

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

Doktori értekezés

Dr. Kempler Miklós

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

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

Komplex vizsga szakmai bizottság:

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

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

Dr. Reismann Péter, habil. Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2023

Bevezetés

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

Az autonóm károsodás kialakulásának számos kockázati tényezője van, kettőt azonban érdemes kiemelni, mivel ezek mind az 1-es (T1DM), mind a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) közösek: a glikémiás kontroll mértéke és a betegség fennállásnak időtartama. A 2-es típusú cukorbetegéknél a CAN-t a diagnózis felállításakor, az 1-es típusú cukorbetegéknél pedig a diagnózis felállítása után 5 évvel kell vizsgálni, különös figyelmet fordítva azokra, akiknek a kórtörténetében rossz a glikémiás kontroll (HbA1c > 7%) vagy kardiovaszkuláris kockázati tényező vagy a cukorbetegség egyéb ismert krónikus szövődményei szerepelnek.

A CAN klinikai manifesztációi során sinus tahikardia, ortosztatikus hipotónia és terhelés intolerancia fordul elő. A CAN diagnózisához a kardiovaszkuláris autonóm reflexvizsgálatokat használjuk, amelyek még mind a mai napig arany standardnak számítanak az autonóm funkciók vizsgálatakor. A vérnyomás változásának mérése felállítás és az izomerő fenntartása során elsősorban a szimpatikus funkciót tükrözi, míg a szívfrekvencia változása mély belégzés, felállítás és a Valsalva manőver során a paraszimpatikus funkciót mutatja.

A neuropátia kialakulásában két döntő mechanizmus játszik szerepet: az idegek keringését biztosító vasa vasorum strukturális és/vagy funkcionális károsodása, amely ischaemiás károsodást eredményez, valamint az idegeket közvetlenül érintő metabolikus események.

A perifériás neuropátia kialakulásával egyidejűleg a cukorbetegség általában felszálló rendszerben érinti a szív- és érrendszert ellátó idegeket. A kóros elváltozások a hosszú

lefutású idegekben nyilvánvalóbbak. A leghosszabb vegetatív funkcióval rendelkező ideg a nervus vagus, amely a vegetatív idegrendszer paraszimpatikus funkciójának mintegy 75%-áért felelős. Ez részben megmagyarázhatja, hogy a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (CAN) kezdetben miért károsítja a paraszimpatikus funkciót, amely a kompenzáló szimpatikus funkció növekedéséhez vezet. A betegség előrehaladtával a szimpatikus funkció is károsodik.

Több mint negyven évvel ezelőtt Ewing és munkatársai úttörő tanulmányt tettek közzé, amelyben kimutatták a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia jelentős negatív hatását a mortalitásra az érintett betegpopulációban. Ötéves prospektív vizsgálatukban az igazolt CAN-ban szenvedő, tünetes betegek halálozása 56% volt, szemben a kontrollcsoport 21%-ával, akik szintén cukorbetegek voltak, de a CAN-t nem igazolták.

Bevezetésük óta a reflexvizsgálatok az újabb vizsgálati lehetőségek ellenére a mai napig széles körben elfogadottnak számítanak. A tesztek egy része a szívfrekvencia változásait rögzíti különböző manőverek (testhelyzet-változtatás, Valsalva manőver, mély be- és kilégzés) során, más részei pedig a vérnyomás változásait figyelik álló helyzetben és tartós kézizom feszítés közben és után. A reflexvizsgálat előfeltétele a szinuszritmus. Klinikai tünetekkel járó szív- és tüdőbetegségben a tesztelés nehezen kivitelezhető, és fenntartással kell kezelni, valamint akut anyagcsere-kisiklás esetén is kerülni kell. Súlyos diabéteszes retinopátia esetén a tartós kézizom feszítés vizsgálatot a nagy vérzésveszély miatt kerülni kell. Magas vérnyomásban a vérnyomásváltozások szintén nehezen értékelhetők, és a kézizom feszítés vizsgálatot ugyancsak kerülni kell. A mélylélegzést követő szívfrekvencia változás, a Valsalva manőver és a felállást követő szívfrekvencia változás (30/15 hányados) tesztek rendelkeznek a legnagyobb érzékenységgel a CAN diagnózisában.

A szív- és érrendszeri betegségek jelentős szerepet játszanak a diabetes mellitusban szenvedő betegek halálozásában. Emellett, a magas vérnyomás a szív- és érrendszeri betegségek egyik fő kockázati tényezője és gyakorisága diabetes mellitusban megnövekedett az átlag populációhoz képest. A T2DM és a hipertóniás állapotokban bekövetkező funkcionális változások jelentősen megváltoztatják a szív és más szervek hemodinamikai terhelését.

T1DM-ben a magas vérnyomás jelentős látens időszak után alakul ki, és legalábbis részben a vércukorszint szabályozásával függ össze.

A magas vérnyomás szintén gyakoribb a T2DM-ben, mint az T1DM-os betegeknél, a T2DM-es betegek 50-80%-ánál fordul elő. A T1DM-es betegekkel ellentétben a hipertónia gyakran már a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának felállításakor igazolható, bár fontos megjegyezni, hogy a T2DM betegség kezdetét, sokszor mivel az alattomos, nehéz bizonyossággal azonosítani.

A szimpatikus aktivitás relatív növekedése fontos szerepet játszik az esszenciális hipertóniában, különösen annak korai hiperkinetikus fázisában. Egy másik mechanizmus révén a szimpatikus idegrendszer közvetlenül a központi idegrendszeren keresztül aktiválódik. A vegetatív diszfunkció szerepét a hipertónia kialakulásában a HRV-analízis is megerősítette, amelyet a hagyományos reflexvizsgálatoknál érzékenyebbnek tartanak.

Kitűzött célok

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

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

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

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

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

Módszerek

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

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

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

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

A vizsgálatból kizártuk az akut anyagcsere kisiklás, láz, fertőzés vagy más súlyos betegség miatt kórházba került betegeket. A kizárási kritériumok közé tartoztak az olyan betegségek is, amelyek befolyásolhatták az autonóm idegrendszert, mint például a krónikus vesebetegség, májbetegség, pajzsmirigybetegség, rosszindulatú hematológiai vagy autoimmun betegségek. Természetesen ki kellett zárni azokat a betegeket, akik rossz fizikai teljesítőképességük miatt alkalmatlanok voltak a vizsgálatra, valamint azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében ritmuszavar, COPD, szívelégtelenség, bal Tawara-szár blokk, szívbillentyű- és iszkémiás szívbetegség szerepelt. A proliferatív

retinopátiában szenvedő betegeket sem választottuk be, mert az izometrikus kézizom feszítés vizsgálat és a Valsalva-manőver során nagy volt az intraokuláris vérzés kockázata. A vizsgálat idején és a vizsgálatot megelőző 24-48 órában a beteg nem szedhetett olyan gyógyszert, amely befolyásolhatta a szívfrekvenciát, a vérnyomást, vagy ismert hatást gyakorolt az autonóm idegrendszerre (pl. digitálisz, béta-blokkolók, atropin, nyugtatók, vérnyomáscsökkentők stb.). [29].

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

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

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

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

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

Minden betegnél 24 órás folyamatos vérnyomásmérést (ABPM) végeztünk EKG-felvétellel. Az ABPM és a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatát egy Meditech Cardiotens 1.34 készülékkel végeztük.

A szimpatovagális egyensúly alapos értékeléséhez (ami fontos a CAN objektív diagnózisához) hasznosak a rövid idejű EKG-görbék. [41] Ez idő alatt a gép rövid, 20 másodperces és 5 perces EKG-görbéket rögzített, így összesen körülbelül 6 órányi EKG-adat állt rendelkezésre a szívfrekvencia-variabilitás értékeléséhez minden betegnél. A szívverések közül csak a normális és normális közötti ütéseket elemeztük, a zajt és a műtermékeket kiszűrtük, és minden grafikont vizuálisan ellenőriztünk. Az ABPM paraméterek definíciói és standard értékei összhangban álltak az Európai Kardiológiai Társaság és az Európai Hipertónia Társaság (ESC-ESH) ajánlásaival. Vizsgálatunkban az adatok feldolgozásához az SPSS szoftvert használtuk. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A Kolmogorov-Smirnov-féle normalitásvizsgálatot minden változó esetében elvégeztük. A normális eloszlású változókat átlag \pm SD, míg a nem

normális eloszlású adatokat medián/geometriai átlag és adott esetben interkvartilis tartományként fejeztük ki. A kategorikus adatokat n-ben (%) adtuk meg.

A tartós kézíizom feszítés vizsgálat rendellenességgel rendelkező és nem rendelkező csoportok összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet vagy páros t-próbát végeztünk a folytonos változók esetében, a kategorikus adatok esetében pedig a változók normális eloszlásán alapuló χ^2 -tesztet. A handgrip teszt eredményei és az ambuláns vérnyomásmérési paraméterek (ABPM) értékei közötti kapcsolatokat Spearman-féle rangkorreláció (ρ) segítségével elemeztük, mivel sem a diasztolés vérnyomás emelkedését a handgrip teszt során, sem az ABPM paramétereket nem jellemezte stabil normális eloszlás.

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

1. [80]

A szívfrekvencia-variabilitás frekvenciatartománybeli paramétereit a normális-normális intervallumok gyors Fourier-transzformációval végzett spektrális elemzésével számítottuk ki; az alacsony (LF: 0,04-0,15 Hz), magas (HF: 0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponenseket, az LF/HF arányt és a teljes teljesítmény TP-t (TP: 0,0-0,4 Hz) értékeltük. Vizsgálatunkban az adatok feldolgozásához az SPSS szoftvert használtuk. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A Kolmogorov-Smirnov-féle normalitásvizsgálatot minden változó esetében elvégeztük. A normális eloszlású változókat átlag \pm SD, míg a nem normális eloszlású adatokat medián/geometriai átlag és adott esetben interkvartilis tartományként fejeztük ki. A kategorikus adatokat n-ben (%) adtuk meg. A tartós kézíizom feszítés vizsgálat rendellenességgel rendelkező és nem rendelkező csoportok összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet vagy páros t-próbát végeztünk a folytonos változók esetében, a kategorikus adatok esetében pedig a változók normális eloszlásán alapuló χ^2 -tesztet.

A handgrip teszt eredményei és az ambuláns vérnyomásmérési paraméterek (ABPM) értékei közötti kapcsolatokat Spearman-féle rangkorreláció (ρ) segítségével elemeztük, mivel sem a diasztolés vérnyomás emelkedését a handgrip teszt során, sem az ABPM paramétereket nem jellemezte stabil normális eloszlás. Parciális korrelációt használtunk a szignifikáns korrelációk azonosítására, miután kiigazítottuk a következő értékeket a zavaró változókkal.

Eredmények

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

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

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

A normális és rendellenes handgrip vizsgálattal rendelkező csoportok leírása érdekében a két csoportot a demográfiai és klinikai adatok, valamint a kardiovaszkuláris autonóm és ABPM paraméterek alapján hasonlítottuk össze.

A handgrip vizsgálat normális eredményét mutató betegeknél szignifikánsan magasabb volt a 24 órás átlagos szisztolés (134 vs. 128 Hgmm, $p = 0,004$), magasabb a nappali (130 vs. 137 Hgmm, $p = 0,004$) és az éjszakai (120 vs. 129 Hgmm, $p = 0,010$) szisztolés vérnyomás és a 24 órás átlagos diasztolés (74 vs. 70 Hgmm, $p = 0,030$) vérnyomás a kóros handgrip vizsgálati eredményt mutató betegekkel összehasonlítva. Azt is láttuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a handgrip vizsgálat normális volt, magasabb volt a szisztolés (46,2 vs. 32,4, $p = 0,009$) és diasztolés (18,8 vs. 12,5, $p = 0,039$) vérnyomás-terhelés, és magasabb volt a szisztolés (224,1 vs. 122,5, $p = 0,004$) és diasztolés (47,2 vs. 27,8, $p = 0,082$) hiperbárikus terhelés, mint azoknál a betegeknél, akiknél a handgrip teszt kóros volt. Bár a normális handgrip tesztet végző betegpopulációban tendencia mutatkozott a szisztolés és diasztolés diurnális indexek csökkenő értékei felé, a kóros handgrip tesztet végző betegcsoporttal összehasonlítva a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia küszöbét (6,1 vs. 6,4, $p = 0,857$ és 10,6 vs. 11,4, $p = 0,661$).

Hozzá kell tenni, hogy a két handgrip vizsgálati csoport nem mutatott különbséget az életkor, a BMI, a cukorbetegség időtartama, a HbA1c, a CAN jelenléte és az egyéb kardiovaszkuláris reflexek vizsgálati eredményeinek tekintetében.

Adataink azt bizonyítják, hogy cukorbetegekben az izometrikus handgrip teszt eredménye illetve az azt kísérő diasztolés vérnyomás-emelkedés és az ABPM paraméterek között független összefüggés áll fenn: a tartós kézizomfeszítést (handgrip) kísérő nagyobb mértékű vérnyomás-emelkedés az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) paramétereinek magasabb értékeivel társul cukorbetegekben.

Az ABPM valamint a handgrip teszt során mért diasztolés vérnyomás-emelkedés (Hgmm) közötti összefüggéseket is vizsgáltuk. A diasztolés vérnyomás változása a handgrip teszt során szignifikáns korrelációt mutatott a 24 órás átlagos szisztolés ($\rho = 0,245$, $p = 0,026$), nappali ($\rho = 0,230$, $p = 0,005$) és éjszakai ($\rho = 0,230$, $p = 0,006$) átlagos szisztolés vérnyomás és diasztolés ($\rho = 0,176$, $p = 0,034$) vérnyomásértékekkel, 24 órás szisztolés vérnyomás-terheléssel ($\rho = 0,252$, $p = 0,003$) és szisztolés ($\rho = 0,236$, $p = 0,005$) és diasztolés ($\rho = 0,165$, $p = 0,047$) hiperbárikus hatásokkal.

A legtöbb ABPM paraméter szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral, a BMI-vel és a handgrip teszt kezdetén mért diasztolés vérnyomással, ezért többszörös korrelációs elemzéseket végeztünk, hogy figyelembe vegyük ezeket a befolyásoló változókat. Részleges összefüggést mértünk a handgrip teszt során a diasztolés válasz és az ABPM paraméterek között.

5.2. A handgrip teszt és a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia összefüggése

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

Ugyanakkor ismét sikerült kimutatni a magas vérnyomás és a kóros handgrip teszt eredmények közötti fordított korrelációt, ami a teszteredményt befolyásoló egyik fő

tényező. Pontosabban a magasabb vérnyomású betegek, azaz az ABPM-vizsgálat során mért magasabb vérnyomásparaméterek (hipertóniás populáció) esetében kisebb valószínűséggel fordul elő kóros handgrip teszt eredmény, azaz magasabb diasztolés vérnyomásválasz a tartós handgrip teszt során. Ezzel szemben az alacsonyabb kiindulási vérnyomásértékekkel rendelkező normotenzív betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő kóros handgrip teszt eredmény, azaz alacsonyabb diasztolés vérnyomásválasz. Egy másik érdekes eredmény az volt, hogy a maszkolt hipertóniás betegeknél a normálnál magasabb vérnyomásválaszok az izotermikus kézfogásvizsgálat első perceiben voltak megfigyelhetők, és a teljes perifériás ellenállás növekedése hasonló volt a hipertóniás betegeknél megfigyelthez.

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

A szívfrekvencia-variabilitási paraméterek közül csak a teljes teljesítmény (TP) (1717,2 vs. 1264,7 $p = 0,047$) volt szignifikánsan alacsonyabb a normál handgrip vizsgálati populációban (azaz azokban a betegeknél, akiknek a handgrip vizsgálatra adott diasztolés vérnyomásválasza nagyobb volt), mint a kóros handgrip vizsgálati populációban.

Továbbá a szívfrekvencia-variabilitás paramétereit figyelembe véve a magas frekvenciájú komponens ($r = -0,161$, $p = 0,047$) és a teljes teljesítmény ($r = -0,190$, $p = 0,020$) mint a paraszimpatikus funkció jellemzői gyenge, de szignifikáns negatív korrelációt mutattak a diasztolés vérnyomásváltozással a handgrip teszt során.

Néhány szívfrekvencia-variabilitás paraméter is szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral, a BMI-vel és a handgrip teszt kezdetén mért diasztolés vérnyomással, ezért többszörös korrelációs elemzéseket végeztünk, hogy figyelembe vegyük ezeket a befolyásoló változókat. A magas frekvencia komponenssel és a teljes teljesítménnyel való korrelációk az életkor, a BMI és a kiindulási diasztolés vérnyomás értékkel való korrekció után is szignifikánsak maradtak.

Adataink azt mutatták, hogy a diasztolés vérnyomásváltozás jelentős mértékben negatívan korrelált a HRV-analízis HF- és TP-komponenseivel. A HF és a teljes variabilitás (TP) ingadozásai a paraszimpatikus aktivitásnak tudhatók be. Ezek az adatok megerősítik azokat a tanulmányokat, amelyek szerint a paraszimpatikus neuropátiából és szimpatikus túlsúlyból eredő autonóm egyensúlyhiány fontos szerepet játszhat a cukorbetegség magas vérnyomásának kialakulásában. Ennek fényében a diasztolés

hiperreaktivitás az izometrikus kézizom feszítés során a paraszimpatikus funkció elvesztésének és a szimpatikus aktivitás túlműködésnek a jele lehet. A handgrip teszt és az LF és LF/HF arányok közötti korreláció hiánya azzal magyarázható, hogy vizsgálatainkat 24 órás EKG-görbefelvételek mellett végeztük, és a HRV értékelésére használtuk. A HRV spektrális elemzése csak akkor végezhető el pontosan, ha az elemzés során a légzést is figyelembe vesszük.

5.4. A normális és kóros kézizomfeszítéses csoportok összehasonlítása

A normális handgrip vizsgálati eredményekkel és rövid ideig tartó izometriás kézizom feszítéssel végzett (szupra-) fiziológiás vérnyomás-emelkedéssel rendelkező betegek 24 órás átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomásértékei, szisztolés és diasztolés vérnyomásterhelése és hiperbárikus hatásai szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kóros handgrip vizsgálati eredményekkel rendelkező betegeké. A csoportok között nagyjából hasonló különbséget észleltünk a nappali és éjszakai átlagos vérnyomásértékek tekintetében is.

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

Következtetések

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

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

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

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

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

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

Saját publikációk

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

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

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

‡: Megosztott első szerzők

†: Megosztott szenior szerzők

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

DOI: 10.2174/1570161114666160822154351.

‡: Megosztott első szerzők

Az értekezés témájától független saját közlemények

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

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

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

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