

Opponensi bírálat Dr. Putz Zsuzsanna „A glukóztolerancia és a genetikai tényezők szerepe a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásában” című MTA doktori értekezéséről

A jelölt témaválasztása a metabolikus betegségeket kutatók és a betegellátásban résztvevő klinikusok által egyaránt élénk érdeklődést válthat ki, mivel számos olyan kérdésre keresi a választ, amelyek az említett szakemberek diszkusszióiban a leginkább fókuszban vannak. Az elsőrendűen a diszglykémiában megnyilvánuló anyagcserezavar legmarkánsabb hátrányos következménye a mikro-és makrovaszkuláris érhalózat morfológiai és funkcionális károsodása, amely krónikus szövődményként manifesztálódik és szervrendszeri eltéréseken túl sajnos korai kardiovaszkuláris illetve összehaláláshoz vezet. Mind a DCCT-EDIC, mind a UKPDS vizsgálat igazolta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a hyperglykaemia kialakulásának korai szakaszában intenzív vércukorkontroll történt, azoknál ezen szövődmények kisebb gyakorisággal fordulnak elő, ezáltal biztosítva a kisebb betegségterhet és csökkentve a korai halálózást. Ahhoz, hogy időben beavatkozhassunk a szövődmények kialakulásába, ahhoz az anyagcserezavar legkorábbi stádiumában kell igazolni azok jelenlétét, ismernünk kell az előfordulás gyakoriságát, tisztázni kell az etiológiát és kellően reprodukálható, specifikus metodikákkal kell rendelkezni. Nem utolsósorban az egyes betegcsoportok szintjén az adott szövődmény iránti fogékonyság mértékét is a lehető legpontosabban explorálni kell. A glukózanyagcsere eltéréshez társuló neuropathia jelentősége a szövődmények közül az utóbbi években vált ismertté és még számos kiegészítésre szorul, ami a disszertáció témaválasztását aktuálissá teszi. A jelölt célkitűzései a fent említett összes szempontnak megfelelnek, hiszen az életminőséget jelentősen rontó és a mortalitással egyértelmű összefüggést mutató autonóm és szenzoros neuropathia tanulmányozására került sor. A neuropathia irányú vizsgálatokba konzekvensen csökkent glukóztoleranciás betegek kerültek bevonásra, akiknek anyagcserezavara a lehető legkorábbi manifesztációnak tekintendő, ráadásul ebben a beteganyagban a háttérben álló komplex kórkép, az inzulinrezisztencia illetve az obezitás szerepe is szóba jön, tekintettel a glukózanyagcsere mérsékelt fokú súlyosságára. Adekvát kérdésfelvetései az autonóm és szenzoros neuropathia különböző manifesztációinak gyakoriságára, súlyosságára is irányulnak a beteganyagban. Nagyon helytálló az a célkitűzés is, hogy a neuropathia igazolására alkalmazott módszereink alkalmazhatóak-e a csökkent glukóztoleranciájú betegek idegkárosodásának vizsgálatára, tekintettel a klinikai kép és a

metodikák diverzitására, ami az irodalom szerint is sokszor akadály a mért eredmények objektív összevetésének diabetesben is. Az idegkárosodás kialakulásának rizikótényezőinek elemzését is célul tűzte ki a jelölt, ami a megelőzésben döntő fontosságú adatokkal láthat el. A disszertáció arra is választ keres, hogy a már 2-es típusú diabeteses betegek teljes exom szekvenálása során azonosíthatók-e olyan genetikai variánsok, melyek befolyásolják a neuropathia kialakulásának kockázatát. A fenti felvetés izgalmas adatokkal szolgál több szempontból is, részben mert az epigenetikai károsodás következményeit egészíti ki a genetika oldaláról, illetve tisztázhat olyan régóta emlegetett gyakorlati diabetológiai kérdést, hogy egyes betegeink krónikusan magas vércukor ellenére is miért védettek a neuropathiával szemben, mások pedig miért szenvednek már céltartomány-közei értékek esetén is a szövődményben.

Formai szempontok szerinti bírálat

Dr. Putz Zsuzsanna értekezését az irodalomjegyzékkel és a rövidítések listájával együtt összesen 144 oldalban foglalta össze, amely minden szempontból megfelel az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott formai követelményeknek. A konvencióknak megfelelő tagoltság jól követhetővé és érthetővé teszi a disszertációban szereplő megállapításokat, az összesen 8 fejezetre osztott szöveg kellően struktúrált. A külalak egységes, gépelési hibák érdemben nincsenek, a szerkesztési elvek mindvégig érvényesülnek. A szöveg fogalmazása jól érthető, szabatos, hangvétele tárgyilagos, az eredményekből levont következtetések mértéktartóak. A disszertáció 1 rövidítésjegyzéket, 6 ábrát és 25 táblázatot, valamint imponálóan nagy számú, összesen 313 irodalmi hivatkozást tartalmaz. A táblázatok áttekinthetőek, struktúrájuk egységes, tagoltságuk elősegíti az adatok megértését. Néhány táblázat esetében előfordul, hogy tizedespontot tartalmaz vessző helyett. A megbeszélés fejezetben tetszetős az a forma, hogy az eredetileg feltett kérdéseket újra feltünteti a jelölt, majd azokat válaszolja meg. A saját új megállapításokat következtetéseként tünteti fel a jelölt összesen 17 pontban, amelyek mind volumenben, mind tartalomban jellemzik a disszertáció originalitását. Az irodalomjegyzékben minden citátum egységes írásmóddal szerepel. A nagy tételszámú irodalmi hivatkozási lista a nyolcvanas évektől napjainkig maradéktalanul tartalmazza a téma irodalmi spektrumát, ami a jelölt széles körű ismereteire utal.

Tartalmi szempontok szerinti vélemény

A Bevezető illetve az értekezés irodalmi háttérének áttekintése a friss és aktuális megfigyelések elemzésével valamint az elmúlt évek releváns adataival kellőképpen alátámasztja a célkitűzések indokoltságát, melyek közé a szenzoros és autonóm neuropathia összetett etiológiája, gyakorisága, valamint a klinikai és prognosztikus jelentősége tartozik. Érvelése valószínűsíti a prediabetes önálló kóroki szerepét neuropathia kialakulásában, amely azonban igényes részletességgel korábban nem került leírásra. A diabeteses neuropathia genetikai biomarkereiről elérhető teljes irodalmi háttérrel elemzi a jelölt, amelyből levonható a konzekvencia, hogy további tanulmányok szükségesek a diabeteses neuropathiára vonatkozó ismereteink bővítéséhez. A betegbeválasztás kritériumai világosak, elősegítik a célkitűzésekben foglaltak megválaszolását. A felhasznált módszerek közül az autonóm neuropathia kimutatására a nemzetközileg jelenleg is arany standardként használt reflexteszteket alkalmazták. A további vérnyomás illetve szívfrekvencia monitorozáson alapuló tesztek és a szenzoros funkcionális módszerek, valamint a tünetek felmérése is mind az irodalomban elfogadott metodikák közé tartoznak. Teljes exomkönyvtárat elemeztek, ennek során a variánsok szűrése kellő körültekintéssel történt.

Eredményeik közül a legfontosabb új megállapítások:

1. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia már csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben is előfordulhat, kifejezett mértékű is lehet, és egyaránt érintheti a paraszimpatikus és szimpatikus idegrendszert.
2. Az IGT-ben észlelt kardiovaszkuláris autonóm neuropathia hozzájárulhat az IGT-ben szenvedő betegek fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.
3. Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás is kimutatható, amely elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti.
4. A szenzoros károsodás megítélésére használt kvantitatív tesztek közül a Neurometerrel végzett áramérzet küszöbérték mérés, valamint a Medoc rendszerrel végzett melegérzet meghatározás tűnik alkalmasnak a vékony rostok károsodásának a korai kimutatására.
5. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a vérnyomásmonitorozás során az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribb, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben.

6. A hypertonia és az elhízás szerepet játszhat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél is.
7. A vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben szenvedő betegekben is kimutatható, amely feltehetően a domináló paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus idegrendszeri túlsúly miatt alakul ki.
8. A szenzoros neuropathia kialakulásának független prediktorai a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte és a testmagasság.
9. Az irodalomban elsőként azonosítottak teljes exom szekvenálás során olyan genetikai variánsokat, amelyek hatással lehetnek a 2-es típusú cukorbetegségben a neuropathia kialakulásának kockázatára.

Kérdéseim az értekezéssel kapcsolatban:

1. Csökkent glukóztolerancia esetén minden autonóm reflexeszt kórosnak bizonyult a kontrollhoz képest, pedig itt még elvileg egy anyagcserezavar előállapotában vannak a betegek. Mivel magyarázható a teljes funkcionális károsodás ilyen korán?
2. Mivel prediabeteses beteganyagról van szó, felmerül, hogy ha metformint szedtek egyes betegek, az befolyásolhatta-e a neuropathia kialakulását?
3. A szenzoros és a genetikai vizsgálati csoportok vizsgálata során a neuropathián kívül az életkor tekintetében is különbség volt, befolyásolhatta-e ez az eredményeket?
4. Van-e különbség a klinikai képben IGT-hez társuló vagy a diabeteses neuropathia között?
5. Mi lehet a magyarázata annak, hogy a terheléses 120 perces vércukor a szenzoros neuropathia független prediktorának bizonyult, de a HbA1c nem?
6. Van-e már experimentális génterápiás állatkísérletes eredmény a kockázatot fokozó variánsokkal kapcsolatban?
7. Igazolták, hogy az elhízás kulcsszerepet játszhat csökkent glukóztoleranciában az autonóm funkciózavarban és a cirkadián vérnyomás variabilitás csökkenésében egyaránt, a testsúlycsökkentés életmódváltoztatással vagy akár az inkretin-alapon ható gyógyszerek alkalmazása preventív vagy progressziót csökkentő hatású lehet?
8. A megfigyelései alapján javasolja-e a jelölt IGT-s betegek neuropathia szűrését, illetve széles körű ABPM vizsgálatát, akár panaszmentes állapotban is?
9. Ha egy diabeteses betegnél igazolódik egy genetikai variáns, amely fokozhatja a neuropathia kockázatát, akkor mi legyen a további teendő akár diagnosztikus, akár terápiás szempontból?

Végezetül megállapítom, hogy Dr Putz Zsuzsanna értekezésében szereplő kutatási eredményei jelentős eredeti klinikai és etiológiai megfigyelésekkel gyarapították a tudományterületet, hozzájárulva annak fejlődéséhez. A disszertáció megfelel az elvárt követelményeknek, hiteles adatokat tartalmaz, megítélésem egyértelműen pozitív. Mindezek alapján az értekezést elfogadásra ajánlom, támogatom a nyilvános vita kitűzését, valamint javaslom az értekezés elfogadását.

Szeged, 2026. március 10.



Dr. Várkonyi Tamás Ph.D.