

Válasz
Prof. dr. Harangi Mariann
MTA doktori értekezés bírálata

Nagyon köszönöm Prof. dr. Harangi Mariann gondos, részletes opponensi bírálatát, érdekes kérdésfelvetéseit. Köszönöm a számos pozitív észrevételt és az építő, kritikai jellegű véleményeket, melyek mind megerősítést jelentenek további munkámban. A dolgozattal kapcsolatos tartalmi kérdésekre és megjegyzésekre a válaszaimat az alábbiakban tüntetem fel:

A neuropathia irányú szűrővizsgálatok elvégzésével kapcsolatban cukorbetegség esetén világos szakmai ajánlások érhetőek el a szakirodalomban. Az IGT vagy prediabetes esetén azonban nincs ilyen ajánlás, a vizsgálatok elvégzését csak tünetes betegek esetén javasolják. Szükséges-e változtatni ezen a gyakorlaton a kapott eredmények alapján? Amennyiben igen, a nagy betegszám ismeretében szükséges-e a szűrővizsgálatok elvégzését legalább részben az alapellátás kereten belül elvégezni? Segíthetnek-e ebben az okos eszközök és a telemedicina?

A mindennapi orvosi gyakorlatban fontos lehet, hogy idiopathiás disztális szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes jelentkezése esetén gondoljunk prediabetes fennállására is. Ugyanakkor kizárólag tünetek megjelenéséhez kötött vizsgálati stratégia, késői felismeréshez vezethet, hiszen a korai neuropathiás károsodás gyakran tünetmentes. Eredményeink, valamint a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján indokolt lenne a jelenlegi gyakorlat újragondolása, ugyanakkor önmagukban még ezen eredmények nem elegendőek ahhoz, hogy minden prediabeteses rutinszerű neuropathia-szűrését ajánljuk. Az ajánlások módosításához olyan prospektív vizsgálatokra lenne szükség, amelyek igazolják, hogy a korai felismerés és az erre épülő beavatkozás javítja a klinikai kimeneteket (pl. lassítja a neuropathia progresszióját vagy csökkenti a szövődményeket). Ennek ellenére több érv is szól a korábbi szűrés mellett. Számos vizsgálat igazolta, hogy már prediabetesben is kimutatható idegkárosodás, és ezek egy része még reverzibilis lehet, intenzív életmódkezeléssel, testsúlycsökkentéssel és a kardiometabolikus rizikófaktorok rendezésével. Ha a neuropathia valóban már a prediabetes stádiumában elkezdődik, akkor a kizárólag tünetek megjelenéséhez kötött vizsgálati stratégia késői felismeréshez vezethet, hiszen a korai autonóm károsodás gyakran tünetmentes. Ugyanakkor figyelembe kell venni a prediabetes rendkívül magas prevalenciáját. A teljes populáció rutinszerű, specializált autonóm reflex-, valamint szenzoros károsodás megítélésére használt kvantitatív tesztekkel történő szűrése jelentős humán- és műszerkapacitást igényelne, ami a legtöbb egészségügyi rendszerben nem lenne reálisan megvalósítható és valószínűleg

nem lenne költséghatékony. Emiatt célszerűbbnek tűnik egy rizikóalapú szűrési stratégia, amely a nagyobb kockázatú alcsoportokra összpontosít (például hosszabb ideje fennálló prediabetes, elhízás, metabolikus szindróma, hypertonia, dyslipidaemia, illetve neuropathiára utaló panaszok esetén). Egy ilyen modellben az alapellátás szerepe meghatározó lehet. A háziorvosi praxisok alkalmasak lennének az első lépcsős szűrésre egyszerűen kivitelezhető vizsgálatokkal és standardizált kérdőívekkel, míg a pozitív vagy bizonytalan eredményű betegek kerülnének diabetológiai vagy neurológiai szakellátásba részletes, átfogó vizsgálatra. Ez a többlépcsős megközelítés lényegesen hatékonyabb erőforrás-felhasználást tenne lehetővé. Ebben jelentős szerepet kaphatnak az okoseszközök és a telemedicina is. Az utóbbi években egyre több olyan validált digitális megoldás jelent meg, amely alkalmas lehet az autonóm funkció egyes elemeinek monitorozására. Ide tartoznak, a pulzus- és szívfrekvencia-variabilitás mérésére alkalmas okosórák és mellkaspántok, az otthoni vérnyomásmérők ortosztatikus vérnyomásváltozás követésére, a telemedicinális platformok a mért adatok távoli értékelésére és utánkövetésére. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ezek az eszközök jelenleg nem helyettesítik a standard tesztek, hanem elsősorban előszűrésre, rendszeres monitorozásra és a magasabb kockázatú betegek kiemelésére alkalmasak. Ahhoz, hogy a jövőben a szakmai ajánlások részévé váljanak, további validációs és költséghatékonysági vizsgálatok szükségesek. Összességében minden betegre kiterjedő rutinszűrés helyett valószínűleg egy rizikóalapú, többlépcsős modell lenne a leginkább megvalósítható, amelyben az alapellátás végzi az első szűrést (például hangvillával), a szakellátás a célzott kivizsgálást, míg az okoseszközök és a telemedicina a korai felismerést, a folyamatos monitorozást és az egészségügyi erőforrások hatékonyabb felhasználását támogatják. Ez a megközelítés szakmailag is jól illeszkedik a precíziós prevenció és a digitális egészségügy jelenlegi fejlődési irányaihoz.

A vérmintából meghatározható biomarkerek (metilglioxal, neuron specifikus enoláz, foszforilált neurofilament nehézlánc - pNF-H, stb...) elősegíthetik-e a neuropathia korai felismerését?

Igen, bizonyos vérből mérhető biomarkerek ígéretesek a neuropathiák korai felismerésében, de jelenleg csak kevés közülük része a rutinszerű klinikai diagnosztikának. A legtöbb még kutatási vagy speciális centrumokban alkalmazott marker.

A metilglioxal hozzájárulhat az idegsejtek és a vékony rostok károsodásához, összefüggést mutat a diabéteszes neuropathia kialakulásával és súlyosságával. Ugyanakkor önmagában nem elég érzékeny és specifikus ahhoz, hogy diagnosztikai biomarkerként rutinszerűen alkalmazzák. Neuron specifikus enoláz általános idegsejt-károsodási marker. Emelkedhet

különböző központi és perifériás idegrendszeri károsodásokban, de nem specifikus a neuropathiára. Emiatt a perifériás neuropathia korai felismerésében korlátozott a szerepe. Foszforilált neurofilament nehézlánc (pNF-H) axonkárosodás esetén szabadul fel a vérbe és a liquorba. A pNF-H emelkedése többféle idegrendszeri betegségben megfigyelhető, és egyes perifériás neuropathiákban is jelezheti az axonkárosodást. Az utóbbi években azonban a klinikai figyelem inkább a neurofilament könnyűlánc (NfL) felé fordult, amely érzékenyebbnek és jobban standardizálhatónak bizonyult. Gyulladásos citokinek (pl. IL-6, TNF- α) bizonyos immunmediált neuropathiákban informatívak lehetnek, de nem specifikusak. Specifikus autoantitestek (például egyes gangliozidok elleni antitestek) bizonyos immuneredetű neuropathiákban diagnosztikai jelentőségűek.

Jelenleg a neuropathia diagnózisa továbbra is több tényező együttes értékelésén alapul, részletes neurológiai vizsgálat, ENG/EMG, szükség esetén bőrbioopszia vagy kvantitatív szenzoros vizsgálatok, valamint laborvizsgálatok (B12-vitamin, vércukor, HbA1c, pajzsmirigyfunkció, vesefunkció, immunológiai vizsgálatok stb.). Összességében a vérmintából meghatározható biomarkerek inkább kiegészítő információt adhatnak a betegség aktivitásának követésére, a kezelés hatásának monitorozására, kutatási célokra. A jövőben valószínűleg nem egyetlen biomarker fogja lehetővé tenni a korai felismerést, hanem biomarker-panelek és mesterséges intelligenciával támogatott kiértékelés javíthatják a diagnosztikai pontosságot.

Tekintve a diabeteses neuropathiás szövődmények gyakoriságát és súlyos következményeit nem csak a beteg egészségi állapotára, de életminőségére is, a neuropathiás szövődmények megelőzése fontos cél kell, hogy legyen, mivel a már kialakult szövődmények, különösen a diabeteses láb kezelése igen nagy kihívást jelent, és gyakran sikertelen. Lehet-e szerepe olyan szerek alkalmazásának IGT vagy cukorbetegség esetén, melyek elsősorban az antioxidáns vagy antiinflammatorikus hatásmechanizmusuk alapján nem csak a már kialakult neuropathiás szövődmények kezelésében, hanem azok megelőzésében is hatékonyak lehetnek (pld. alfa-liponsav, metilkobalamin, acetyl-L-karnitin, N-acetilcisztein, epalrestat)? El lehet-e különíteni olyan kockázati csoportot, ahol a gyakori szűrés mellett a prevenció is költséghatékony lehet?

Valóban, ez jelenleg a diabeteses neuropathia kutatás egyik legfontosabb kérdése. A rövid válasz az, hogy biológiailag megalapozott az elképzelés, de a klinikai bizonyítékok még nem elég erősek ahhoz, hogy a legtöbb ilyen hatóanyagot rutinszerű, primer prevenció céljából ajánlják prediabetes, illetve újonnan felismert cukorbetegség esetén. Ugyanis az alfa-liponsavról, metilkobalaminról nem bizonyított, hogy éveken át adva megelőzné a

neuropathia kialakulását. Az acetyl-L-karnitinnel történt kisebb tanulmányok biztatók, de nagy, hosszú távú prevenciós vizsgálatok hiányoznak. N-acetilcisztein (NAC) állatkísérletes eredményei jók. Emberekben azonban még kevés a megfelelő minőségű bizonyíték arra, hogy neuropathia kialakulását megelőzne. Epalrestatot Japánban hosszú ideje alkalmazzák, viszont Európában és Észak-Amerikában nem terjedt el, nem része a legtöbb nemzetközi ajánlásnak. Az idegrendszer különösen érzékeny a metabolikus stresszre, elsősorban a vékony nem myelinizált C-rostok és a vékony myelinizált A δ -rostok. Már enyhébb szénhidrát anyagcserezavar esetén kialakulhat oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció, valamint gyulladásos citokinek fokozott termelődése, melyek együtt funkcionális idegműködési zavart okozhatnak. Jól ismert, hogy a funkcionális eltérés évekkal megelőzi a strukturális károsodást. A funkcionális eltérés részben reverzibilis lehet, éppen ezért a kezelés ideális időpontja nem a tünetek megjelenése után, hanem még a strukturális károsodás előtt lenne optimális. Valószínűleg a jövő egyik legfontosabb kutatási iránya olyan kockázati csoport elkülönítése ahol a gyakori szűrés mellett a prevenció is költséghatékony lehet. Ennek igazolásához azonban jól megtervezett, hosszú távú, randomizált vizsgálatokra van szükség.

Az elvégzett kutatások egyik igen érdekes eredménye a genetikai tényezők azonosítása, melyek növelik vagy éppen csökkentik a neuropathiás szövödmények kialakulásának kockázatát. Különösen érdekes a serum progranulin szintet csökkentő genetikai variánsok neuropathia kockázatot növelő hatása. A progranulin helyreállító kezelés lehetősége már felmerült a frontotemporalis demencia és más neurodegeneratív betegségek esetén. A gyógyszerfejlesztések célja a GRN gén mutációja miatt lecsökkent progranulin fehérjeszint normalizálása, a gyulladás csökkentése és az idegsejtek pusztulásának lassítása. Ennek számos elvi lehetősége szóba került, köztük egy orális kis molekula, amely gátolja a sortilin receptort, így megakadályozza a progranulin lebomlását a szervezetben. Felmerült a génterápia lehetősége, mely egyszeri, minimálisan invazív idegsebészeti beavatkozással közvetlenül az agyba juttatja a helyes GRN gént, de folynak preklinikai vizsgálatok az autológ vérből készített őssejt-génterápiával is. A monoklonális antitest latozinemab blokkolja a progranulint lebontó receptorokat, de felmerült a vér-agy gáton átjutni képes, rekombináns progranulin alkalmazhatósága is. Felmerülhet-e a csökkent progranulinszintet eredményező génvarianst hordozó betegek esetén ezen célzott terápiák alkalmazása a jövőben? Létezik-e egyéb célzott terápiás stratégia a kapott genetikai vizsgálatok eredményeinek tükrében?

A válasz elméletileg igen, de jelenleg még nincs olyan bizonyíték, amely alapján a progranulin fehérjeszint normalizálását célzó terápiák diabeteses vagy csökkent glukóztoleranciához társuló neuropathia megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatóak lennének. Ugyanakkor a koncepció tudományosan megalapozott, és jól illeszkedik a precíziós medicina irányába, de jelenleg még hipotézis-generáló szinten áll. A progranulin-célzott gyógyszerek fejlesztése elsősorban frontotemporalis demenciára irányul, és először ott kell bizonyítaniuk a hosszú távú hatásosságot és biztonságosságot. Ha ezek a kezelések sikeresnek bizonyulnak, és igazolódik, hogy a progranulin-hiány a perifériás idegkárosodásban is kauzális szerepet játszik, akkor logikus következő lépés lehet azok vizsgálata genetikai alapon kiválasztott neuropathiás betegekben. A progranulin számos olyan biológiai folyamatban vesz részt, amelyek a perifériás idegkárosodásban is szerepet játszanak. Szabályozza a veleszületett immunválaszt, mérsékli a mikroglia és a makrofágok gyulladásos aktivitását, támogatja a neuronok túlélését, elősegítheti az axonregenerációt, részt vesz a lizoszómák működésének fenntartásában. Amennyiben a progranulinszint genetikailag meghatározott módon alacsonyabb, feltételezhető, hogy az idegsejtek és az idegrendszeri szövetek fokozottabb vulnerabilitást mutathatnak a metabolikus stresszorokkal szemben, beleértve a hyperglycaemiát, az oxidatív stresszt, a metilglixál okozta sejtkárosodást, valamint a glikációs végtermékek felhalmozódásával összefüggő károsító

folyamatokat. Ez jól magyarázza, hogy ugyanazon HbA1c mellett miért alakul ki egyes betegeknél súlyos neuropathia, míg másoknál nem.

A frontotemporális demenciában fejlesztett terápiás stratégiák -sortilin (SORT1) gátlása, latozinemab, rekombináns progranulin pótlása, GRN génterápia, mRNS-alapú fehérjepótlás-elméletileg átültethetők diabeteses neuropathiában, ugyanakkor fontos különbség, hogy frontotemporalis demenciában a kezelés célja elsősorban a központi idegrendszer, míg diabeteses neuropathiában a perifériás idegek. Emiatt nem biztos, hogy ugyanaz a dózis, adagolási mód vagy molekula lenne optimális.

A progranulin csak egy a számos releváns útvonal közül. A genetikai vizsgálatok több más mechanizmust is azonosítottak, amelyek a jövőben célzott kezelések alapjai lehetnek. Mindazonáltal ezek a genetikai variánsok magasabb szintű szabályozó rendszerek részei lehetnek, amelyek közvetetten befolyásolják a neuropathia kialakulását befolyásoló patofiziológiai folyamatokat.

Összességében a diabeteses neuropathia kutatásának egyik legígéretesebb jövője egy precíziós, mechanizmus vezérelt terápiás modell, amelyben a genetikai háttér, a biomarkerek és a korai idegkárosodás objektív jelei együtt határozzák meg, hogy ki melyik célzott kezelésből profitálhat a legnagyobb valószínűséggel. Ez hasonló szemléletet követne, mint amely ma már több daganatos vagy ritka genetikai betegség kezelésében sikeresen megvalósult.

Végezetül hálásan köszönöm Harangi Mariann Professzor Nő alapos bírálói munkáját, gondolatébresztő kérdéseit és tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Köszönettel,

dr. Putz Zsuzsanna

Budapest, 2026.08.10.