

A REJTÉLYES ÉS JANUS-ARCÚ AUTONÓM IDEGBÁNTALOM

THE MYSTERIOUS AND JANUS-FACED AUTONOMIC NERVE DYSFUNCTIONS

Kempler Péter

az MTA doktora

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest
kempler.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az autonóm (vegetatív) idegrendszer szervezetünk egészének működését befolyásolja, így károsodása érintheti a kardiovaszkuláris, a gyomor és bél-, a húgyivarszervi rendszert, illetve egyéb szervrendszerek működését. Legtöbbször a cukorbetegség és az idült májbetegségek szövődménye. A legfontosabb a keringési rendszer károsodása: ez felelős az autonóm idegbántalom követhetős vizsgálata által igazolt kedvezőtlen prognózisáért. A diagnosztika arany standardja az ún. kardiovaszkuláris reflexek vizsgálata. Szerző áttekinti a leggyakoribb klinikai következményeket, melyek sorába a szapora szívverés, a hipertónia, a felálláskor bekövetkező vérnyomáscsökkenés, a fájdalom- vagy tünetmentes koszorúér-keringési zavar, szívinfarktus és a szívelégtelenség tartozik. A kórkép széles körű interdiszciplinaritásából adódóan az egyetemi oktatásban és az orvosi gondolkodásban nem nyerte el megfelelő helyét. Szerző végül foglalkozik az autonóm idegbántalom és a vércukoresés kapcsolatával, valamint a potenciális kezelési lehetőségekkel.

ABSTRACT

The autonomic nervous system affects the functioning of the whole body, so damage to it can affect the cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary and other organ systems. It is most often a complication of diabetes mellitus and chronic liver disease. The most important is the damage to the circulatory system: this is responsible for the unfavourable prognosis of autonomic neuropathy as demonstrated by follow-up studies. The gold standard of diagnosis is cardiovascular reflex testing. The author reviews the most common clinical sequelae, which include high resting heart rate, hypertension, drop in blood pressure on standing up, painless or asymptomatic coronary circulation, myocardial infarction, and heart failure. The broad interdisciplinary nature of the pathology has meant that it has not gained a proper place in academic teaching and medical thinking. The author concludes by discussing the relationship between autonomic neuropathy and diabetes mellitus and potential treatment options.

Kulcsszavak: autonóm idegbántalom, nyugalmi szapora szívverés, hipertónia, tünetmentes szívinfarktus, alfa-liponsav

Keywords: autonomic neuropathy, high resting heart rate, hypertension, silent myocardial infarction, alpha-lipoic acid

RÖVIDÍTÉSEK

- AN – autonóm neuropátia;
KAN – kardiovaszkuláris autonóm neuropátia;
PS – paraszimpatikus;
S – szimpatikus;
OH – ortosztatikusan hipotónia (vérnyomáscsökkenés felálláskor)

BEVEZETÉS

Zsigeri szerveinket az autonóm idegrendszer akaratunktól függetlenül működteti, így a paraszimpatikus (PS) és szimpatikus (S) idegeken keresztül meghatározó módon befolyásolja az életfontosságú szervrendszerek, a kardiovaszkuláris rendszer, a légzőszervek és a gasztrointesztinális szervek funkcióját, illetve a testhőmérséklet változását. Ebből adódóan károsodása, az autonóm (vegetatív, zsigeri) neuropátia egy rendkívül változatos és sokszínű tünetegyüttes. Az „autonóm neuropátia” kifejezés alatt önmagában a kardiovaszkuláris autonóm neuropátiát értjük: egyrészt dokumentáltan kedvezőtlen prognózisa miatt, másrészt az autonóm károsodás világszerte arany standardként elfogadott vizsgálmódszere az ún. kardiovaszkuláris reflextesztek vizsgálatára.

Vegetatív „disztóniaként” teljesen más kórképekre tekintünk. A belgyógyászhoz különböző panaszokkal érkező betegek mintegy felében organikus eltérést nem tudunk kimutatni. Az ilyen esetek meghatározó többségében valódi kórok, objektíválható szervi betegség nem igazolható. E funkcionális eredetűnek tartott, „idegi” alapon jelentkező panaszok esetében gyakran használjuk a vegetatív disztónia kifejezést. Ide tartozik az irritábilis bél szindróma néven említett esetek jelentős része, illetve a pánikszindróma igen változatos tünetcsoportja.

Közleményünkben a két entitás közül az előbbivel, az autonóm neuropátia (AN), ezen belül hangsúlyozottan a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (KAN) kérdéskörével foglalkozunk. Az AN néven összefoglalt tünetegyüttes számos szervrendszer működésének károsodását vagy éppen egyes jellegzetes tünetek hiányát vagy atípusos voltát (például a szívinfarktushoz csatlakozó mellkasi fájdalom) foglalja magában, ezért nevezhetjük Janus-arcú szövődménynek.

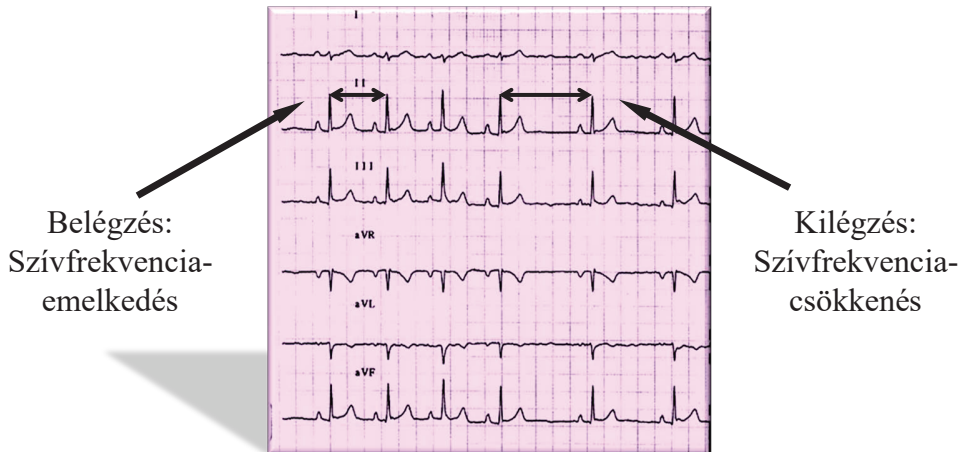
Az AN elsősorban a cukorbetegség szövődményeként ismert, de előfordul egyéb kórképek, krónikus alkoholizmus, idült alkoholos és nem alkoholos májbetegségek, krónikus vesebetegség, számos vérképzőszervi és daganatos betegség

következtében. Az AN tehát nem önálló kórkép, hátterében a szövődményhez vezető alapteregséget kell keresni. Ilyen lehet, amikor szapora szívverés, felállást követő vérnyomásesés hátterében derül ki a cukorbetegség. Cukorbetegék és krónikus májbetegék mintegy felében áll fenn AN. Májbeteggekben (Kempler et al., 1992), illetve frissen felfedezett 1-es típusú cukorbeteggekben (Kempler et al., 1993) fennállását elsőként írtuk le.

DIAGNOSZTIKA

Az AN klinikai és prognosztikus jelentőségének felismerése meghatározó módon összefüggött egy egyszerű, noninvazív diagnosztikus módszer, az ún. Ewing-féle standard kardiovaszkuláris reflextesztek 1973 óta egyre szélesebb körű alkalmazásával (Ewing et al., 1973).

A szívfrekvenciatesztek a PS-funkció megítélésére alkalmasak, ezek értékelése során a mélylégzést, a felállást, valamint a Valsalva-manőver (zárt glottis mellett történő erőteljes kilégzés) alatti, illetve ezt követő szívfrekvencia-változásokat értékeljük (Kempler–Körei, 2021). A legérzékenyebb és legegyszerűbb teszt a mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások mérése, ez alkalmas az autonóm funkció betegágy melletti klinikai megítélésére is. A vizsgált személy 6/perc frekvenciával lélegzik. Élettani körülmények között a szívfrekvencia belégzés alatt lényegesen magasabb, mint kilégzés alatt. Ha jelentős mértékű AN áll fenn, az 1. ábrán látható szívfrekvencia-ingadozás nem látható.



A légzési aritmia beszűkülése vagy eltűnése bolygóideg (vagus)-károsodás következménye

1. ábra. Légzési aritmia: a paraszimpatikus funkció legérzékenyebb vizsgálómódszere

Az S funkció megítélésére a felállást követő vérnyomásváltozások mérése alkalmas. Fekvő helyzetben, majd felállást követően 1, 5 és 10 perccel mérjük a vérnyomást és a szisztolés érték (az ún. magasabbik érték) maximális csökkenését vesszük figyelembe. Cukorbetegekben és májbetegekben jellemzően a kardiovaszkuláris reflexteszteket alkalmazzuk, a kardiológusok körében drágább és szofisztikáltabb módszerek, a szívfrekvencia-variabilitás és a baroreflex-szenzitivitás vizsgálata terjedt el.

SZAPORA SZÍVVERÉS, HIPERTÓNIA, VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS FELÁLLÁSKOR

A KAN legfontosabb klinikai megjelenési formáit az *1. táblázatban* mutatjuk be. A PS-idegrendszer csökkenti a pulzusszámot és a vérnyomást, alapvetően tartalékolja, nyugalomba helyezi a szervezet erőforrásait. A domináló PS-tónussal rendelkező fajok (például az elefánt, a teknősbéka és az ember) sokáig élnek. Ha gyógyszerekkel, atropin és propranolol adásával denerváljuk a szívet, tehát felfüggesztjük a vegetatív idegrendszeri hatást, a szívfrekvencia emelkedik, bizonyítva, hogy a domináló humán tónus PS-hatás. A nyugalomban megfigyelhető szapora pulzus igen egyszerűen detektálható. Ha egy cukorbeteg esetében a szapora szív működés háttérében láz, vérszegénység és pajzsmirigy-túlműködés kizárható, igen nagy valószínűséggel KAN fennállásáról van szó.

A magasabb szívfrekvencia önmagában fokozza egy gyakori ritmuszavar, a pitvarremegés (az ún. pitvarfibrilláció) kialakulásának kockázatát, melynek során a szív működés teljesen szabálytalanná válik. A pitvarremegés gyakori, súlyos szövődménye a sztrók (stroke) és a szívelégtelenség.

Hasonló mechanizmus alapján lesz gyakoribb KAN következtében a hipertónia is. Munkacsoportunk eredményei (Istenes et al., 2008) szerint KAN fennállása esetén a 24 órás vérnyomás-monitorozás kétszer annyi cukorbetegben igazolt korábban fel nem ismert hipertóniát, mint KAN-mentes betegekben. Élettani körülmények között felállást követően a vérnyomás kismértékben emelkedik. KAN következtében a vérnyomás felálláskor csökken. Kombinált PS és S KAN fennállása esetén felálláskor elmarad a szívfrekvencia emelkedése, nem nő a perctérfogat, tovább fokozódhat a felállást követő vérnyomásesés (orthostaticus hypotonia, OH).

Tizenhárom követéses vizsgálat adatait metaanalízisben (Ricci et al., 2015) értékelve igazolható volt, hogy az átlagosan hatéves megfigyelési időszak során az OH előfordulása egyértelmű kapcsolatot mutatott az összhalálozás, a szívelégtelenség, a koszorúér-betegség és a sztrók kockázatának emelkedésével. Az orvos-tanhallgatóknak azt tanítjuk, hogy a betegek vérnyomását minden esetben fekvő és állva is meg kell mérni. Ez hangsúlyozottan érvényes cukorbeteg esetében.

Sajnos ez az egyszerű és külön költséget nem jelentő vizsgálat gyakran elmarad, az OH nem kerül felismerésre.

A közelmúltban kimutatták (Chasé et al., 2023), hogy az OH már frissen felfedezett KAN esetében a halálozás fontos rizikófaktora. Az OH tünetekkel is járhat (szédülés, gyengeség, szapora szívverés), melyek hasonlíthatnak a vércukoresés tüneteire. Ha egy beteg e tünetek hátterében alacsony vércukorértéket feltételezve megméri a vércukrát és az nem alacsony, OH lehetőségére is érdemes gondolni.

Ép körülmények fennállásakor éjszaka a szívfrekvencia és a vérnyomás egyaránt alacsonyabb, szervezetünk a szív munkájának csökkentésére törekszik. PS-AN fennállása esetén ez nem jön létre, egyes ritka esetekben a vérnyomás éjszaka lehet magasabb.

1. táblázat. A kardiovaszkuláris autonóm idegbántalom klinikai megjelenési formái

• Nyugalomban jelentkező szapora szívverés
• Terheléssel szembeni intolerancia
• Hipertónia
• Felállást követő vérnyomásesés
• Fájdalom- vagy tünetmentes koszorúér-keringési zavar és szívinfarktus
• Pitvarremegés, kamrai ritmuszavarok
• A QT-távolság megnyúlása az EKG-n
• Szívelégtelenség
• Perioperatív keringés- és légzésleállás
• Atípusos vércukoresés
• Hirtelen szívhalál

TÜNETMENTES KOSZORÚÉR-KERINGÉSI ZAVAR ÉS SZÍVINFARKTUS

Tünetmentes szívinfarktusban elhunyt cukorbetegekben szövettani módszerek segítségével a szív PS és S rostjainak károsodását, a rostszám csökkenését, a rostok fragmentálódását bizonyították (Faerman et al., 1977). Előfordulhat, hogy az infarktus tünete közül a fájdalom hiányzik, de egyéb tünetek fennállnak: hirtelen jelentkező szívelégtelenség, köhögés, ájulásszerű rosszullet, vagy magyarázat nélküli magas vércukorértékek hátterében gondolni kell in-

farktus lehetőségére is, erről betegeinket is érdemes felvilágosítani. A tünetmentes, illetve fájdalomtalan szívinfarktus prognózisa kedvezőtlen: a betegek nem kapják meg azokat a gyógyszereket, melyeket szekunder prevencióként egy ismételt infarktus kockázatának csökkentésére adunk. Az ún. Holter-monitor (lényegében 24 órás EKG-görbe) segítségével igazolták, hogy nemcsak az infarktus, hanem a koszorúerek keringészavara is sokkal gyakoribb KAN fennállása esetén.

SZÍVELÉGTLENSÉG

A szívelégtelenség rossz prognózisú kórkép, a halálozás közvetlen előszobájának tekinthető. A szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélése a daganatos betegek ugyancsak kedvezőtlen prognózisához hasonlítható. A szívciklust a szív összehúzódása (szisztole) és elernyedése (diasztole) képezi. A szív a szisztole során pumpálja a vért az érrendszerbe, a szívizomzatot vérrel ellátó koszorúerek ugyanakkor a diasztole során telődnek. A KAN mind a szisztolés, mind a diasztolés funkciót kedvezőtlenül befolyásolja, összességében a szív működés kiegyensúlyozatlanságához, a szívteljesítmény romlásához vezet. Ennek fontos összetevője a korábban már említett magasabb szívfrekvencia, mely a megrövidülő elernyedési fázis következtében önmagában a koszorúér-keringés zavarához vezet.

Mind a diasztolés, mind a szisztolés funkció zavara igen fontos szerepet játszik egy összetett, a koszorúér-betegségtől különböző kórkép, a cukorbetegségben gyakori szívizombántalom, az ún. diabéteszes kardiomiopátia kialakulásában.

A KARDIOVASZKULÁRIS AUTONÓM IDEGBÁNTALOM EGYÉB KÖVETKEZMÉNYEI

A PS-S-beidegzés inhomogenitása következtében különböző ritmuszavarok jelentkezhetnek. A pitvarremegés mellett egyéb pitvari, illetve kamrai ritmuszavarok is gyakrabban fordulnak elő KAN fennállása esetén. A kamrai ritmuszavarok gyakran az EKG-n látható QT-távolság megnyúlásával kapcsolatban jelentkezhetnek. Fontos klinikai következmény a csökkent terhelhetőség: részben a magasabb szívfrekvencia miatt terheléskor nem következik be a szívfrekvencia emelkedése és a szív teljesítményének fokozódása. A szapora szívverés önmagában az ateroszklerózis, tehát az érlemezésedés progressziójával is jár, egyes különösen fontos helyeken: a koszorúerek, valamint az agy vérellátásában alapvető nyaki főverőerek elágazódásánál. A következmény a koszorúerek

és az agy vérellátásának romlása, hosszabb távon a szívinfarktus és a sztrók kockázatának növekedése.

Fiatal, 1-es típusú cukorbetegekben írták le elsőként a keringés és a légzés hirtelen bekövetkező perioperatív leállását mint a KAN súlyos, ritka szövődményét (Page–Watkins, 1978). A szövődmény pathomechanizmusa összetett, a KAN számos módon járul hozzá. Az eredeti közleményt követően a leírtakat számos további munkacsoport erősítette meg. A műtéti kockázat, illetve a műtét alatti érzéstelenítés biztonságos elvégzéséhez számos szerző véleményeként hozzátartozna a KAN műtét előtti vizsgálata.

HIRTELEN SZÍVHALÁL

A KAN egyértelműen legsúlyosabb szövődménye a hirtelen szívhalál. Cukorbeteg, illetve cukorbetegségben nem szenvedők hirtelen szívhalál kockázatát összehasonlítva igazolták, hogy a kockázat cukorbetegekben kétszeres, és meghatározó módon a KAN következményének tartható (Zaccardi et al., 2014).

A hirtelen halálhoz számos mechanizmus járulhat hozzá. A leggyakrabban tünetmentes vagy fájdalommentes szívinfarktusról van szó, mely számos esetben nem is kerül felismerésre. Sok esetben fordul elő egy igen súlyos, beavatkozás nélkül fatális kimenetelű ritmuszavar, a kamraremegés a KAN-hoz csatlakozó QT-távolság megnyúlásának következményeként. A KAN súlyossága és a QT-távolság megnyúlása közötti összefüggést mind idült májbetegekben (Kempner et al., 1992), mind cukorbetegekben (Kempner et al., 1994) igazoltuk. A már említett keringés- és légzésleállás perioperatív szövődményként ugyancsak a beteg hirtelen halálához vezethet, sőt, ez érvényes kisműtéti beavatkozásokra is.

ALACSONY VÉRCUKORÉRTÉK ÉS VEGETATÍV IDEGBÁNTALOM

A vércukorérték kóros mértékű csökkenése, az ún. hipoglikémia cukorbetegekben elsősorban a vércukorcsökkentő kezeléssel összefüggésben, inzulin vagy szulfanilurea adásakor fordul elő. Az idősek kb. 40%-a egyedül él, idős korban a vércukoresés gyakran atípusos formában jelentkezik, és agyi keringészavar gyanúját keltheti, így nem kerül felismerésre. Az EURODIAB IDDM szövődmény vizsgálat teljes beteganyagát, 31 centrum 3250 betegének adatait elemezve azt igazoltuk, hogy kifejezett mértékű KAN fennállása esetén a súlyos vércukoresések kockázata 1,7-szeres volt (Stephenson et al., 1996). A súlyos mértékű vércukoresés – gyakori vélekedésekkel ellentétben – nem a beteg kórházi felvételét jelenti, hanem azt,

hogy a beteg önmaga képtelen a vércukoreséssel járó epizód ellátására, például cukros ital fogyasztására, vagy glukagon injekció adására.

Az AN kevésbé ismert tünete a tünetmentes vércukoresés. A korábban, még kevésbé alacsony vércukorérték mellett jelentkező, a beteget figyelmeztető tünetek, az S aktivitásfokozódás tünetei (éhségérzet, izzadás) súlyos fokú S idegbántalom esetén kimaradnak, a vércukoresést csak az alacsonyabb vércukorértékek mellett jelentkező központi idegrendszeri tünetek jelzik, így az első klinikai manifesztáció a hirtelen eszméletvesztés lehet.

PROGNÓZIS

Bár a KAN egyes összetevőit külön fejezetekben tárgyaltuk, valójában nemcsak a cukorbetegség egyik kisérszövődményéről, hanem a keringési rendszer komplex alkalmazkodási zavaráról van szó. Az *1. táblázatból* kitűnik, hogy a KAN rossz prognózisához számos komponens járul hozzá. A KAN a fájdalom és egyéb tünetek jelentkezésétől függetlenül is meghatározó módon befolyásolja a szívinfarktus prognózisát: a súlyos fokú KAN jelentősen rontja a túlélést.

Jelentős szerepe van a rossz prognózisban a keringés és légzés perioperatív leállításának, továbbá a súlyos kamrai ritmuszavaroknak, elsősorban a kamraremegésnek. Az irodalom napjainkig sokat idéz egy 1994-ben megjelent metaanalízist (Ziegler, 1994), melyben kilenc követéses vizsgálat adatait összesítve a KAN-ban szenvedő cukorbeteg halálozása közel hat év elteltével ötszöröse volt a KAN-mentes betegekének. Idült májbetegekben egy hasonló követéses vizsgálatot végeztek (Hendrickse et al., 1992) hasonló eredménnyel: a KAN-ban szenvedő májbeteg halálozása ötszöröse volt a KAN-mentes májbetegének. Ezekben a tanulmányokban a vizsgált betegcsoportok számos jellemzőjét (betegség fennállásának időtartama, egyéb szövődményei, anyagcsere-paraméterek stb.) nem értékelték, de a szövődményként jelen lévő KAN két fontos betegcsoportban, cukorbetegben és idült májbetegben egyaránt ötszörösére növelte a halálozást.

A további követéses vizsgálatok az egyes betegcsoportok jellegzetességeiből adódóan 1,5–7-szeres halálozást igazoltak a KAN-ban szenvedő betegekben a KAN-mentes betegekhez viszonyítva. Munkacsoportunk húszéves retrospektív tanulmányban a területileg klinikánkhoz tartozó 2-es típusú cukorbeteg első neuropátiavizsgálata és a halálozás összefüggését értékelte. Az adatokat valamennyi befolyásoló tényezőt figyelembe véve korrigáltuk statisztikailag. A KAN a halálozás statisztikailag független előrejelzője volt (Vági et al., 2021), 1,44-szer magasabbnak adódott a halálozás a KAN-csoportban. A halálozás ezzel azonos mértékű fokozódását észlelték a Rio de Janeiro-kohorsz vizsgálatban 2-es típusú cukorbeteg körében (Cardoso et al., 2023).

KEZELÉS

Az AN kezelésének meghatározó összetevője az alapbetegség kezelése. Cukorbetegekben ennek összetevői a megfelelő életmódkezelés, ezen belül a szükséges diéta elsajátítása és a fizikai aktivitás. A diétás kezelés jelentős mértékben függ az alkalmazott vércukorcsökkentő készítményektől. A testmozgás, fokozott fizikai aktivitás óvatossággal alkalmazandó, sőt, ellenjavallt lehet számottevő mértékű érzőideg-károsodás fennállása esetén. Hangsúlyozandó, hogy nincs „enyhe” diabétesz. A betegség kezelését annak felismerésétől kezdődően az elérhető optimális vércukorkontrollra törekedve kell folytatni. A korábbi évtizedekkel ellentétben ugyanakkor szigorú kezelési kritériumokat napjainkban nem határozunk meg, hanem mind az éhomi, mind az étkezést követő vércukorértékek, valamint az elmúlt három hónap szénhidrát-anyagsere helyzetét tükröző, ún. HbA1c-érték esetében céltartományokat jelölünk ki. Az idős cukorbeteg kb. 40%-a egyedülálló, esetükben nem szabad túl szoros vércukorkontrollra törekedni: a vércukorérték kóros mértékű csökkenése súlyosabb szövődmény, mint a mérsékelt magasabb érték.

Az ún. kardiovaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, zsíryanycsere-zavar, hipertónia) nemcsak a szív- és érrendszeri betegségek, hanem a kisérszövődmények sorába tartozó idegbántalom kockázati tényezői, így ezek megfelelő ellenőrzése a kezelés integráns része. Emellett a vegetatív idegbántalom oki kezelésére alkalmas két készítmény adása javasolt, az antioxidáns hatású alfa-liponsav, valamint a magas vércukorértékek következtében fokozott aktivitást mutató kóros, alternatív anyagsereutak aktivitását gátló benfotiamin. Tüneti kezelést ritkán alkalmazunk az autonóm neuropátia esetében, a szívfrekvencia csökkentésére béta-blokkolók, a kóros mértékű, felállást követő vérnyomásesés kezelésére midodrin, illetve szteroidkészítmények adása jön szóba. E betegekben fontos áttekinteni a gyakran egyidejűleg fennálló hipertónia kezelését; számos, a vérnyomást hatékonyan csökkentő készítmény a felállást követő vérnyomáscsökkenést fokozhatja.

IRODALOM

- Cardoso, Claudia R. L. – de Oliveira, Vinicius A. G. – Leite, Nathalie C. et al. (2023): Prognostic Importance of Cardiovascular Autonomic Neuropathy on Cardiovascular and Mortality Outcomes in Individuals with Type 2 Diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 196, 110232. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110232
- Chase, Bruce A. – Pocica, Sylwia – Frigerio, Roberta et al. (2023): Mortality Risk Factors in Newly Diagnosed Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Clinical Autonomic Research*, 33, 6, 903–907. DOI: 10.1007/s10286-023-00975-5. https://www.researchgate.net/publication/373853142_Mortality_risk_factors_in_newly_diagnosed_diabetic_cardiac_autonomic_neuropathy

- Ewing, David J. – Campbell, Ian W. – Burt, A. A. et al. (1973): Vascular Reflexes in Diabetic Autonomic Neuropathy. *The Lancet*, 2, 7842, 1354–1356. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)93323-0
- Faerman, Isaac – Faccio, Enrique – Milei, José et al. (1977): Autonomic Neuropathy and Painless Myocardial Infarction in Diabetic Patients. Histologic Evidence of Their Relationship. *Diabetes*, 26, 12, 1147–1158. DOI: 10.2337/diab.26.12.1147. <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/26/12/1147/5078/Autonomic-Neuropathy-and-Painless-Myocardial>
- Hendrickse, Mark T. – Thuluvath, Paul J. – Triger, David R. (1992): Natural History of Autonomic Neuropathy in Chronic Liver Disease. *The Lancet*, 339, 8807, 1462–1464. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92042-e
- Istenes Ildikó – Keresztes Katalin – Hermányi Zsolt et al. (2008): Relationship between Autonomic Neuropathy and Hypertension – Are We Underestimating the Problem? *Diabetic Medicine*, 25, 7, 863–866. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02458.x
- Kempler Péter – Váradi András – Szalay Ferenc (1989): Autonomic Neuropathy in Liver Disease. *The Lancet*, 2, 8675, 1332. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91933-8
- Kempler Péter – Váradi András – Szalay Ferenc (1992): Autonomic Neuropathy and Prolongation of QT-Interval in Liver Disease. *The Lancet*, 340, 8814, 318. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92417-e
- Kempler Péter – Váradi András – Szalay Ferenc et al. (1994): Autonomic Neuropathy and Corrected QT Interval Prolongation. There is a Relationship. *Diabetes Care*, 17, 5, 454–456. DOI: 10.2337/diacare.17.5.454. <https://diabetesjournals.org/care/article/17/5/454/18158/Autonomic-Neuropathy-and-Corrected-QT-Interval>
- Kempler Péter – Váradi András – Tamás, Gyula (1993): Autonomic Neuropathy in Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 16, 5, 848–849. DOI: 10.2337/diacare.16.5.848. <https://diabetesjournals.org/care/article/16/5/848/18590/Autonomic-Neuropathy-in-Newly-Diagnosed-Diabetes>
- Kempler Péter – Körei Anna Erzsébet (2021): A neuropathia diabetica klinikuma, diagnosztikája és terápiája. *Magyar Belorvosi Archivum*, 74, 28–36. https://real-j.mtak.hu/21560/1/MBA_2021_1.pdf
- Page, M. McB. – Watkins, Paul J. (1978): Cardiorespiratory Arrest and Diabetic Autonomic Neuropathy. *The Lancet*, 311, 8054, 14–16. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90360-4
- Ricci, Fabrizio – Fedorowski, Artur – Radico, Francesco et al. (2015): Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Orthostatic Hypotension: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *European Heart Journal*, 36, 25, 1609–1617. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv093. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/25/1609/2293316>
- Spallone, Vincenza (2019): Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43, 1, 3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387879/>
- Stephenson, Judith M. – Kempler Péter – Cavallo Perin, Paolo et al. (1996): Is Autonomic Neuropathy a Risk Factor for Severe Hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 39,11, 1372–1376. DOI: 10.1007/s001250050585. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s001250050585.pdf>
- Vági Orsolya E. – Svébis Márk M. – Domján Beatrix A. et al. (2021): Association of Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Distal Symmetric Polyneuropathy with All-Cause Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Diabetes Research*, 6662159. DOI: 10.1155/2021/6662159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181184/>
- Zaccardi, Francesco – Khan, Hassan – Laukkanen, Jari A. (2014): Diabetes Mellitus and Risk of Sudden Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal*

of Cardiology, 177, 2, 535–537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.105. https://www.researchgate.net/publication/265392650_Diabetes_mellitus_and_risk_of_sudden_cardiac_death_A_systematic_review_and_meta-analysis

Ziegler, Dan (1994): Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diabetes Metabolism Reviews*, 10, 4, 339–383. DOI: 10.1002/dmr.5610100403. https://www.researchgate.net/publication/15401911_Diabetic_cardiovascular_autonomic_neuropathy_Prognosis_diagnosis_and_treatment