

PIIL-MED Orvosi Kft., Gödöllő,¹ Tormay Károly Egészségügyi Központ, Gödöllő,² Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest³

Amikor a neuropathia tünetei megelőzik a diabetes diagnózist – neuropathiaszűrés fontossága a háziiorvosi praxisban – esetismertetés

Dr. Oraveczné Kiss Éva dr.,^(1,2) Kempler Péter dr.⁽³⁾

Összefoglalás

A szerzők egy 78 éves férfi beteg kapcsán szerzett tapasztalataikat ismertetik. A beteg a háziiorvosi praxisban szervezett neuropathiaszűrés napján a rendelőben tartózkodott, és bár nem tudott diabetesről, a panaszai alapján vizsgálatra jelentkezett. A típusos, distalis típusú perifériás szenzoros neuropathiára utaló panaszok: mindkét lábfej égő, bizsergő, főleg esti és éjszakai nyugalomban jelentkező fájdalma, valamint a kalibrált hangvillás vizsgálattal mindkét oldalon az öregujjon mért 0 értékek felvetették a cukorbetegség gyanúját. A beteg anamnézisében 1999-ben két alkalommal szerepelt kórházi kezelés: angina pectoris, illetve akut myocardialis infarktus miatt, emellett hypertóniája volt ismert. E zárójelentéseken szereplő éhomi vércukorértékek: 5,0 mmol/l, illetve 5,2 mmol/l voltak. Diabetes mellitus irányában további vizsgálatok korábban nem történtek. Neuropathia egyéb potenciális kóroki tényezői kizárhatóak voltak. Az ESC és EASD közös ajánlása szerint orális glukóztoleranciaeszt (75 g OGTT) történt, amely egyértelműen diabetest igazolt (120 perces vércukorérték: 11,8 mmol/l). A cukorbetegség fennállását megerősítette a HbA_{1c} 7,6%-os értéke is. A beteg diabetológiai gondozásba vétele során életmód-terápiát javasoltunk, valamint elsőként metformint adtunk, majd a kezelést sitagliptinnel egészítettük ki. Tekintettel az életminőségét jelentősen rontó neuropathiás panaszokra, valamint a súlyos fokú neuropathiás károsodásra, oki és tüneti terápiát indítottunk. A beteg neuropathiás fájdalmai egy hónap múlva gyakorlatilag megszűntek. Az eset egyrészt a szűrővizsgálatok kiemelkedő jelentőségére hívja fel a figyelmet, másrészt pedig arra, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus diagnózisakor nem ritkán már találkozhatunk neuropathiás szövődmény fennállásával.

■ **Kulcsszavak:** szenzoros neuropathia, 2-es típusú diabetes mellitus, diabetes szűrése, neuropathia diabetica oki és tüneti terápiája, neuropathia diabetica

When symptoms of neuropathy precede the diagnosis of diabetes – the importance of neuropathy screening in general practice

Summary: The author's report on their findings concerning a 78-year-old male patient who has not been aware of him having diabetes. However, on the day of the neuropathy screening organized by his general practitioner, he asked to be examined, as he described typical symptoms of distal peripheral sensory neuropathy: burning, tingling pain in both of his feet, especially in a resting state at night. The results of the calibrated tuning-fork examination were „0” on both feet. This data raised the suspicion of unknown diabetes. In 1999 two hospital admissions were recorded in the patient's medical history due to angina pectoris and acute myocardial infarction. Moreover, he had been treated for hypertension. During these hospital admissions, normal fasting plasma blood glucose levels were documented: 5.0 mmol/l, as well as 5.2 mmol/l. No other pathogenetic factors of neuropathy were revealed. According to the ESC and EASD guideline, 75 g oral glucose tolerance test was performed, which verified diabetes mellitus, the 120' glucose value was 11.8 mmol/l. The HbA_{1c} value of 7.6% confirmed the diagnosis. Lifestyle changes and metformin were applied, while sitagliptin was added to the therapy later. A combined treatment of pathogenetic oriented and symptomatic agents was started due to the severe neuropathic symptoms, which seriously affected the patient's quality of life. After one month, the patient reported on rapid improve-

ment, claiming he no longer experienced any kind of pain. Our case report highlights the importance of neuropathy screening and provides evidence for the fact that neuropathy may be present even at the time of diagnosis of diabetes.

■ **Key words:** sensory neuropathy, type 2 diabetes mellitus, diabetes screening, pathogenetic oriented and symptomatic treatment of neuropathy, diabetic neuropathy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº4) 239–244. 2018. október

DOI: 10.24121/dh.2018.14

Rövidítések

AMI: akut myocardialis infarktus (acute myocardial infarction); **CV:** cardiovascularis (cardiovascular); **CDS:** carotis duplex ultrahang (carotis duplex scan); **DECODE:** Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic; **DN4:** neuropathic pain diagnostic questionnaire; **ESC:** Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology); **FINDRISK:** Finnish Diabetes Risk Score; **ISZB:** ischaemiás szívbetegség; **TECOS:** Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

Az ESC és EASD 2007. és 2013. évi ajánlásaiban egyértelműen megfogalmazást nyert, hogy mindent el kell követnünk azon betegek felkutatására, akiknek még nem került felismerésre a diabete. Az utóbbi években a tömeges, populációsztintű szűrés helyett a nagy rizikójú betegek szűrővizsgálata került előtérbe. Kérdőíves felmérés céljára a legalkalmasabb a FINDRISK kérdőív. Ha a vezető diagnózis a coronariabetegség, keresnünk kell a kóros szénhidrát-anyagcsere utaló vércukoreltéréseket. E tekintetben elsősorban az OGTT vizsgálat elvégzése jelent segítséget.^{1,2}

A 2017-ben megjelent „A diabetes mellitus kóriszűréséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban” című egészségügyi szakmai irányelv alapján – amely egyúttal a Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve is – a szénhidrátanyagcsere-zavar pontos kategorizálásának céljából laboratóriumi vércukorvizsgálat és OGTT vizsgálat elvégzése javasolt mindazon betegek esetében, akiknek kórelőzményében cardiovascularis megbetegedés szerepel. Értékes információt szolgáltat a HbA_{1c}-vizsgálat eredménye is.³

Emelkedett éhomi, illetve 2 órás postprandialis vércukorérték különböző betegeket jellemezhet, ez egyértelműen igazolódott a DECODE analízis során, ami alapján a legnagyobb epidemiológiai vizsgálatok eredményeit az 1997-ben bevezetett új diabeteskritériumok kapcsán újraértékeltek.⁴ A neuropathia a cukorbetegség jól ismert microvascularis szövödménye, amely 2-es típusú diabetesesekben gyakran már az alapbetegség

felismerésekor kimutatható,⁵ sőt fennállhat az 1-es típusú diabetes kimutatásának időpontjában is.^{5,6} Ennek megfelelő neuropathia irányú vizsgálat elvégzése már a 2-es típusú diabetes felismerésekor indokolt. A 2-es típusú cukorbetegség tünetmentes kórelfolyásából adódóan a neuropathia tüneteinek jelentkezése meg is előzheti a diabetes kimutatását.

Esetismertetés

2008 októberében a háziorvosi praxisban előre meghirdetett neuropathiaszűrést szerveztünk. A 78 éves férfi beteg a napi háziorvosi ellátás kapcsán találkozott a szűrésről írt tájékoztatóval.

A DN4 diagnosztikus kérdőíven⁷ szereplő kérdések közül igen választ adott az alábbiakra és vizsgálatra jelentkezett:

- 1. kérdés: égő érzés, fájdalmas hidegérzet, áramütésszerű érzés;
- 2. kérdés: bizsergés, tűszúrászerű érzés, zsidbadás.

Kalibrált hangvillás vizsgálata során mindkét öregujjon 0 értéket észleltünk. Tactilis és algetikus hypaesthesia igazolódott, valamint a finom érintés (vatta) hirtelen fájdalmat váltott ki, ez utóbbi megfigyelés típusos allodynára, fájdalmatlan inger által kiváltott fájdalomra utalt. Összességében perifériás szimmetrikus, típusos fájdalommal járó szenzoros neuropathiát diagnosztizáltunk.

A beteg kórelőzményében diabetes mellitus, dohányzás, illetve alkoholfogyasztás nem szerepelt. Onkológiai kezelés, kemoterápia alatt nem állt. Neuropathia kialakulásához vezető egyéb betegség

nem volt igazolható. 1999 óta kardiológus gondozta obliteratív verőérbetegség, ISZB, lezajlott szívinfarktus miatt. A neuropathia kimutatásának időpontjában elvégzett OGTT során emelkedett éhomi vércukorértéket (IFG) (6,6 mmol/l) és diabetest igazoló 120 perces postprandialis vércukorértéket (11,87 mmol/l) észleltünk. A 7,6%-os HbA_{1c}-érték ugyancsak megerősítette a cukorbetegség fennállását. A beteg laboratóriumi adatai közül az alábbiak voltak kiemelhetők: koleszterin: 2,91, HDL: 1,08, triglicerid: 1,52 mmol/l, CN: 7,8 mmol/l, kreatinin: 86 μmol/l, GFR: 60,0 ml/min./1,73 m², TSH: 3,63 mIU/l, B12: 350 pg/ml, folsav: 28 nmol/l, T. vizelet: negatív, albuminuria: 20 mg/24 h gyűjtött vizelet. A kedvező szérumszintű koleszterin-érték a tartós statinkezelés eredményének volt tartható.

A beteg testtömegindexe (BMI) 25,0 kg/m², derékbsége 92 cm volt. Vérnyomása: 120/75 Hgmm, szívfrekvenciája: 68/min volt. Vizsgálata során a 128 Hz-es kalibrált hangvillás vizsgálat kóros eredménye mellett mindkét oldalt renyhe Achilles- és patellareflexet találtunk. A Neuroteszt (Neuropad) vizsgálat eredménye is kórosnak bizonyult: a tesztcsík kék színű maradt, ami sudomotoros károsodásra utalt.^{8,9}

Gondozásba vételkor az alábbi gyógykezelésben részesült: perindopril 4 mg, carvediol 2×12,5 mg, acetilszalicilsav 100 mg, atorvastatin 20 mg, 1-1-0 tbl. glyceryl trinitrat 2,6 mg. A terápiát 2×1000 mg metformin adásával egészítettük ki; fokozatosan, hetek alatt feltitrálva az adagot. Emellett reggel 1 tbl. alfa-liponsav 600 mg, este 75 mg pregabalin kezelést indítottunk. A pregabalin adagját az első hónap végére 2×150 mg-ig titráljuk fel.

E kombinált terápia mellett a beteg neuropathias fájdalmai fokozatosan mérséklődtek, majd a kezelés második hónapjától megszűntek. Életmód- és diétás tanácsadásban részesítettük és lábápolási tanácsokkal láttuk el, valamint megtanítottuk a vércukor-önellenőrzés technikájára.

A beteg éhomi és 90 perces postprandialis vércukorértékeket egyaránt heti rendszerességgel mért, és azokat a mért vérnyomásértékekkel együtt a vércukornaplóban dokumentálta.

A 180 gramm szénhidráttartalmú diéta és rendszeres könnyű fizikai munka, a 2×1000 mg metformin szedése mellett a vércukor-önellenőrzéskor mért 9,5–10,0–11,0 mmol/l postprandialis vércukorértékek, valamint a 3. hónapban észlelt 7,5%-os

HbA_{1c}-érték összességében szuboptimális szénhidrátanyagcsere-helyzetre utalt, ezt figyelembe véve sitagliptin/metformin 50/1000 mg kombinációs terápia (2×1 tbl.) bevezetésére került sor, amely a beteg viszonylag magas életkorát, cardiovascularis anamnézisének megfelelő választásnak tűnt.^{10,11,12} E kezelés mellett éhomi értékei 6,0–7,2 mmol, 90 perces postprandialis értékei 8,5–9,0 mmol/l közöttiek voltak. Otthonában a vérnyomásmérések során 110/70–140/90 Hgmm közötti értékeket mért. A szemfenéki vizsgálat során hypertoniás érzések voltak láthatók, ugyanakkor diabeteses retinopathiára utaló elváltozás nem igazolódott. Angiológiai vizsgálat Mönckeberg-féle mediasclerosisra dokumentált. A carotisok ultrahangvizsgálata mérsékelt fokú, kétoldali atherosclerosisra utalt, szignifikáns szűkület nem volt látható.

A kombinált antidiabetikus terápia mellett betegünk HbA_{1c}-értéke 6,1–7,0% közötti volt. 2012-ben az albuminuria progrediált; 80 mg/die, majd 120 mg/die értékeket mértek, microalbuminuria jeleként. 2013-ban az albuminuria mértéke 300 mg/24 óra értéket mutatott, és ezzel elérte a macroalbuminuria határát, az eGFR értéke 58 ml/min./1,73 m² volt. A fentieket figyelembe véve diétás tanácsadás keretében a napi javasolt fehérjebevitelt 65 grammra csökkentettük.

2014-ben, majd ezt követően évente több alkalommal észlelték a beteget a területileg illetékes kórház belgyógyászati osztályán szívelégtelenség miatt. 2014 márciusában a vesefunkció jelentős beszűkülése volt dokumentálható: az eGFR 48,0 ml/min./1,73 m²-re csökkent, az albuminuria 500 mg/24 h-ra emelkedett, a beteg nefrológiai gondozásba került. A továbbiakban a beteg általános állapota tovább romlott, az eGFR 40 ml/min./1,73 m² értékre csökkent. A vesefunkció romlásának hátterében a diabetes és hypertonia okozta renalis károsodást, valamint extrarenalis okként a több alkalommal jelentkező szívelégtelenséget véleményezték. Vesebiopszia elvégzését a fentiek alapján nem tartották indokoltnak. Nefrológiai gondozásba vételekor diétás re-educáció történt. A nefrológiai konzílium a vesefunkció fokozatos beszűkülésére való tekintettel a metformin elhagyását javasolta (ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy a metformin indikációjának kibővítése 30 ml/min./1,73 m² eGFR értékig ekkor még nem volt érvényben), valamint 2×15 mg gliquidon és 50

mg sitagliptin adását. Tekintettel a vércukormérések alapján észlelt konzekvensen alacsony éhomi és postprandialis értékekre, valamint a 7% alatti HbA_{1c} értékre, a gliquidonot 3 hónap elteltével elhagytuk. További 2 hónap múlva az eGFR értéke 11,0 ml/min./1,73 m²-re csökkent, emiatt a beteg 2016 májusában hemodialízis-kezelésre került, az orális antidiabetikum adását a változatlanul alacsony vércukorértékek miatt felfüggesztették. Ismételt belgyógyászati észlelésre került sor tartós pitvarfibrilláció, súlyos fokú cardialis dekompensáció, veseelégtelenség, renalis anaemia miatt. Érdemi javulást állapotában nem lehetett elérni, a beteg 2016 decemberében exitált.

Megbeszélés

A cukorbetegség holisztikus szemlélete szerint a betegek összes társbetegségét és szövődését ismernünk és kezelünk kell. A hosszú, akár több évtizedes gondozási folyamat így egyre több, szerteágazó szempont figyelembevételét igényli, és az egyéni célérték (vércukor, HbA_{1c}, vérnyomás, lipidek) számszerű értéke is módosulhat a cardiovascularis rizikó felmérése, a szövődmények és a laboratóriumi leletek alapján, a szakmai ajánlások szerint. A kezelési tervnek ki kell terjednie a szénhidrátanyagcsere-zavar súlyosságának felmérésére és minden beteg esetében individuálisnak kell lennie.

Idős, a cukorbetegségtől függetlenül is igen nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező betegünk metforminkezelését a diabetológiai gondozás 3. hónapjától egy cardiovascularis szempontból maximálisan biztonságos orális antidiabetikummal, sitagliptinnel egészítettük ki.^{10,11,12} E készítmény adása mellett tartósan 7% alatti HbA_{1c}-értékek voltak biztosíthatók éveken keresztül hypoglykaemia nélkül.

Ha betegünk esetében a szívinfarktust követő kardiológiai gondozás során a szénhidrátanyagcsere-zavart korábban kimutatják, akkor valószínűsíthető módon a diabetes diagnosztizálására nem neuropathiás tünetegyüttes háttérben került volna sor.

Betegünk esetében distalis szimmetrikus, fájdalommal járó szenzoros neuropathia típusos tünetei vezettek el a diabetes diagnosztizálásához. A neuropathia általában nem önálló kórkép.

Leggyakoribb oka a diabetes mellitus, egyéb okok között Magyarországon előkelő helyen szerepel az alkoholizmus, illetve a B₁₂-vitamin-hiány, ugyanakkor tisztázatlan eredetű neuropathia jelentkezése esetén a leggyakrabban szénhidrátanyagcsere-zavar mutatható ki.

A diabeteses neuropathia a cukorbetegség leggyakoribbnak tartott krónikus szövődménye. Epidemiológiai tanulmányok alapján gyakorisága 2-es típusú diabetes mellitus esetén 17–45% (mediánérték: 32%) közöttinek bizonyult.¹³ E microvascularis szövődmény korai diagnózisa és megfelelő kezelése igen fontos a beteg életkilátása és életminősége szempontjából. Jelen esetben a súlyos perifériás neuropathia és a későbbiekben kialakult, gyors progressziót mutató veseelégtelenség egyidejű fennállása az amúgy is igen nagy keringési kockázattal rendelkező beteg esetében tovább fokozta a cardiovascularis kockázatot.

Hazánkban mind a háziorvosi, mind a szakorvosi gyakorlatban egyre gyakoribbá váltak a neuropathia irányú diagnosztikus vizsgálatok,¹⁴ e munkát jelentősen elősegíti a DN4 kérdőív.⁷ A beteg kikérdezésekor kapott válaszok, valamint a betegvizsgálat során észlelt eltérések alapján a neuropathiás fájdalom diagnózisa nagy biztonsággal felállítható.⁷ Indokolt a motoros funkciók vizsgálata is az Achilles- és patellareflex ellenőrzésével. Betegünk esetében a kalibrált hangvillával mindkét öregujjon detektált „0” érték igen súlyos szenzoros hypaesthesiát igazolt. A diabeteses láb tünetegyütteséhez, az alsó végtagi amputációk nagy számához hozzájárulnak az alsó végtag bőr és bőralatti kötőszövetének elváltozásai, amelyek a következők lehetnek: a talpi verejtékelválasztás csökkenése, a talp bőrének szárazsága, kóros bőrkeményedések, fissurák kialakulása és a következményes súlyos infekciók fellépése. A Neurotest (Neuropad) vizsgálat kóros eredménye a sudomotoros funkció zavarára utal.^{8,9}

Amennyiben kritikát szeretnénk gyakorolni a gondozási folyamatról, annak komplexitásához optimális esetben hozzátartozott volna a cardiovascularis reflexesztek elvégzése is. Ugyanakkor ennek eredménye a beteg kezelését nem befolyásolta, a fájdalmas szenzoros neuropathia miatt a beteg amúgy is részesült alfa-liponsav-kezelésben.

A neuropathia kezelése betegünk esetében magában foglalta a szénhidrátanyagcsere-zavar közel

optimálisnak mondható rendezését és a cardiovascularis rizikófaktorok befolyásolását, e tekintetben a legfontosabb rizikófaktor, a hipertonia esetében közel normotonia volt biztosítható. Specifikus, patogenetikai alapú oki terápiaként a házi-orvosi praxisban elsősorban a benfotiamintartalmú kombinált készítmények alkalmazása jön szóba, betegünk esetében azonban kezdettől lehetőség nyílt alfa-liponsav-kezelés alkalmazására. Ez a körülmény is arra utal, hogy a diabetológiai szakellátóhellyel kialakított jó kapcsolat elengedhetetlenül szükséges a betegek optimális időben történő ellátásához.

Az oki kezelés a beteg esetében mindenképpen indokolt volt, tekintve, hogy a hangvilla-vizsgálat eredménye súlyos fokú szenzoros károsodásra utalt. Az alfa-liponsav hatásmechanizmusa jól tisztázott,¹⁵ antioxidáns hatásán túlmenően érdemi fájdalomcsillapító hatással is rendelkezik.^{15,16} Mint-hogy a beteg esetében a 2-es típusú cukorbetegség súlyos fokú neuropathiás fájdalommal is járó tünetegyüttes formájában manifesztálódott, indokolt volt az oki kezelés tüneti terápiával történő kiegészítése. Betegünk pregabalinterápiában részesült, amelynek 300 mg-os napi adagját 1 hónapos titrálással értük el.^{7,17,18} E kombinált kezelés hatékonynak bizonyult, és a neuropathiás fájdalom csökkenéséhez, majd teljes megszűnéséhez vezetett. E megfigyelés alátámasztja, hogy az antidiabetikus és antihipertenzív kezelés napi gyakorlatához hasonlóan a neuropathia diabetica kezelésében is gyakrabban kellene élnünk a kombinált kezelés lehetőségével.

Az albuminuria vizsgálata, mint az endothelkárosodás mutatója, prognosztikus jelentőségénél fogva a gondozás fontos része. Az albuminuria megjelenése jelentősen fokozza a veseelégtelenség és a cardiovascularis betegség, valamint a halálozás kockázatát.¹⁹ Betegünk esetében a 2-es típusú diabetes diagnózisát követően elvégzett vizsgálatok során az eGFR 60 ml/min./1,73 m²-nak bizonyult, albuminuria és retinopathia diabetica nem volt kimutatható. Ez a körülmény azt valószínűsíti, hogy a vesefunkció későbbi beszűkülése vélhetően nem lehetett önmagában nephropathia diabetica következménye, hanem abban valószínűsíthetően a nephropathia számos egyéb, a beteg esetében kétségtelenül fennálló rizikótényezője (férfi nem, 70 év feletti életkor, hypertoniabetegség, atherogen dyslipidaemia) is fontos szerepet játszhatott.

A diabetes kimutatását követő 6 éven keresztül a nephropathia viszonylag lassan progrediált, a beteg életminősége egyértelműen jó volt. Az albuminuria és az eGFR együttes követése a házi-orvosi gyakorlatban is könnyen megoldható, és megfelelően tükrözi a nephropathia progresszióját, lehetővé téve a nefrológiai gondozásba vétel optimális időpontját.

A beteg esetében jól dokumentálható volt a microalbuminuria, majd a macroalbuminuria megjelenése, illetve az eGFR kezdetben lassú, majd progrediálós csökkenése. Betegünk minden olyan kezelést (acetyl-szalicilsav, béta-blokkoló, ACE-gátló) megkapott, amelyet a fokozott cardiovascularis rizikó indokolt, a diabetológiai gondozás mellett nefrológiai gondozásban is részesült, és a vesefunkció fokozatos beszűkülésével párhuzamosan módosításra került az antidiabetikus kezelés is. A tartósan kedvező szénhidrátanyagcsere-helyzet eléréséhez minden bizonnyal hozzájárult az inzulinkezelésben nem részesülő beteg által elvégzett rendszeres vércukor-önellenőrzés is.

A beteg halálát krónikus veseelégtelenség és szívelégtelenség magyarázta. Bemutatását két szempontból tartottuk érdemesnek. Egyrészt a 2-es típusú diabetes neuropathiás tünetegyüttes hátterében derült ki. Másrészt a kazuisztikai közlések hagyományosan klinikai obszervációk tapasztalatait taglalják. A 2-es típusú diabetes meghatározóan ambulánsan gondozandó betegség, és egyes esetekben ennek eredményei is közlésre érdemesnek tűnnek. Betegünk a cukorbetegség 78 éves korában való diagnosztizálását követően további nyolc évig élt végtagvesztés nélkül, és ezen belül hat éven keresztül életminősége is igen jónak volt mondható.

Irodalom

- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al.: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart J* 2007; 28: 88-136. doi:10.1093/eurheartj/ehl106
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart J* 2013; 34: 3035-3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórméréséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőtt korban (szerk: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittman I). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 3-77. doi:10.24121/dh.2017.1
- Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. (szerző nincs megnevezve) DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-1671. doi:10.2337/diacare.22.10.1667
- Kempler P, Váradi A, Tamás Gy: Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 848-849.
- Kempler P, Váradi A, Vargha P, Kiss É, Regős É, Veszter B, et al.: Cardiovascularis autonom neuropathia vizsgálata frissen felfedezett diabetes mellitusban. *Magyar Belorv Arch* 1988; 41: 247-250.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al.: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
- Kempler P, Körei AE, Putz Zs, Istenes I, Németh N, Martos T, et al.: Neuroteszt: új, egyszerű non-invazív módszer a neuropathia diabetica diagnosztikájában. *Diabetologia Hungarica* 2010; 18: 197-206.
- Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V, et al.: A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013; 30: 525-534. doi:10.1111/dme.12000
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- Kempler P, Horváth V: Sitagliptin a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében: tíz év tapasztalatai. *Magyar Belorv Arch* 2017; 70: 229-233.
- Kempler P: Miért sikeres antidiabetikum a sitagliptin? Rövid összegzés a gyakorló orvos számára tíz év tapasztalatai alapján. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22: 250-254.
- Kempler P, Várkonyi T (szerk.): *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban*. Zafir Press, 2012; 1-4.
- Kempler P: A neuropathia diabetica felismerésének és kezelésének lehetőségei a háziorvosi gyakorlatban. *Praxis* 2012; 21: 5-11.
- Winkler G, Kempler P: A neuropathia diabetica patomechanizmusa: az oki kezelés elméleti háttere. *Orvosi Hetilap* 2010; 151: 971-981.
- Kempler P, Jermendy Gy: Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2009; 17: 15-27.
- Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, et al.: Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharmacol Des* 2013; 19: 4981-5007.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman RS, Malik RA, et al.: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
- Fraser SD, Blakeman T: Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res* 2016; 7: 21-32. doi:10.2147/POR.S97310

Közlésre érkezett: 2017. május 4.

Közlésre elfogadva: 2018. augusztus 30.

A levelezésért felelős szerző címe:

Prof. Dr. Kempler Péter

Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/a.

E-mail: kempler.peter@med.semmelweis-univ.hu