Tanulmányunkban nem-diabeteses populáció esetében igazoltuk, hogy az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia és a testmagasság a szenzoros neuropathia kialakulásának független meghatározója (150). Vizsgálatunkban a szenzoros neuropathia gyakoribb előfordulását csökkent glukóztoleranciában nem a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, sokkal inkább a glikémiás paraméterek magyarázták. Ezen belül a HbA_{1c} érték nem, a glukóz intolerancia, és ezen belül is a 120' vércukor érték viszont jelentős mértékben befolyásolta a szenzoros neuropathia prevalenciáját. A 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia, az életkor és a testmagasság a szenzoros neuropathia független előrejelzőjének bizonyult nem diabeteses egyénekben.

A KORA F4 populációs vizsgálat összefüggést igazolt a 120' vércukorérték és a disztális szenzomotoros polyneuropathia jelenléte között mind prediabetesben, mind diabetesben (290). Eredményeink részben megerősítik ezt a megfigyelést, illetve új adatként igazoltuk izolált csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében.

Az életkor, a derékkörfogat és a cukorbetegség a polyneuropathia független meghatározójának bizonyult a Ziegler és mtsai által tanulmányozott teljes vizsgálati populációban – beleértve normál glukóztoleranciájú, IFG-s, IGT-s és cukorbeteg

alcsoporthoz –, míg a perifériás artériás betegség (PAD) határérték szignifikanciát mutatott (139). Jelen tanulmányunkban a perifériás artériás betegséget nem vizsgáltuk, azonban univariációs modellünkben (19. táblázat) a PAD ismert rizikófaktorai közül az összkoleszterin és az LDL-koleszterin értékek szignifikánsan magasabbak voltak szenzoros neuropathiában szenvedő egyének csoportjában, azonban a logisztikus regressziós eljárás alapján nem független prediktorai a szenzoros neuropathiának.

Korábbi tanulmányban az intraepidermális idegrostok lineáris sűrűsége (IENFD) szoros korrelációt mutatott az éhomi és az OGTT során mért 120' vércukorértékekkel csökkent glukóztoleranciában. Egy év elteltével intenzív életmód-kezelés hatására az éhomi és a 120' vércukorértékek szignifikáns csökkenést, az IENFD pedig szignifikáns javulást mutattak (148). Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az idegrostok részben képesek lehetnek a regenerációra.

Kézenfekvő lenne tehát, hogy az általunk vizsgált csökkent glukóztoleranciájú egyénekben az életmódkezelés bevezetése, mely elsősorban az anyagcserehelyzet normalizálására épül, az idegi funkciók javulását eredményezheti.

V.8. Genetikai variánsok azonosítása 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő neuropathiás, valamint neuropathia mentes betegekben

Tanulmányunkban sikeresen azonosítottunk öt olyan genetikai variánst (rs2032930 és rs2032931 rec-Q-mediated /RMI2/ génben, rs604349 myosin binding protein H like /MYBPHL/ génben, a rs91778 a multivesicular body subunit /MVB12B/ génben és a rs2234753 a retinoid acid X receptor alpha /RXRA/ génben, amelyek hatással lehetnek a neuropathia kialakulásának a kockázatára 2-es típusú cukorbetegségben.

V.8.1. Genetikai variánsok melyek a neuropathia kialakulásának a kockázatát növelik

Három olyan genetikai variánst tudtunk azonosítani (az RMI2 génben az rs2032930 és az rs2032931, valamint a MYBPHL génben az rs604349), amelyek a diabeteses neuropathia kialakulásának kockázatát 22-49-szeresére növelik (251).

Az rs604349 intronikus SNP a MYBPHL génben, amely úgy tűnik, hogy növeli a neuropathia kialakulásának a kockázatát. A vérben keringő progranulin szinttel hozták összefüggésbe. A progranulin egy prekursor protein, melynek számos biológiai funkciót

tulajdonítanak (291). Szerepe van az angiogenesisben, a tumorigenesisben, a sebgyógyulásban, a sejtproliferációban, a krónikus gyulladásos folyamatokban (292), neurodegeneratív és metabolikus betegségek kialakulásában (293). A makrofágok TNF- α -t és IL-6-ot termelnek, amelyek gyulladást váltanak ki (292). A progranulinról ismert, hogy megváltoztatja a plazma lipoprotein metabolizmusát, amely az érelmeszesedés és a krónikus gyulladásos állapot fokozott kockázatához vezet (294-296). A visceralisan elhízott 2-es típusú cukorbetegknél emelkedett szérumszintű progranulint írtak le (292). Továbbá összefüggést találtak a BMI, a zsírtömeg, az éhomi vércukor, valamint az inzulinszint és az inzulinrezisztencia között (297). A granulin gén (GRN) a 17q kromoszómán található, és a GRN gén genetikai variánsai csökkenthetik a szérumszintű progranulint (298).

A keringő progranulinszintek jelentős eltérései azonban a vad típusú GRN-hordozókban is kimutathatók. Egy korábbi, 533 beteg bevonsásával zajló teljes genom vizsgálat szignifikáns összefüggést tárt fel az 1p kromoszóma CELSR2/PSRC1/MYBPHL/SORT1 lokuszainak eltérései és a szérumszintű progranulinszintje között (299). A CELSR2/PSRC1/MYBPHL/SORT1 lokusz polimorfizmusai (rs660240) alacsonyabb progranulinszinttel járnak (300).

A tanulmányunkban talált genetikai variáns befolyásolhatja a progranulinszintet, amely az inzulinrezisztencia és a krónikus gyulladásos állapot miatt emelkedett vércukorszinthez vezethet. A hyperglycaemia alternatív anyagcsere utakat aktiválhat, a krónikus gyulladás okozta idegsejtkárosodás mellett.

Az rs2032930/rs2032931 szintén intronikus SNP-k az RMI2 (recQ-mediated genome instability protein 2) génben, melyek a neuropathia kialakulásnak a fokozott kockázatával járnak. Szerepe van a genom stabilitásában, jelentős hatással van a DNS replikációjára és a DNS károsodásának helyreállításában (301). Az elmúlt években számos tanulmány jelent meg, melyekben az RMI2 gén és a tumorok közötti összefüggést vizsgálták. RMI2 gént összefüggésbe hozták a hepatocelluláris carcinoma (p53 jelátviteli útvonalon keresztül) és a méhnyakrák kialakulásával. Igen emelkedett expresszióját figyelték meg kasztráció-rezisztens prostata tumorokban, és tüdő adenocarcinómában. Úgy vélik az RMI2 gén jelenléte a tumorokban akár prognosztikai faktor is lehet.

V.8.2. Genetikai variánsok melyek a neuropathia kialakulásának a kockázatát csökkentik

Tanulmányunkban sikerült azonosítani két olyan genetikai variánst (az MVB12B génben az rs917778 és az RXRA génben az rs2234753), amelyek úgy tűnik, hogy védelmet nyújthatnak a neuropathia kialakulásával szemben, a kockázat 0,07-0,08-ra csökkentésével (251).

Az rs917778 szintén egy intronikus SNP a MVB12B génben. Ez a gén egy heterotetramer részét képező fehérjét kódol, melynek szerepe van az epidermális növekedési factor (EGF) downregulációjában (302). Ez a tetramer az endosomal sorting complex required for transport-I (ESCRT-I), amelynek a “feladata” a multivesicularis organellek generálása az ubiquitínált fehérjéken keresztül. Az EGF egy mitogén faktor, szerepe van különböző sejtek, mint például az idegsejtek differenciálódásában, érésében, valamint a neuronok túlélésében (303). Állatkísérletben az EGF védő hatásának bizonyult az akrilamid által kiváltott neuropathiában (304). A vizsgálatunkban azonosított MVB12B genetikai variánsa (rs917778) megváltoztathatja az EGF élettartamát, így ezáltal megváltoztathatja annak védő szerepét a neuropathia kialakulásával szemben.

Egy másik genetikai variáns, amely úgy tűnik, hogy csökkenti a neuropathia kialakulásának a kockázatát az rs2234753. Az rs2234753 szintén intronikus SNP az RXRA génben. Az RXRA a nukleáris receptor szupercsalád tagja, amely transzkripciósfaktorként működik, homo- és heterodimereket alkotva a célgén promoteréhez kapcsolódik és így befolyásolja azok működését. A lipid anyagcserében és a sejt differenciálódásában, valamint az apoptózisban is jelentős szerepe van (305-307) .

Az elhízott egérmodellekben az RXR agonisták csökkentik a táplálékfelvételt és a súlygyarapodást, ezáltal fenntartják az egyensúlyt a vércukorszint és az inzulinérzékenység között (308). Egy kacsákkal végzett állatkísérletben azt találták, hogy az RXRA gén elősegíti a zsír felhalmozódását és a pre-adipociták differenciálódását az RXRA-C/EBPA jelátviteli útvonalon keresztül (309). Az RXRA SNP összefüggést mutatott az átlagos napi takarmányfelvétellel, ami arra utal, hogy az RXRA gén erős anyagcsere-szabályozó.

Számos metabolikus folyamatot, beleértve a glukóz- és lipidmetabolizmust, valamint a sejt differenciálódást a peroxiszóma proliferátor által aktivált receptorok (PPAR) szabályozzák. A PPAR-ok fiziológiásan együttműködnek az RXR, a D3 vitamin

és a szteroid hormon rendszerekkel (310-312). Az RXR antagonistákat ígéretes kezelési lehetőségként tartják számon a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére, mivel a PPAR- γ az RXR-ekkel szabályozza a glukózmétabolizmust (313). Emellett az RXRA aktiválja a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K/AKT) útvonalat is, amely köztudottan szerepet játszik az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában. A PI3K/AKT jelátviteli útvonalak ígéretes kezelési célpontnak számítanak a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. Az inzulin a PI3K/AKT útvonal egyik fő liganduma.

A PI3K/AKT útvonal (csökkenti a glukoneogenezist a májban és az izmokban, növeli a testzsírt javítja a glukóz hasznosulását, fokozza az inzulin szekréciót és csökkenti az étvágyat) nélkülözhetetlen a normál anyagcseréhez (313). Túlzott energiabevitel esetén fokozza a szabad zsírsav szintet, amely károsítja a béta-sejtek működését inzulinrezisztenciát okozva.

Az RXRA gén rs2234753 SNP-je az inzulinrezisztencia csökkentésével jótékony hatással lehet a glukóz anyagcserére, ezáltal csökkentve a mikrovaszkuláris szövődmények, például a neuropathia kialakulását.

VI. KÖVETKEZTETÉS

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 bőrbioopszia 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. Vélhetően 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 cukorbetegségben a neuropathia kialakulásának kockázatára.
13. Három olyan genetikai variánst 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 variánst (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.

VII. 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 mechanizmusába. 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.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Feldman E. L., Callaghan B. C., Pop-Busui R., Zochodne D. W., Wright D. E., Bennett D. L., Bril V., Russell J. W., Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41.
2. Kempler P., Keresztes K., Komoly S., Winkler G. The aetiology of neuropathies In: Kempler P., Várkonyi T., editors: *Neuropathies, A Global Clinical Guide*. Budapest: Zafir Press; 2012. p. 1-13.
3. Kempler P., Komoly S., Winkler G. Patomorfológia és patomechanizmus. In: Kempler P., Várkonyi T., editors: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Budapest: Zafir Press; 2012. p. 15-34.
4. Winkler G., Kempler P. Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diab Hung* 2021;29:1-31.
5. Panthi S., Gautam K. Roles of nitric oxide and ethyl pyruvate after peripheral nerve injury. *Inflamm Regen*. 2017;37:20.
6. Komoly S., Winkler G. Patomorfológia és patomechanizmus. In: Kempler P., Várkonyi T., editors: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Budapest: Vidal Next Kft; 2025. p. 47-62.
7. Schneider J. G., Tilly N., Hierl T., Sommer U., Hamann A., Dugi K., Leidig-Bruckner G., Kasperk C. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):967-72.
8. Cameron N. E., Eaton S. E., Cotter M. A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-88.
9. Shah B., Sha D., Xie D., Mohler E. R., 3rd, Berger J. S. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1074-8.
10. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993;36(11):1119-25.
11. Brownlee M. Diabetic complications: pathobiology of hyperglycaemic damage and potential impact on treatment. In: Thornalley P. J., Kempler P., editors: *Complications*

of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 1-8.

12. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.

13. Hammes H. P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., Neumaier M., Bergfeld R., Giardino I., Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9(3):294-9.

14. Cameron N. E., Cotter M. A., Archibald V., Dines K. C., Maxfield E. K. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1994;37(5):449-59.

15. Lukic I. K., Humpert P. M., Nawroth P. P., Bierhaus A. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1126:76-80.

16. 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.

17. Torrance N., Smith B. H., Bennett M. I., Lee A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9.

18. Smith B. H., Macfarlane G. J., Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain*. 2007;127(1-2):5-10.

19. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S. E., Ward J. D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D. R., Fuller J. H., Group Eurodiab Prospective Complications Study. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.

20. Jensen T. S., Backonja M. M., Hernandez Jimenez S., Tesfaye S., Valensi P., Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(2):108-19.

21. Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-40.

22. Boulton A. J., Vinik A. I., Arezzo J. C., Bril V., Feldman E. L., Freeman R., Malik R. A., Maser R. E., Sosenko J. M., Ziegler D., American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
23. Tesfaye S., Boulton A. J., Dyck P. J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R. A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P., Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
24. Knuiman M. W., Welborn T. A., Mccann V. J., Stanton K. G., Constable I. J. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes*. 1986;35(12):1332-9.
25. Dyck P. J., Kratz K. M., Karnes J. L., Litchy W. J., Klein R., Pach J. M., Wilson D. M., O'Brien P. C., Melton L. J., 3rd, Service F. J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24.
26. Harris M., Eastman R., Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1446-52.
27. Walters D. P., Gatling W., Mullee M. A., Hill R. D. The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med*. 1992;9(4):349-53.
28. Gregg E. W., Sorlie P., Paulose-Ram R., Gu Q., Eberhardt M. S., Wolz M., Burt V., Curtin L., Engelgau M., Geiss L., National Health, Nutrition Examination Survey. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1591-7.
29. Tapp R. J., Shaw J. E., De Courten M. P., Dunstan D. W., Welborn T. A., Zimmet P. Z., Ausdiab Study Group. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabet Med*. 2003;20(2):105-13.
30. Hanley A. J., Harris S. B., Mamakeesick M., Goodwin K., Fiddler E., Hegele R. A., Spence J. D., House A. A., Brown E., Schoales B., McLaughlin J. R., Klein R., Zinman B. Complications of Type 2 Diabetes Among Aboriginal Canadians: prevalence and associated risk factors. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2054-7.

31. Tesfaye S., Stevens L. K., Stephenson J. M., Fuller J. H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C., Nuber A., Pozza G., Ward J. D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-84.
32. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L. K., Webb D. J., Eaton S., Kerenyi Z., Tamas G., Ward J. D., Fuller J. H., Group Eurodiab Idm Complications Study. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900-9.
33. Fraser D. M., Campbell I. W., Ewing D. J., Murray A., Neilson J. M., Clarke B. F. Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes*. 1977;26(6):546-50.
34. Kempler P., Varadi A., Tamas G. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(5):848-9.
35. Ziegler D., Dannehl K., Volksw D., Muhlen H., Spuler M., Gries F. A. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care*. 1992;15(7):908-11.
36. Franklin G. M., Kahn L. B., Baxter J., Marshall J. A., Hamman R. F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131(4):633-43.
37. Cohen J. A., Jeffers B. W., Faldut D., Marcoux M., Schrier R. W. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve*. 1998;21(1):72-80.
38. Braffett B. H., Gubitosi-Klug R. A., Albers J. W., Feldman E. L., Martin C. L., White N. H., Orchard T. J., Lopes-Virella M., Lachin J. M., Pop-Busui R., Group Dcct Edic Research. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000-10.
39. Herman W. H., Pop-Busui R., Braffett B. H., Martin C. L., Cleary P. A., Albers J. W., Feldman E. L., Group Dcct Edic Research. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1

diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937-44.

40. Braffett B. H., El Ghormli L., Albers J. W., Feldman E. L., Herman W. H., Gubitosi-Klug R. A., Martin C. L., Orchard T. J., White N. H., Lachin J. M., Perkins B. A., Pop-Busui R., Group Dcct Edic Research. Neuropathic Pain With and Without Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2024;47(9):1559-67.
41. Elliott J., Sloan G., Stevens L., Selvarajah D., Cruccu G., Gandhi R. A., Kempler P., Fuller J. H., Chaturvedi N., Tesfaye S., Group Eurodiab Prospective Complications Study. Female sex is a risk factor for painful diabetic peripheral neuropathy: the EURODIAB prospective diabetes complications study. *Diabetologia.* 2024;67(1):190-8.
42. Kempler P. A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orvosi Hetilap.* 2002;43:1113-20.
43. Putz Zs., Jermendy Gy. Öngyógyítás okozta súlyos égési lábsérülés diabeteses neuropathia talaján. *Diabetologia Hungarica* 2007;15:40-2.
44. Putz Zs., Jermendy Gy. Szokatlan aetiológiájú lábsérülés diabeteses neuropathia talaján. *Diabetologia Hungarica* 2003;11:275-7.
45. 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.
46. Saluja S., Anderson S. G., Hambleton I., Shoo H., Livingston M., Jude E. B., Lunt M., Dunn G., Heald A. H. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2020;37(2):211-8.
47. Vagi O. E., Svebis M. M., Domjan B. A., Korei A. E., Tesfaye S., Horvath V. J., Kempler P., Tabak A. G. The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality - a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1079009.
48. Lapin B. R., Pantalone K. M., Milinovich A., Morrison S., Schuster A., Boulos F., Johnson K., Thakore N. J. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9).
49. Singh N., Armstrong D. G., Lipsky B. A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28.
50. Font-Jimenez I., Llauro-Serra M., Roig-Garcia M., De Los Mozos-Perez B., Acebedo-Urdiales S. Retrospective study of the evolution of the incidence of non-

traumatic lower-extremity amputations (2007-2013) and risk factors of reamputation. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(6):434-41.

51. Varma P., Stineman M. G., Dillingham T. R. Epidemiology of limb loss. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(1):1-8.

52. Reiber G. E. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 1:S6-11.

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

54. Boulton A. J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.

55. Hewston P., Deshpande N. Falls and Balance Impairments in Older Adults with Type 2 Diabetes: Thinking Beyond Diabetic Peripheral Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):6-9.

56. 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.

57. 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.

58. De Liefde, Ii, Van Der Klift M., De Laet C. E., Van Daele P. L., Hofman A., Pols H. A. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1713-20.

59. Pop-Busui R., Boulton A. J., Feldman E. L., Bril V., Freeman R., Malik R. A., Sosenko J. M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.

60. Yamaguchi T., Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review]. *Endocr J*. 2011;58(8):613-24.

61. Shah V. N., Wu M., Foster N., Dhaliwal R., Al Mukaddam M. Severe hypoglycemia is associated with high risk for falls in adults with type 1 diabetes. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):66.

62. Hukkanen M., Konttinen Y. T., Rees R. G., Santavirta S., Terenghi G., Polak J. M. Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React.* 1992;14(1):1-10.
63. Oury F., Yadav V. K., Wang Y., Zhou B., Liu X. S., Guo X. E., Tecott L. H., Schutz G., Means A. R., Karsenty G. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev.* 2010;24(20):2330-42.
64. Boulton A. J., Malik R. A., Arezzo J. C., Sosenko J. M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-86.
65. Vinik A. I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115(3):387-97.
66. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4):463-78.
67. Serhiyenko V. A., Serhiyenko A. A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2018;9(1):1-24.
68. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2018;14(4):251-6.
69. Várkonyi T., Körei A., Putz Zs, Lengyel Cs, Kempler P. Gastrointestinal aspects of autonomic neuropathy: hidden dangers. *General Medicine Open.* 2017;1.
70. Razanskaite-Virbickiene D., Danyte E., Mockeviciene G., Dobrovolskiene R., Verkauskiene R., Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):34.
71. Astrup A. S., Tarnow L., Rossing P., Hansen B. V., Hilsted J., Parving H. H. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(2):334-9.
72. Fisher V. L., Tahrani A. A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419-34.
73. Williams S. M., Eleftheriadou A., Alam U., Cuthbertson D. J., Wilding J. P. H. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2019;10(6):1995-2021.

74. 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.
75. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10(4):339-83.
76. Gillman M. W., Kannel W. B., Belanger A., D'agostino R. B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125(4):1148-54.
77. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7(2):117-29.
78. Lee K. H., Jang H. J., Kim Y. H., Lee E. J., Choe Y. S., Choi Y., Lee M. G., Lee S. H., Kim B. T. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(12):1458-61.
79. Valensi P., Sachs R. N., Harfouche B., Lormeau B., Paries J., Cosson E., Paycha F., Leutenegger M., Attali J. R. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001;24(2):339-43.
80. Wackers F. J., Young L. H., Inzucchi S. E., Chyun D. A., Davey J. A., Barrett E. J., Taillefer R., Wittlin S. D., Heller G. V., Filipchuk N., Engel S., Ratner R. E., Iskandrian A. E., Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1954-61.
81. Acharya D. U., Shekhar Y. C., Aggarwal A., Anand I. S. Lack of pain during myocardial infarction in diabetics--is autonomic dysfunction responsible? *Am J Cardiol.* 1991;68(8):793-6.
82. Vinik A. I., Erbas T., Casellini C. M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):4-18.
83. Shakespeare C. F., Katritsis D., Crowther A., Cooper I. C., Coltart J. D., Webb-Peploe M. W. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J.* 1994;71(1):22-9.

84. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
85. Kempler P., Váradi A., Hermányi Zs., Keresztes K., Petrik J., Tamás Gy. A QT távolság megnyúlása autonom neuropathia következtében insulindependens és nem insulindependens diabetes mellitusban. *Magy Belorv Arch* 1993;46:281-3.
86. Kempler P., Varadi A., Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet*. 1992;340(8814):318.
87. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S., Rathmann W., Haastert B., Doring A., Meisinger C., Group Kora Study. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31(3):556-61.
88. Jermendy Gy., Kempler P., Keresztes K., Kollai M., Tislér A. Cardiovascularis autonom neuropathia klinikai képe, diagnosztikája. In: Kempler P., Várkonyi T., editors: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Budapest: Zafir press; 2012. p. 69-130.
89. Jermendy Gy. Sympathovagal balance and cardiovascular diseases in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diab Nutr Metab*. 1995;8:123-4.
90. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Watanabe N., Minami N., Kato J., Kikuchi N., Nishiyama A., Aihara A., Sekino M., Satoh H., Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10(11):1201-7.
91. Lenzen M. J., Scholte Op Reimer W. J., Boersma E., Vantrimpont P. J., Follath F., Swedberg K., Cleland J., Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214-20.
92. Ansari M., Alexander M., Tutar A., Massie B. M. Incident cases of heart failure in a community cohort: importance and outcomes of patients with preserved systolic function. *Am Heart J*. 2003;146(1):115-20.
93. Passino C., Magagna A., Conforti F., Buralli S., Kozakova M., Palombo C., Emdin M. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens*. 2003;21(2):445-51.

94. Zhou Y., Ke S. J., Qiu X. P., Liu L. B. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e8004.
95. Van Hateren K. J., Kleefstra N., Blanker M. H., Ubink-Veltmaat L. J., Groenier K. H., Houweling S. T., Kamper A. M., Van Der Meer K., Bilo H. J. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(603):e696-702.
96. Eigenbrodt M. L., Rose K. M., Couper D. J., Arnett D. K., Smith R., Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307-13.
97. Rose K. M., Tyroler H. A., Nardo C. J., Arnett D. K., Light K. C., Rosamond W., Sharrett A. R., Szklo M. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 1):571-8.
98. Masaki K. H., Schatz I. J., Burchfiel C. M., Sharp D. S., Chiu D., Foley D., Curb J. D. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98(21):2290-5.
99. Villareal R. P., Liu B. C., Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(2):120-7.
100. 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.
101. Freeman R., Saul J. P., Roberts M. S., Berger R. D., Broadbridge C., Cohen R. J. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol*. 1991;48(2):185-90.
102. Malpas S. C., Maling T. J. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990;39(10):1177-81.
103. Barron S. A., Rogovski Z., Kanter Y., Hemli Y. Parasympathetic autonomic neuropathy in diabetes mellitus: the heart is denervated more often than the pupil. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1994;34(8):467-9.
104. Batin Pd Nolan J. Assessment of autonomic function: reflex testing or variability analysis? *J Amb Monitoring* 1996:255-73, .

105. Lombardi F., Malliani A., Pagani M., Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res.* 1996;32(2):208-16.
106. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
107. Fenyvesi T. A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata és klinikai jelentősége. *Magy Belorv Arch* 1997;50:424-30, .
108. Zuanetti G., Neilson J. M., Latini R., Santoro E., Maggioni A. P., Ewing D. J. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation.* 1996;94(3):432-6.
109. La Rovere M. T., Bigger J. T., Jr., Marcus F. I., Mortara A., Schwartz P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
110. Tsuji H., Venditti F. J., Jr., Manders E. S., Evans J. C., Larson M. G., Feldman C. L., Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(2):878-83.
111. Tsuji H., Larson M. G., Venditti F. J., Jr., Manders E. S., Evans J. C., Feldman C. L., Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
112. Bellavere F., Cacciatori V., Moghetti P., Gemma M. L., Dellera A., Tosi F., Negri C., Thomaseth K., Muggeo M. Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis. *Diabet Med.* 1996;13(8):709-14.
113. May O., Arildsen H. Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population. *Acta Diabetol.* 2011;48(1):55-9.
114. Sacre J. W., Franjic B., Jellis C. L., Jenkins C., Coombes J. S., Marwick T. H. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(12):1207-15.
115. Dekker J. M., Schouten E. G., Klootwijk P., Pool J., Swenne C. A., Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from

- all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(10):899-908.
116. Palatini P., Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1997;15(1):3-17.
117. Festa A., D'agostino R., Jr., Hales C. N., Mykkanen L., Haffner S. M. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2000;23(5):624-8.
118. Palatini P., Majahalme S., Amerena J., Nesbitt S., Vriz O., Michieletto M., Krause L., Julius S. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic over-activity. The Tecumseh Offspring Study. *J Hypertens*. 2000;18(6):769-75.
119. Maser R. E., Pfeifer M. A., Dorman J. S., Kuller L. H., Becker D. J., Orchard T. J. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1218-22.
120. Spallone V., Maiello M. R., Cicconetti E., Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;34(3):169-79.
121. Witte D. R., Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S. E., Kempler P., Fuller J. H., Group Eurodiab Prospective Complications Study. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164-71.
122. Dekker J. M., Crow R. S., Folsom A. R., Hannan P. J., Liao D., Swenne C. A., Schouten E. G. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation*. 2000;102(11):1239-44.
123. Carnethon M. R., Jacobs D. R., Jr., Sidney S., Liu K., Study Cardia. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3035-41.
124. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003;3:84-90.
125. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.

126. Genuth S., Alberti K. G., Bennett P., Buse J., DeFronzo R., Kahn R., Kitzmiller J., Knowler W. C., Lebovitz H., Lernmark A., Nathan D., Palmer J., Rizza R., Saudek C., Shaw J., Steffes M., Stern M., Tuomilehto J., Zimmet P., Expert Committee on The Diagnosis, Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
127. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
128. Papanas N., Vinik A. I., Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):682-90.
129. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):376-83.
130. Gordon Smith A., Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2006;242(1-2):9-14.
131. Novella S. P., Inzucchi S. E., Goldstein J. M. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1229-31.
132. Singleton J. R., Smith A. G., Bromberg M. B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448-53.
133. Sumner C. J., Sheth S., Griffin J. W., Cornblath D. R., Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60(1):108-11.
134. Harris M. I., Flegal K. M., Cowie C. C., Eberhardt M. S., Goldstein D. E., Little R. R., Wiedmeyer H. M., Byrd-Holt D. D. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-24.
135. Singleton J. R., Smith A. G., Bromberg M. B. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1225-8.
136. Hoffman-Snyder C., Smith B. E., Ross M. A., Hernandez J., Bosch E. P. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1075-9.

137. Hughes R. A., Umapathi T., Gray I. A., Gregson N. A., Noori M., Pannala A. S., Proteggente A., Swan A. V. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127(Pt 8):1723-30.
138. Smith A. G., Singleton J. R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):1021-5.
139. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A., Group Kora Study. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9.
140. Ziegler D., Rathmann W., Meisinger C., Dickhaus T., Mielck A., Group Kora Study. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain*. 2009;13(6):582-7.
141. Barr E. L., Wong T. Y., Tapp R. J., Harper C. A., Zimmet P. Z., Atkins R., Shaw J. E., Ausdiab Steering Committee. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1114-6.
142. Ylitalo K. R., Sowers M., Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1642-7.
143. Dahlin L. B., Thrainsdottir S., Cederlund R., Thomsen N. O., Eriksson K. F., Rosen I., Speidel T., Sundqvist G. Vibrotactile sense in median and ulnar nerve innervated fingers of men with Type 2 diabetes, normal or impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 2008;25(5):543-9.
144. De Neeling J. N., Beks P. J., Bertelsmann F. W., Heine R. J., Bouter L. M. Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabet Med*. 1996;13(11):960-6.
145. Eriksson K. F., Nilsson H., Lindgarde F., Osterlin S., Dahlin L. B., Lilja B., Rosen I., Sundkvist G. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabet Med*. 1994;11(3):279-85.

146. Isak B., Oflazoglu B., Tanridag T., Yitmen I., Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(7):563-9.
147. Kassardjian C. D., Dyck P. J., Davies J. L., Carter R. E., Dyck P. J. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? *J Neurol Sci.* 2015;355(1-2):196-8.
148. Smith A. G., Russell J., Feldman E. L., Goldstein J., Peltier A., Smith S., Hamwi J., Pollari D., Bixby B., Howard J., Singleton J. R. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294-9.
149. Grandinetti A., Chow D. C., Sletten D. M., Oyama J. K., Theriault A. G., Schatz I. J., Low P. A. Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clin Auton Res.* 2007;17(4):231-3.
150. Dimova R., Tankova T., Guergueltcheva V., Tournev I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2017;31(3):537-43.
151. Dunsmuir W. D., Holmes S. A. The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13(8):700-8.
152. Chen J. W., Jen S. L., Lee W. L., Hsu N. W., Lin S. J., Ting C. T., Chang M. S., Wang P. H. Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1743-8.
153. Panzer C., Lauer M. S., Brieke A., Blackstone E., Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes.* 2002;51(3):803-7.
154. Rezende K. F., Melo A., Pousada J., Rezende Z. F., Santos N. L., Gomes I. [Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;55(4):703-11.
155. Wu J. S., Yang Y. C., Lin T. S., Huang Y. H., Chen J. J., Lu F. H., Wu C. H., Chang C. J. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3885-9.

156. Gerritsen J., Dekker J. M., Ten Voorde B. J., Bertelsmann F. W., Kostense P. J., Stehouwer C. D., Heine R. J., Nijpels G., Heethaar R. M., Bouter L. M. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2000;43(5):561-70.
157. Keresztes K., Barna I., Hermányi Zs., Vargha P., Istenes I., Kempler P. Az autonóm dysfunctio és a hypertonia összefüggése csökkent glükóztoleranciában. *Hypertonia és Nephrologia*. 2001;5:231-6.
158. Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., Roylance R., Wilding J. P. H., Cuthbertson D. J., Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021;64(2):288-303.
159. Barrett-Connor E., Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1236-9.
160. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 1999;144(1):229-35.
161. Schlesinger S., Neuenschwander M., Barbaresco J., Lang A., Maalmi H., Rathmann W., Roden M., Herder C. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85.
162. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920-4.
163. Kuller L. H., Velentgas P., Barzilay J., Beauchamp N. J., O'leary D. H., Savage P. J. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(3):823-9.
164. Decode Study Group The European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
165. Ziegler D., Herder C., Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(8):e3693.

166. Witzel, Ii, Jelinek H. F., Khalaf K., Lee S., Khandoker A. H., Alsafar H. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:88.
167. Politi C., Ciccacci C., D'amato C., Novelli G., Borgiani P., Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:198-208.
168. Prabodha L. B. L., Sirisena N. D., Dissanayake V. H. W. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8641942.
169. Edwards J. L., Vincent A. M., Cheng H. T., Feldman E. L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
170. Inanir A., Basol N., Karakus N., Yigit S. The importance of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) Gene I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy. *Gene*. 2013;530(2):253-6.
171. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354(9176):407-13.
172. Wu S., Han Y., Hu Q., Zhang X., Cui G., Li Z., Guan Y. Effects of Common Polymorphisms in the MTHFR and ACE Genes on Diabetic Peripheral Neuropathy Progression: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2435-44.
173. Datta S. K., Kumar V., Ahmed R. S., Tripathi A. K., Kalra O. P., Banerjee B. D. Effect of GSTM1 and GSTT1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys*. 2010;47(2):100-3.
174. Vojtkova J., Durdik P., Ciljakova M., Michnova Z., Turcan T., Babusikova E. The association between glutathione S-transferase T1 and M1 gene polymorphisms and cardiovascular autonomic neuropathy in Slovak adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(1):44-8.
175. Stoian A., Banescu C., Balasa R. I., Motataianu A., Stoian M., Moldovan V. G., Voidazan S., Dobreanu M. Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms on Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy Risk. *Dis Markers*. 2015;2015:638693.
176. Bierhaus A., Fleming T., Stoyanov S., Leffler A., Babes A., Neacsu C., Sauer S. K., Eberhardt M., Schnolzer M., Lasitschka F., Neuhuber W. L., Kichko T. I., Konrade I.,

- Elvert R., Mier W., Pirags V., Lukic I. K., Morcos M., Dehmer T., Rabbani N., Thornalley P. J., Edelstein D., Nau C., Forbes J., Humpert P. M., Schwaninger M., Ziegler D., Stern D. M., Cooper M. E., Haberkorn U., Brownlee M., Reeh P. W., Nawroth P. P. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med.* 2012;18(6):926-33.
177. Hansen C. S., Jensen T. M., Jensen J. S., Nawroth P., Fleming T., Witte D. R., Lauritzen T., Sandbaek A., Charles M., Fleischer J., Vistisen D., Jorgensen M. E. The role of serum methylglyoxal on diabetic peripheral and cardiovascular autonomic neuropathy: the ADDITION Denmark study. *Diabet Med.* 2015;32(6):778-85.
178. Strom A., Strassburger K., Schmuck M., Shevalye H., Davidson E., Zivehe F., Bonhof G., Reimer R., Belgardt B. F., Fleming T., Biermann B., Burkart V., Mussig K., Szendroedi J., Yorek M. A., Fritsche E., Nawroth P. P., Roden M., Ziegler D., Group G. D. S. Interaction between magnesium and methylglyoxal in diabetic polyneuropathy and neuronal models. *Mol Metab.* 2021;43:101114.
179. Andersen S. T., Witte D. R., Dalsgaard E. M., Andersen H., Nawroth P., Fleming T., Jensen T. M., Finnerup N. B., Jensen T. S., Lauritzen T., Feldman E. L., Callaghan B. C., Charles M. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1068-75.
180. Eberhardt M. J., Filipovic M. R., Leffler A., De La Roche J., Kistner K., Fischer M. J., Fleming T., Zimmermann K., Ivanovic-Burmazovic I., Nawroth P. P., Bierhaus A., Reeh P. W., Sauer S. K. Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies. *J Biol Chem.* 2012;287(34):28291-306.
181. Barua M., Jenkins E. C., Chen W., Kuizon S., Pullarkat R. K., Junaid M. A. Glyoxalase I polymorphism rs2736654 causing the Ala111Glu substitution modulates enzyme activity--implications for autism. *Autism Res.* 2011;4(4):262-70.
182. Groener J. B., Reismann P., Fleming T., Kalscheuer H., Lehnhoff D., Hamann A., Roser P., Bierhaus A., Nawroth P. P., Rudofsky G. C332C genotype of glyoxalase 1 and its association with late diabetic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(7):436-9.

183. Peculis R., Konrade I., Skapare E., Fridmanis D., Nikitina-Zake L., Lejnieks A., Pirags V., Dambrova M., Klovins J. Identification of glyoxalase 1 polymorphisms associated with enzyme activity. *Gene*. 2013;515(1):140-3.
184. Monastiriotis C., Papanas N., Trypsianis G., Karanikola K., Veletza S., Maltezos E. The epsilon4 allele of the APOE gene is associated with more severe peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Angiology*. 2013;64(6):451-5.
185. Ciccacci C., Di Fusco D., Cacciotti L., Morganti R., D'amato C., Novelli G., Sangiuolo F., Spallone V., Borgiani P. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):789-99.
186. Deguchi T., Hashiguchi T., Horinouchi S., Uto T., Oku H., Kimura K., Makisumi K., Arimura K. Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage. *Diabet Med*. 2009;26(3):247-52.
187. Cameron Ne Cotter Ma. Vascular changes in animal models of diabetic neuropathy. *J Neurochem* 2003;85:14.
188. Zhang X., Sun Z., Jiang H., Song X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'-untranslated region of the vascular endothelial growth factor gene and susceptibility to diabetic peripheral neuropathy in China. *Arch Med Sci*. 2014;10(5):1028-34.
189. Basol N., Inanir A., Yigit S., Karakus N., Kaya S. U. High association of IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with diabetic peripheral neuropathy. *J Mol Neurosci*. 2013;51(2):437-41.
190. Tang T. S., Prior S. L., Li K. W., Ireland H. A., Bain S. C., Hurel S. J., Cooper J. A., Humphries S. E., Stephens J. W. Association between the rs1050450 glutathione peroxidase-1 (C > T) gene variant and peripheral neuropathy in two independent samples of subjects with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(5):417-25.
191. Boulton A. J. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(2):141-5.
192. Shah Vn Cheema Bs, Kohli Hs, Sharma R, Khullar M, Bhansali A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and the risk of diabetic neuropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;4:2.

193. Sivenius K., Lindi V., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M. Effect of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor gene on long-term body weight change in Finnish non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(11):1609-14.
194. Siitonen N., Lindstrom J., Eriksson J., Valle T. T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Tuomilehto J., Laakso M., Uusitupa M. Association between a deletion/insertion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene and insulin secretion and Type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia.* 2004;47(8):1416-24.
195. Papazoglou D., Papanas N., Papatheodorou K., Kotsiou S., Christakidis D., Maltezos E. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with age at onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(8):424-7.
196. Ueno L. M., Frazzatto E. S., Batalha L. T., Trombetta I. C., Do Socorro Brasileiro M., Irigoyen C., Brum P. C., Villares S. M., Negrao C. E. Alpha2B-adrenergic receptor deletion polymorphism and cardiac autonomic nervous system responses to exercise in obese women. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(2):214-20.
197. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou D., Kotsiou S., Christakidis D., Maltezos E. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(5):327-30.
198. Ciccacci C., Morganti R., Di Fusco D., D'amato C., Cacciotti L., Greco C., Rufini S., Novelli G., Sangiuolo F., Marfia G. A., Borgiani P., Spallone V. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):663-71.
199. Spallone V., Ciccacci C., Latini A., Borgiani P. What Is in the Field for Genetics and Epigenetics of Diabetic Neuropathy: The Role of MicroRNAs. *J Diabetes Res.* 2021;2021:5593608.
200. Jungtrakoon P., Shirakawa J., Buranasupkajorn P., Gupta M. K., De Jesus D. F., Pezzolesi M. G., Panya A., Hastings T., Chanprasert C., Mendonca C., Kulkarni R. N., Doria A. Loss-of-Function Mutation in Thiamine Transporter 1 in a Family With Autosomal Dominant Diabetes. *Diabetes.* 2019;68(5):1084-93.

201. Porta M., Toppila I., Sandholm N., Hosseini S. M., Forsblom C., Hietala K., Borio L., Harjutsalo V., Klein B. E., Klein R., Paterson A. D., Group Dcct Edic Research, Groop P. H., Finndiane Study Group. Variation in SLC19A3 and Protection From Microvascular Damage in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(4):1022-30.
202. Pácal L., Tomandl J., Svojanovsky J., Krusová D., Stepánková S., Rehorová J., Olsovsky J., Belobrádková J., Tanhäuserová V., Tomandlová M., Muzík J., Kanková K. Role of thiamine status and genetic variability in transketolase and other pentose phosphate cycle enzymes in the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(4):1229-36.
203. Tanhauserova V., Kuricova K., Pacal L., Bartakova V., Rehorova J., Svojanovsky J., Olsovsky J., Belobradkova J., Kankova K. Genetic variability in enzymes of metabolic pathways conferring protection against non-enzymatic glycation versus diabetes-related morbidity and mortality. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1):77-83.
204. Ziegler D., Schleicher E., Strom A., Knebel B., Fleming T., Nawroth P., Haring H. U., Papanas N., Szendrodi J., Mussig K., Al-Hasani H., Roden M., Group G. D. S. Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4).
205. Alsaloum M., Estacion M., Almomani R., Gerrits M. M., Bonhof G. J., Ziegler D., Malik R., Ferdousi M., Lauria G., Merkies I. S., Faber C. G., Dib-Hajj S., Waxman S. G., Propane Study Group. A gain-of-function sodium channel beta2-subunit mutation in painful diabetic neuropathy. *Mol Pain*. 2019;15:1744806919849802.
206. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A. H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N. B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D. L., Dworkin R. H., Raja S. N. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
207. Abbott C. A., Malik R. A., Van Ross E. R., Kulkarni J., Boulton A. J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-4.
208. Smith B. H., Hebert H. L., Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020;161 Suppl 1:S127-S37.
209. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D., Weiss S., Matthys K., Raemen H., Mathieu C., Colin I. M. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy

with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.* 2009;35(3):206-13.

210. Bennett D. L., Clark A. J., Huang J., Waxman S. G., Dib-Hajj S. D. The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1079-151.

211. Meng W., Deshmukh H. A., Van Zuydam N. R., Liu Y., Donnelly L. A., Zhou K., Wellcome Trust Case Control Consortium, Surrogate Markers For Micro, Macro-Vascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools Study Group, Morris A. D., Colhoun H. M., Palmer C. N., Smith B. H. A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA2) with diabetic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2015;19(3):392-9.

212. Sanicola M., Hession C., Worley D., Carmillo P., Ehrenfels C., Walus L., Robinson S., Jaworski G., Wei H., Tizard R., Whitty A., Pepinsky R. B., Cate R. L. Glial cell line-derived neurotrophic factor-dependent RET activation can be mediated by two different cell-surface accessory proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(12):6238-43.

213. Sivenius K., Pihlajamäki J., Partanen J., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M. Aldose reductase gene polymorphisms and peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2021-6.

214. Heesom A. E., Millward A., Demaine A. G. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(2):213-6.

215. Babizhayev M. A., Stokov I. A., Nosikov V. V., Savel'yeva E. L., Sitnikov V. F., Yegorov Y. E., Lankin V. Z. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(3):1425-43.

216. Meng W., Deshmukh H. A., Donnelly L. A., Wellcome Trust Case Control Consortium, Surrogate Markers For Micro, Macro-Vascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools Study Group, Torrance N., Colhoun H. M., Palmer C. N., Smith B. H. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific

Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1386-93.

217. 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).

218. Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J., Clarke B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.

219. Ziegler D., Laux G., Dannehl K., Spuler M., Muhlen H., Mayer P., Gries F. A. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9(2):166-75.

220. Jermendy Gy., Hargittai S. A diabeteses cardialis autonom neuropathia vizsgálata számítógéppel. *Diabetol Hung* 1995;3:23-6.

221. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S., Low P., Valensi P., Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53.

222. 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.

223. 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.

224. Wieling W., Van Brederode J. F., De Rijk L. G., Borst C., Dunning A. J. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia*. 1982;22(3):163-6.

225. Ewing D. J. Autonomic neuropathy. In: Pickup J. C., Williams G., editors.: *Chronic complications of diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p.124-36.

226. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Imai Y., Mallion J. M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Padfield P., Palatini P., Parati G., Pickering T., Redon J., Staessen J., Stergiou G., Verdecchia P., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821-48.
227. Alföldi S., Ábrahám Gy., Ádám Á., Balogh S., Barna I., Bereczki D., Berényi T., De Chatel R., Czuriga I., Csiba L., Farkas K., Farsang Cs., Ferenczi S., Finta Pé., Futó J., Fülesdi B., Gondos T., Halmy L., Hubert J., Járαι Z., Jermendy Gy., Kékes E., Kerkovits L., Kiss I., Kolossváry E., Kovács T., Kulcsár I., Kurta Gy., Matos L., Nagy J., Nagy V., Pados Gy., Pál D., Paragh Gy., Paulin F., Prédá I., Radó J., Rácz K., Reusz Gy., Rosivall L., Sereg M., Sonkodi S., Szabó L., Szatmári M., Szegedi J., Székács B., Tamás F., Turi S., Vajér P., Vályi P., Winkler G. A hypertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. *Hypertonia és Nephrologia* 2009;13(S2):81-168.
228. Bellavere F. Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases. In: Malik M., Camm A.J., editors.: *Heart rate variability*. New York: Futura Publishing, Co., Inc., Armonk; 1995. p. 507-16.
229. Howorka K., Pumprla J., Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1998;69(2-3):164-72.
230. Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:S67-76.
231. Stys A., Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol.* 1998;21(10):719-24.
232. Claus D., Spitzer A., Hilz Mj. Diagnose der peripherien diabetischen Polyneuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel.* 1992;1:34-41.
233. Boulton A. J., Gries F. A., Jervell J. A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508-14.
234. Meijer J. W., Smit A. J., Lefrandt J. D., Van Der Hoeven J. H., Hoogenberg K., Links T. P. Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care.* 2005;28(9):2201-5.

235. Pham H., Armstrong D. G., Harvey C., Harkless L. B., Giurini J. M., Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):606-11.
236. Perkins B. A., Olaleye D., Zinman B., Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250-6.
237. McGill M., Molyneaux L., Spencer R., Heng L. F., Yue D. K. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. Impact on prevalence of insensate foot and workload requirements. *Diabetes Care*. 1999;22(4):598-602.
238. Masson E. A., Veves A., Fernando D., Boulton A. J. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989;32(10):724-8.
239. Rendell Ms Katims Jj, Rowland F, Richter R. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care* 1989;12:636-40.
240. Masson Ea Boulton Ajm. The Neurometer: Validation and comparison with convetnional tests for diabetic neuropathy. *Diabetic Med*. 1991;8:S63-6.
241. Pitei D. L., Watkins P. J., Stevens M. J., Edmonds M. E. The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med*. 1994;11(9):872-6.
242. Evans E. R., Rendell M. S., Bartek J. P., Bamisedun O., Connor S., Giitter M. Current perception thresholds in ageing. *Age Ageing*. 1992;21(4):273-9.
243. Zinman L. H., Bril V., Perkins B. A. Cooling detection thresholds in the assessment of diabetic sensory polyneuropathy: comparison of CASE IV and Medoc instruments. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1674-9.
244. Yarnitsky D., Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci*. 1994;125(1):39-45.
245. Rolke R., Baron R., Maier C., Tolle T. R., Treede D. R., Beyer A., Binder A., Birbaumer N., Birklein F., Botefur I. C., Braune S., Flor H., Hugel V., Klug R., Landwehrmeyer G. B., Magerl W., Maihofner C., Rolko C., Schaub C., Scherens A., Sprenger T., Valet M., Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.

246. Pfau D. B., Greffrath W., Schilder A., Magerl W., Ohler C., Westermann A., Maier C., Doppler K., Sommer C., Orth M., Hammes H. P., Kurz J., Gotz M., Treede R. D., Schuh-Hofer S. Technical and clinical performance of the thermo-test device "Q-Sense" to assess small fibre function: A head-to-head comparison with the "Thermal Sensory Analyzer" TSA in diabetic patients and healthy volunteers. *Eur J Pain*. 2019;23(10):1863-78.
247. Bastyr E. J., 3rd, Price K. L., Bril V., Group Mbbq Study. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27(8):1278-94.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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).
252. Phan L., Jin Y., Zhang H., Qiang W., Shekhtman E., Shao D., Revoe D., Villamarin R., Ivanchenko E., Kimura M., Wang Z.Y., Hao L., Sharopova N., Bihan M., Sturcke A., Lee M., Popova N., Wu W., Bastiani C., Ward M., Holmes J.B., Lyoshin V., Kaur K., Moyer E., Feolo M., Kattman B.L. "ALFA: Allele Frequency Aggregator". National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine. 10 Mar. 2020,.

253. Mcdaid E. A., Monaghan B., Parker A. I., Hayes J. R., Allen J. A. Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1422-7.
254. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*. 1994;71(1):1-2.
255. Schnell O., Muhr D., Weiss M., Dresel S., Haslbeck M., Standl E. Reduced myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes*. 1996;45(6):801-5.
256. 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.
257. Neurology American Diabetes Association and American Academy Of. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1080-107.
258. Kempler P., Varadi A., Tamas G. Which battery of cardiovascular autonomic function tests--suggestion for a rational diagnostic model. *Diabetologia*. 1990;33(10):640.
259. Kempler P., Kerenyi Z., Tamas G. Autonomic neuropathy: comparison of two screening procedures. *Diabetologia*. 1994;37(11):1168-9.
260. Fujimoto W. Y., Leonetti D. L., Kinyoun J. L., Shuman W. P., Stolov W. C., Wahl P. W. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes*. 1987;36(6):730-9.
261. Shaw J. E., Hodge A. M., De Courten M., Dowse G. K., Gareeboo H., Tuomilehto J., Alberti K. G., Zimmet P. Z. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42(2):131-9.
262. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). *Neurology*. 1995;45(10):1832-6.
263. Singleton J. R., Smith A. G. Therapy insight: neurological complications of prediabetes. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(5):276-82.

264. Dent M. T., Ward John D., Ryder Robert. Testing for diabetic neuropathy; part 1, somatic nerve function. *Practical Diabetes International*. 1992;9:24-8.
265. Rendell M. S., Katims J. J., Richter R., Rowland F. A comparison of nerve conduction velocities and current perception thresholds as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(4):502-11.
266. Putz Zs., Hermányi Zs., Tóth N., Istenes I., Keresztes K., Jermendy Gy., Kempler P. A distalis típusú, sensoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetológia Hungarica* 2008;16:157-64.
267. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E., Hamman R. F., Lachin J. M., Walker E. A., Nathan D. M., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
268. Ryder R. E., Kennedy R. L., Newrick P. G., Wilson R. M., Ward J. D., Hardisty C. A. Autonomic denervation may be a prerequisite of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabet Med*. 1990;7(8):726-30.
269. Aso Y., Fujiwara Y., Inukai T., Takemura Y. Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1173-7.
270. Dyck P. J., Dyck P. J., Klein C. J., Weigand S. D. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy? Review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. *Muscle Nerve*. 2007;36(4):536-41.
271. Smith Ag Tripp C, Singleton Jr. Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2001;1701-4.
272. Jermendy G., Ferenczi J., Hernandez E., Farkas K., Nadas J. Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;34(2):107-14.
273. Spallone V., Bernardi L., Ricordi L., Solda P., Maiello M. R., Calciati A., Gambardella S., Fratino P., Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1993;42(12):1745-52.

274. Spallone V., Maiello M. R., Morganti R., Mandica S., Frajese G. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(5):381-6.
275. Gupta A. K., Greenway F. L., Cornelissen G., Pan W., Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2008;22(9):627-33.
276. Frontoni S., Bracaglia D., Baroni A., Pellegrini F., Perna M., Cicconetti E., Ciampittiello G., Menzinger G., Gambardella S. Early autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension*. 2003;41(6):1223-7.
277. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Severgnini B., Valerio C., Catini E., Sala C., Magrini F., Zanchetti A. Is the nocturnal fall in blood pressure reduced in essential hypertensive patients with metabolic syndrome? *Blood Press*. 2004;13(4):230-5.
278. Valensi P., Paries J., Attali J. R., French Group For Research, Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815-20.
279. Valensi P., Thi B. N., Lormeau B., Paries J., Attali J. R. Cardiac autonomic function in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(2):113-8.
280. Laitinen T., Lindstrom J., Eriksson J., Ilanne-Parikka P., Aunola S., Keinanen-Kiukaanniemi S., Tuomilehto J., Uusitupa M. Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in persons with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 2011;28(6):699-704.
281. Tabak A. G., Herder C., Rathmann W., Brunner E. J., Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
282. Spallone V., Maiello M. R., Cicconetti E., Pannone A., Barini A., Gambardella S., Menzinger G. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*. 2001;15(4):239-46.
283. Stella P., Tabak A. G., Zgibor J. C., Orchard T. J. Late diabetes complications and non-dipping phenomenon in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(1):14-20.

284. Spallone V., Gambardella S., Maiello M. R., Barini A., Frontoni S., Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17(6):578-84.
285. Diabetes Control, Complications Trial Research Group, Nathan D. M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
286. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
287. Maser R. E., Steenkiste A. R., Dorman J. S., Nielsen V. K., Bass E. B., Manjoo Q., Drash A. L., Becker D. J., Kuller L. H., Greene D. A., Et Al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456-61.
288. Forrest K. Y., Maser R. E., Pambianco G., Becker D. J., Orchard T. J. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46(4):665-70.
289. Adler A. I., Boyko E. J., Ahroni J. H., Stensel V., Forsberg R. C., Smith D. G. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1162-7.
290. Bongaerts B. W., Rathmann W., Kowall B., Herder C., Stockl D., Meisinger C., Ziegler D. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1891-3.
291. Daniel R., He Z., Carmichael K. P., Halper J., Bateman A. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(7):999-1009.
292. Youn B. S., Bang S. I., Kloting N., Park J. W., Lee N., Oh J. E., Pi K. B., Lee T. H., Ruschke K., Fasshauer M., Stumvoll M., Bluher M. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue. *Diabetes*. 2009;58(3):627-36.
293. Nguyen A. D., Nguyen T. A., Martens L. H., Mitic L. L., Farese R. V., Jr. Progranulin: at the interface of neurodegenerative and metabolic diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(12):597-606.

294. Kojima Y., Ono K., Inoue K., Takagi Y., Kikuta K., Nishimura M., Yoshida Y., Nakashima Y., Matsumae H., Furukawa Y., Mikuni N., Nobuyoshi M., Kimura T., Kita T., Tanaka M. Progranulin expression in advanced human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):102-8.
295. Linsel-Nitschke P., Heeren J., Aherrahrou Z., Bruse P., Gieger C., Illig T., Prokisch H., Heim K., Doering A., Peters A., Meitinger T., Wichmann H. E., Hinney A., Reinehr T., Roth C., Oertlepp J. R., Soufi M., Sattler A. M., Schaefer J., Stark K., Hengstenberg C., Schaefer A., Schreiber S., Kronenberg F., Samani N. J., Schunkert H., Erdmann J. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):183-9.
296. Yoo H. J., Hwang S. Y., Hong H. C., Choi H. Y., Yang S. J., Choi D. S., Baik S. H., Bluher M., Youn B. S., Choi K. M. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e55744.
297. Hossein-Nezhad A., Mirzaei K., Ansar H., Emam-Gholipour S., Tootee A., Keshavarz S. A. Obesity, inflammation and resting energy expenditure: possible mechanism of progranulin in this pathway. *Minerva Endocrinol*. 2012;37(3):255-66.
298. Finch N., Baker M., Crook R., Swanson K., Kuntz K., Surtees R., Bisceglia G., Rovelet-Lecrux A., Boeve B., Petersen R. C., Dickson D. W., Younkin S. G., Deramecourt V., Crook J., Graff-Radford N. R., Rademakers R. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*. 2009;132(Pt 3):583-91.
299. Carrasquillo M. M., Nicholson A. M., Finch N., Gibbs J. R., Baker M., Rutherford N. J., Hunter T. A., Dejesus-Hernandez M., Bisceglia G. D., Mackenzie I. R., Singleton A., Cookson M. R., Crook J. E., Dillman A., Hernandez D., Petersen R. C., Graff-Radford N. R., Younkin S. G., Rademakers R. Genome-wide screen identifies rs646776 near sortilin as a regulator of progranulin levels in human plasma. *Am J Hum Genet*. 2010;87(6):890-7.
300. Tonjes A., Scholz M., Kruger J., Krause K., Schleinitz D., Kirsten H., Gebhardt C., Marzi C., Grallert H., Ladenvall C., Heyne H., Laurila E., Kriebel J., Meisinger C., Rathmann W., Gieger C., Groop L., Prokopenko I., Isomaa B., Beutner F., Kratzsch J.,

- Fischer-Rosinsky A., Pfeiffer A., Krohn K., Spranger J., Thiery J., Bluher M., Stumvoll M., Kovacs P. Genome-wide meta-analysis identifies novel determinants of circulating serum progranulin. *Hum Mol Genet.* 2018;27(3):546-58.
301. Wei W., Ying X., Chen L., Sun Q., Lu X., Xia Y., Xu R., Zhu Z., Zhang D., Tang Q., Li L., Xie J., Yu H. RecQ mediated genome instability 2 (RMI2): a potential prognostic and immunological biomarker for pan-cancers. *Aging (Albany NY).* 2022;14(9):4107-36.
302. Tsunematsu T., Yamauchi E., Shibata H., Maki M., Ohta T., Konishi H. Distinct functions of human MVB12A and MVB12B in the ESCRT-I dependent on their posttranslational modifications. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;399(2):232-7.
303. Wong R. W., Guillaud L. The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(2-3):147-56.
304. Perez-Saad H., Subiros N., Berlanga J., Aldana L., Garcia Del Barco D. Neuroprotective effect of epidermal growth factor in experimental acrylamide neuropathy: an electrophysiological approach. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(2):106-11.
305. Sever R., Glass C. K. Signaling by nuclear receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(3):a016709.
306. Evans R. M., Mangelsdorf D. J. Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell.* 2014;157(1):255-66.
307. Szanto A., Narkar V., Shen Q., Uray I. P., Davies P. J., Nagy L. Retinoid X receptors: X-ploring their (patho)physiological functions. *Cell Death Differ.* 2004;11 Suppl 2:S126-43.
308. Liu Y. L., Sennitt M. V., Hislop D. C., Crombie D. L., Heyman R. A., Cawthorne M. A. Retinoid X receptor agonists have anti-obesity effects and improve insulin sensitivity in Zucker fa/fa rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(8):997-1004.
309. Pan Z., Li X., Wu D., Chen X., Zhang C., Jin S., Geng Z. The Duck RXRA Gene Promotes Adipogenesis and Correlates with Feed Efficiency. *Animals (Basel).* 2023;13(4).
310. Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutr J.* 2014;13:17.
311. Morishita K. I., Kakuta H. Retinoid X Receptor Ligands with Anti-Type 2 Diabetic Activity. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(6):696-707.

312. De Almeida N. R., Conda-Sheridan M. A review of the molecular design and biological activities of RXR agonists. *Med Res Rev.* 2019;39(4):1372-97.
313. Huang X., Liu G., Guo J., Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483-96.

**IX. 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**

**X. 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: 9**

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

XI. 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.