

Válasz
Prof. dr. Klivényi Péter
MTA doktori értekezés bírálata

Köszönöm Professzor Úr részletes és minden részletre kiterjedő bírálatát. A bírálatban megfogalmazott kritikákat minden tekintetben elfogadom. Válaszaimat az alábbiakban tüntetem fel.

A genetikai vizsgálatok eredményeinél a jelölt következetesen kijelentő módot használ. Ez különösen problémás, hiszen a rendkívül alacsony mintaszám (24 beteg) még csak feltételezésekre sem adhat okot. A citált korábbi genetikai vizsgálatok is több száz populációt elemeztek, és még ha az intronikus SNP-kről jelentős hatást várnánk, akkor is legalább 250-500-as mintaszámban kellene gondolkodni. De ebben az esetben szerintem csak kis hatású variánsokról beszélhetünk. Ilyen gyakori betegségben ilyen alacsony elemszám nehezen igazolható. Ráadásul nem találtam a WES lefedettségéről adatokat és továbbá a talált eltéréseket sem validálták Sanger szekvenálással. Ezen felül ezeket az eltéréseket független munkacsoportok sem erősítették meg! Megjegyzem, hogy alapvetően a WES nem alkalmas intronikus variánsok azonosítására. Bizonyos esetekben az exon közeli variánsok azonosíthatók, de távolabbiak nem! Ráadásul szakmailag az első közlések esetében elvárható lenne az észlelt eltérések funkcionális vizsgálattal történő megerősítése (pl. expressziós vizsgálatok). Tudtommal ezek sem történtek meg!

Köszönjük a genetikai vizsgálatokkal kapcsolatos részletes észrevételeket. A genetikai eredmények értelmezésével kapcsolatos észrevételekkel egyetértünk abban, hogy tanulmányunk legfőbb korlátai közé tartozik a viszonylag alacsony betegszám (24 neuropathiás-, 24 neuropathia mentes 2-es típusú cukorbeteg). A klinikai vizsgálatok esetében állandó kritika tárgyát képezi a bírálók részéről az esetszám. A publikált vizsgálati eredmények szakmai bírálók által mégis elfogadottak. Ennek ellenére eredményeinket nem tekintjük végleges, populációs szintű genetikai asszociációs bizonyítéknak, hanem hipotézisgeneráló eredményekként értelmezzük, amelyek független és nagyobb betegpopulációban történő validációt igényelnek.

Fontos szempont, hogy a vizsgálatba bevonható, megfelelően homogén betegpopuláció kialakítása nehézségekbe ütközött. Kihívást jelentett olyan, több mint 10 éve, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek azonosítása, akik a diabetesen kívül egyéb

társbetegséggel nem rendelkeznek, és akiknél a szénhidrát-anyagcsere a betegség fennállása alatt mindvégig megfelelően kontrolált volt, miközben a neuropathia jelenléte vagy hiánya jelenti az egyetlen lényeges különbséget a vizsgálati csoportok között. Fontos továbbá megemlíteni, hogy a klinikai WES-vizsgálatok nemzetközi alkalmazása mintegy 8 évvel ezelőtt, vizsgálatainkkal közel egy időben kezdődött meg különböző betegségekben. A módszer összetettsége, a vizsgálatok során nyert jelentős mennyiségű genetikai információ – betegenként mintegy 50 millió bázispár vizsgálata –, valamint az adatok értékeléséhez szükséges biostatistikai módszerek akkori kezdetlegessége jelentős kihívást jelentett. Ennek ismeretében nemzetközi szinten még a vezető szakmai folyóiratokban is jellemzően 40–80 betegmintát magában foglaló vizsgálatok eredményei kerültek közlésre. Mindezt figyelembe véve vizsgálatunk mintaszáma a klinikai WES-vizsgálatok akkori nemzetközi gyakorlatának és metodikai lehetőségeinek tükrében értékelendő.

Egyetértek Professzor Úrral, a WES módszer általában nem alkalmas az intronok teljes vizsgálatára. A WES vizsgálatunk úgy volt megtervezve, hogy a primerek átfedtek az exonok szélein az intronok egy részével, így találhattuk meg az intronikus exon-közi variánsokat. Az intronikus variánsok képesek reguláló szerepet betölteni, még ha néha bonyolultabb módon is, mint az exonok variánsai. A szekvenálás lefedettsége 200-300-szoros között volt, ami csírasejtes vizsgálatoknál általában elegendő. Ezt az információt csak a közlemények tartalmazták, az értekezésben ezt külön nem emeltem ki, emiatt elnézést kérek. A legnagyobb szignifikanciájú variánsokat Sangerrel is validáltuk az azóta eltelt időben.

Teljes mértékben egyetértek Professzor Úrral, hogy a funkcionális vizsgálatok tovább erősíthetnék az eredményeinket. Humán vonatkozásban számos zavaró tényező jön szóba, ami bonyolulttá tesz egy ilyen vizsgálatot. Mindazonáltal, a progranulint kódoló génben talált variánsok esetében – amelyekről más szerzők kimutatták, hogy eltérő expressziót eredményeznek - a szérum progranulin koncentráció mérése éppen a napokban fejeződik be közel 100 betegen, ami lényegében egy funkcionális vizsgálatnak tekinthető. A funkcionális validációt illetően természetesen egy további lehetőségként felmerülhetne, hogy minden egyes variánsra külön transzgenikus állatmodellt fejlesszünk ki, és ezekben végezzük el a szükséges tesztek. Ugyanakkor ez már egy önmagában is jelentős, külön kutatási irányt képviselne, amelynek megvalósítása a jelenlegi tanulmányunk keretein túlmutatna. Ezt talán az is alátámasztja, hogy számos más betegségterületen is jelennek meg magas rangú, D1-es és Q1-es besorolású, lektorált folyóiratokban olyan közlemények, amelyek nem tartalmazzak funkcionális validációs vizsgálatokat.

A genetikai vizsgálaton átesett neuropathiás betegek átlagéletkora 10 évvel meghaladta a neuropathia mentes betegeket. Ismert tény, hogy az életkor előrehaladtával a mutációk (ill. az SNP-k) előfordulási rátája is emelkedik.

Ezt hogyan vették figyelembe?

Egyetértünk abban, hogy a két vizsgálati csoport közötti életkorbeli különbség potenciálisan zavaró tényező lehet a genetikai asszociációk értékelése során. Valóban, a két vizsgált csoport átlagéletkora eltért egymástól. Ugyanakkor a neuropathiás csoportban megfigyelt jelentős követési idő ($10,3 \pm 6,2$ év), valamint a neuropathia mentes csoportban tapasztalt még hosszabb követési idő ($13,2 \pm 7,5$ év) alapján úgy véljük, hogy az életkorbeli különbségből eredő torzítás valószínűsége mérsékelt. A kis elemszám miatt nem zárható ki teljes bizonyossággal, hogy az életkor és a genetikai variánsok közötti esetleges összefüggések, illetve egyéb, életkorral összefüggő tényezők befolyásolták a megfigyelt asszociációkat. Az életkor hatását ezért a genetikai asszociációs elemzés során figyelembe vettük: a logisztikus regressziós modellben az életkort kovariánsként szerepeltettük, az erre történő standardizáció nem változtatott az eredményeken.

Számos más genetikai elérést közöltek, mind diabetesben mind neuropathiában. Ezek közül nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatok is vannak. Hogyan magyarázható, hogy ezek az eltérések nem igazolódtak a vizsgált betegcsoportokban?

Köszönjük az észrevételt. Egyetértünk abban, hogy a cukorbetegség és a diabeteses neuropathia genetikai hátterét számos korábbi vizsgálatban elemezték, és nagy elemszámú, illetve multicentrikus vizsgálat is azonosított neuropathiával vagy a diabeteshez kapcsolódó szövődményekkel összefüggő genetikai variánsokat. A jelen vizsgálatban ezen korábban közölt genetikai eltérések közül több nem mutatott statisztikailag szignifikáns asszociációt a vizsgált beteg- és kontrollcsoportban. Ezt azonban nem értelmezzük a korábbi eredmények cáfolataként. A különbség több tényezőből adódhat. A korábbi vizsgálatok többszázas populációt elemeztek, azonban csak néhány SNP-re vonatkoztatva. Tanulmányunkban a teljes exomot, azaz az összes ismert gént elemeztük, a néhány éve kifejlesztett és nemzetközileg elfogadott matematikai módszerekkel. Az a tény, hogy a vizsgálatunkban a korábbi SNP-k nem jelentek meg, több okból is előfordulhat. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a WES-vizsgálatunkban a korábban az irodalomban leírt SNP-k és az általunk azonosított új variánsok közötti statisztikai szignifikancia tekintetében az utóbbiak mutattak erősebb összefüggést a

vizsgált fenotípussal. Az eredmények közötti eltérések lehetséges magyarázata az is, hogy a teljes exomszekvenálás során azonosított SNP-ket a korábbi tanulmányok nem vizsgálták.

Korábbi, nagy elemszámú vizsgálatban kimutatott variáns hiánya a jelen kohorszban nem feltétlenül jelenti azt, hogy az adott variáns és a neuropathia között nincs valódi kapcsolat, hanem azt is jelentheti, hogy a jelen minta nem rendelkezett elegendő statisztikai erővel annak kimutatására. Továbbá a korábbi vizsgálatok és a jelen betegpopuláció között klinikai és demográfiai különbségek is fennállhatnak. A genetikai asszociációk populációfüggők lehetnek, és az allélek gyakorisága, a genetikai háttér, a diabetes fennállásának időtartama, az anyagcserehelyzet, az életkor, valamint a neuropathia fenotípusának és súlyosságának megoszlása is befolyásolhatja az észlelhető asszociációkat. Ez különösen fontos lehet olyan variánsok esetében, amelyek hatása önmagában kicsi, illetve amelyek hatása más genetikai vagy környezeti tényezőktől is függ. Vizsgálatunk célja részben eltért a korábbi genetikai vizsgálatokétól. A jelen munkánkban a neuropathiás és neuropathia mentes betegcsoport genetikai különbségeit vizsgáltuk, miközben a korábbi tanulmányok egy része a diabetes kialakulásával, más része a neuropathia jelenlétével, progressziójával vagy egyéb szövődeményekkel hozott összefüggésbe bizonyos variánsokat. A különböző fenotípusok és végpontok vizsgálata ezért nem feltétlenül eredményez azonos genetikai asszociációkat. A jelen vizsgálatban alkalmazott szigorú többszörös tesztelési korrekció jelentősen megemeli a statisztikai szignifikancia küszöbét. Emiatt egy korábbi vizsgálatban nominálisan vagy az adott vizsgálat saját korrekciós módszere mellett szignifikáns variáns a jelen elemzésben nem feltétlenül éri el a genomikai szintű szignifikanciát.

Végül fontos figyelembe venni a WES és a korábbi vizsgálatokban alkalmazott genotipizálási vagy célzott genetikai módszerek közötti módszertani különbségeket is. A WES elsősorban a kódoló régiók vizsgálatára alkalmas, ezért nem feltétlenül biztosít azonos lefedettséget valamennyi korábban vizsgált genomiai régióban és variáns esetében.

Talán az sem elhanyagolható tényező, hogy az esetünkben talált variánsok nem csak egyszerűen eloszlási különbséget mutattak a neuropathiás és a neuropathia mentes csoportok között, hanem szignifikáns korrelációt is számos neuropathia vizsgálati eredménnyel.

Összességében tehát a korábban leírt genetikai asszociációk jelen kohorszban való reprodukciójának elmaradását nem tekintjük önmagában ellentmondásnak vagy a korábbi eredmények cáfolatának. A kis elemszám, a populáció és a fenotípus különbségei, az eltérő genetikai vizsgálati módszerek, valamint a többszörös tesztelés együttesen hozzájárulhatnak az eltérő eredményekhez. A korábban azonosított variánsok valódi szerepének megítéléséhez nagyobb, lehetőleg multicentrikus, független kohorszban végzett megerősítés lenne szükséges.

Ismert, hogy genetikai fogékonyság mellett a DMT2 kialakulásában életmódbeli és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak. Ezeket a faktorokat a jelölt hogyan vette figyelembe a vizsgálataiban?

Egyetértünk abban, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása és annak idült szövődményei multifaktoriális eredetűek, amelyekben a genetikai fogékonyság mellett életmódbeli és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak. Ennek megfelelően a genetikai eredmények értelmezésekor fontos figyelembe venni, hogy a neuropathia kialakulása nem kizárólag genetikai tényezők következménye. Ugyanakkor a jelen vizsgálatban az életmódbeli és környezeti tényezők teljes körű, multivariábilis kontrollja nem történt meg. Az olyan tényezők, mint a BMI, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a fizikai aktivitás, az étrend, a diabetes fennállásának időtartama és az anyagcsere-kontroll egyaránt befolyásolhatják a neuropathia kialakulását és súlyosságát. Emiatt a genetikai variánsok és a neuropathia között megfigyelt asszociációkat nem értelmezzük önálló, kizárólagos ok-okozati tényezőként. Az eredmények arra utalnak, hogy az általunk azonosított genetikai eltérések és a neuropathiás fenotípus között lehetséges kapcsolat állhat fenn. Ennek a kapcsolatnak a függetlenségét ugyanakkor nagyobb, részletesebb fenotípusos és életmódbeli adatokkal rendelkező kohorszokban szükséges megerősíteni.

Összességében a genetikai eredményeket nem értelmezzük a neuropathia kizárólagos okaként, hanem olyan potenciális genetikai asszociációkként, amelyek a metabolikus, életmódbeli és környezeti tényezőkkel együtt járulhatnak hozzá a neuropathiás fenotípus kialakulásához. A jövőbeni, nagyobb elemszámú vizsgálatokban ezen tényezők együttes, multivariábilis elemzése szükséges annak meghatározásához, hogy az azonosított genetikai variánsok a klinikai és életmódbeli tényezőktől függetlenül is reprodukálhatók-e.

A SHARE adatbázis adatai alapján Magyarországon a diabeteses betegek kb. 12%-a dohányzik. A jelölt vizsgálati populációjában (ha meg volt adva), akkor ez 20% volt. Mi lehet ennek a magyarázata?

A vizsgálati populációnkban megfigyelt, mintegy 20%-os dohányzási arány valóban magasabb, mint a SHARE adatbázis alapján a magyarországi diabeteses populációban közölt érték. A két adat közvetlen összehasonlítása azonban csak korlátozottan lehetséges. A SHARE egy nagy, populációs, nemzetközi adatbázis, míg jelen vizsgálatunk egy kis elemszámú, klinikai

betegpopulációból állt, amelyben 24 neuropathiás és 24 neuropathia mentes, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálati populáció nem tekinthető a magyarországi diabeteses betegek reprezentatív mintájának. A résztvevők klinikai vizsgálat keretében kerültek bevonásra –hasonló korú, betegség tartamú, komorbiditású neuropathiás, neuropathia mentes 2-es típusú cukorbeteg- ezért a populáció életkora, nemi összetétele, betegségének időtartama, társbetegségei és egyéb klinikai jellemzői eltérhetnek egy országos reprezentatív mintáétól. A dohányzási prevalenciát az életkor és más szociodemográfiai, illetve egészségi tényezők is befolyásolhatják.

Összességében tehát a vizsgálatunkban tapasztalt 20%-os dohányzási arányt elsősorban a kis, nem reprezentatív klinikai minta sajátosságaként értelmezzük, és nem tekintjük a magyarországi diabeteses populációra általánosítható prevalenciának.

A vizsgálati betegpopuláció (esetenként még a kontroll csoport is) a BMI alapján túlsúlyos/elhízott volt. Ismert tény, hogy maga a túlsúly is elindít adaptív/maladaptív (gyulladásos) folyamatokat, amelyek élettani/biokémiai és genetikai hatásai diverzek lehetnek. Ezzel kapcsolatban vannak-e adatok a vizsgált kísérleti felállásokban?

Egyetértünk abban, hogy a túlsúly és az elhízás nem pusztán metabolikus következmény, hanem több olyan élettani és gyulladásos folyamatot is befolyásolhat, amelyek a perifériás idegrendszer működésére és ezáltal a diabeteses neuropathia kialakulására is hatással lehetnek. A szakirodalom alapján az elhízás és a neuropathia között fennállhat kapcsolat, és diabeteses polyneuropathiában a magasabb BMI-t emelkedett gyulladásos markerekkel, többek között CRP- és süllyedésértékekkel is összefüggésbe hozták. A jelen tanulmányunkban a két csoport BMI-értékei hasonlóak voltak, azonban a BMI-t nem alkalmaztuk kovariánsként a genetikai asszociációs modellben. Ennek oka, hogy a vizsgálat elsődleges célja a neuropathiával összefüggő genetikai variánsok azonosítása volt.

Ugyanakkor, bár a túlsúly számos biológiai folyamatot befolyásolhat, a beteg csírasejtes genetikai állományát érdemben nem módosítja. Számos adat áll rendelkezésre, hogy bizonyos genetikai variánsok hajlamosíthatnak az elhízás kialakulására. Eddig mintegy 600 gén variánsait hozták összefüggésbe az elhízásra való hajlammal. A túlsúly önmagában nem befolyásolja érdemben az SNP-k jelenlétét, ugyanakkor epigenetikai változásokat – például DNS-metilációs, hisztonacetilációs vagy mikro-RNS-szintű eltéréseket – idézhet elő. Ezek akár részben magyarázhatják bizonyos társbetegségek, például a cukorbetegség körében megfigyelt

magasabb daganat incidencia hátterét is, ennek vizsgálata azonban nem képezte jelen vizsgálatunk tárgyát.

Felállást kísérő szisztolés vérnyomás értékelésénél figyelembe vették-e a betegek gyógyszeres kezelését, hiszen számos olyan (antihipertenzív) gyógyszer ismert, amelynek orthostasiszt indukáló hatása is van.

Köszönjük a bíráló észrevételét. Egyetértünk abban, hogy a felállást követő szisztolés vérnyomásváltozás értékelésekor az antihipertenzív gyógyszeres kezelés potenciális zavaró tényezőt jelenthet, mivel egyes vérnyomáscsökkentő készítmények befolyásolhatják az orthostaticus vérnyomásválaszt. A vizsgálat során a résztvevők gyógyszeres kezelését rögzítettük, azonban az egyes antihipertenzív gyógyszerek, illetve gyógyszercsoportok hatását a jelen elemzésben külön nem vizsgáltuk. Ezért nem állíthatjuk, hogy a megfigyelt orthostaticus szisztolés vérnyomásváltozások teljes mértékben függetlenek voltak a gyógyszeres kezeléstől. Ugyanakkor a vizsgálati protokoll kialakítása során törekedtünk a kardiovaszkuláris autonóm funkcióvizsgálatok eredményeit potenciálisan befolyásoló gyógyszeres és egyéb tényezők kontrollálására. A vizsgálatból kizártuk azokat a gyógyszereket, illetve gyógyszeres kezeléseket, amelyek a kardiovaszkuláris funkciótesztek eredményeit érdemben befolyásolhatták. Azon betegek esetében, akik a szívfrekvencia-változáson alapuló paraszimpatikus autonóm reflextesztek eredményét befolyásoló gyógyszereket – elsősorban béta-blokkolót vagy nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlót – szedtek, a vizsgálatokat megelőző 24 órára a gyógyszerek kihagyását kértük. A vizsgálatot megelőző 12 órában a résztvevőket arra kértük, hogy tartózkodjanak az erőteljes fizikai aktivitástól, a dohányzástól, valamint a koffein- és alkoholfogyasztástól. Az akut interkurrens betegség vagy anyagcsere-kisiklás miatt hospitalizált betegek kizárásra kerültek, továbbá kizártuk azokat a társbetegségeket is, amelyek az autonóm vagy a szenzoros funkciót befolyásolhatták. Mindezek alapján a vizsgálati protokoll kialakítása során törekedtünk az orthostaticus vérnyomásválaszt potenciálisan befolyásoló legfontosabb tényezők kontrollálására.

A kapott élettani eltérések igen nagy szórást mutattak. Ez az alacsony elemszámon kívül származhat a megváltozott alternatív v glükózmétabolizmus (polyol, ill. hexosamin) útvonalainak eltérő aktivitásából is. Végeztek-e vizsgálatokat ezen útvonalak aktiválódásával kapcsolatban a vizsgált populációban?

Egyetértünk abban, hogy a vizsgált élettani paraméterekben észlelt jelentős egyéni variabilitás háttérében az alacsony elemszám mellett a glükózanyagcsere alternatív útvonalainak – így a polyol- és hexosaminútnak – eltérő aktivitása is szerepet játszhat.

A 75 csökkent glükóztoleranciájú és 45, életkorban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt magában foglaló keresztmetszeti tanulmányunkban azonban ezen metabolikus útvonalak aktivitását közvetlenül nem vizsgáltuk. Ezért a Professzor Úr által felvetett mechanizmus lehetséges szerepét jelen vizsgálatunk alapján sem igazolni, sem cáfolni nem tudjuk.

A vizsgálati populáció kiválasztása ugyanakkor standardizált, a WHO 1999-es diagnosztikai kritériumain alapult. Az IGT diagnózist a WHO 1999-es ajánlásának megfelelő glikémiás értékek alapján állítottuk fel, azaz az éhomi plazmaglükóz $<7,0$ mmol/l, valamint az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) 2 órás plazmaglükózértéke $\geq 7,8$ és $<11,0$ mmol/l volt. A vizsgált populációban izolált emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) nem fordult elő.

A két vizsgálati csoport között a glükózanyagcsere szempontjából jól definiálható különbség állt fenn. Ugyanakkor a hagyományos glikémiás paraméterek önmagukban nem teszik lehetővé sem a poliol-, sem a hexózamin-útvonal aktivitásának közvetlen jellemzését. A bírálói észrevétellel egyetértve fontos vizsgálati korlátnak tekintjük, hogy tanulmányunk nem terjedt ki az alternatív glükózmétabolikus útvonalak közvetlen vizsgálatára. Ezen útvonalak potenciális szerepének pontosabb megítéléséhez a jövőbeni vizsgálatokban a poliol- és hexózamin-útvonalhoz kapcsolódó metabolitok, valamint releváns molekuláris markerek meghatározása indokolt lehet. Ezek alkalmazása lehetőséget teremthetne annak vizsgálatára, hogy az alternatív glükózmétabolikus útvonalak egyéni aktivitásának különbsége milyen mértékben járul hozzá a megfigyelt fiziológiai eltérésekhez.

Összességében tehát vizsgálatunkban a csökkent glükóztoleranciát a standard glikémiás paraméterek alapján azonosítottuk és karakterizáltuk, azonban az alternatív glükózmétabolikus útvonalak aktivitását közvetlenül nem mértük. Következésképpen ezen útvonalaknak a vizsgált fiziológiai eltérésekben betöltött szerepe jelen vizsgálat alapján nem ítéltető meg.

A vizsgalati populációban az LDL értékek magasak. Mivel a diabetes az egyik legjelentősebb rizikófaktor vascularis eseményekre, így feltételezem, hogy a betegek közül fordult elő cardio- vagy cerebrovascularis esemény. Ez befolyásolhatja-e a mért paramétereket, ill. ezek a betegek LDL célértékre voltak-e kezelve?

Köszönjük a fontos észrevételt. Egyetértünk abban, hogy a 2-es típusú cukorbetegség, illetve a csökkent glukóztoleranciához társuló metabolikus eltérések mellett a dyslipidaemia és a korábbi cardiovascularis vagy cerebrovascularis események egyaránt befolyásolhatják a vizsgált paramétereket, ezért ezek potenciális zavaró tényezőként fontosak lehetnek az eredmények értékelése során. Valamennyi vizsgált beteg és kontroll személy sinusritmusban volt, a nyugalmi EKG minden esetben normális volt. A kórelőzmény, a részletes – a neurológiai statust is magába foglaló - fizikális vizsgálat, nyugalmi EKG és mellkas rtg alapján tüdőbetegség, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, vitium és egyéb, az autonóm tesztek eredményét potenciálisan befolyásoló eltérés minden esetben kizárható volt. Mindezek alapján a vizsgálat időpontjában fennálló manifeszt kardiovaszkuláris betegség jelenléte nem volt valószínűsíthető, ennek megfelelően a korábbi klinikailag manifeszt cardiovascularis vagy cerebrovascularis eseményből származó esetleges hatással a vizsgált paraméterek értékelése során nem számoltunk. Ugyanakkor tekintettel arra, hogy a szénhidrát anyagcserezavarok és a dyslipidaemia önmagukban is hosszú távú vascularis kockázatot jelentenek, és a subklinikus vascularis eltérések jelenléte a vizsgálatunk alapján teljes bizonyossággal nem zárható ki. Jelen tanulmányunk elsősorban a csökkent glukóztoleranciához társuló kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros funkciókhoz kapcsolódó eltérések vizsgálatára irányult, vascularis események hatásának részletes elemzése nem képezte a vizsgálatunk célját. A bíráló által felvetett kérdés másik aspektusát, az LDL-csökkentő kezelés és az egyéni LDL-célértékek teljesülését illetően az LDL-értékek a vizsgalati populációban emelkedettnek tekinthetők, azonban a két csoport között nem volt statisztikailag értékelhető különbség. Ez alapján az LDL-koleszterin szintje nem tekinthető olyan egyértelmű tényezőnek, amely a csökkent glukóztoleranciájú és a kontrolcsoport között megfigyelt különbségeket önmagában magyarázná. A vizsgalati populációban a betegek nem részesültek lipidcsökkentő kezelésben, így a vizsgálat során mért LDL-koleszterin értékeket lipidcsökkentő terápia nem befolyásolta. Az emelkedett LDL-értékek ezért a vizsgálat időpontjában fennálló, kezeletlen lipidanyagcsere-állapotot tükrözték. Ennek ellenére az LDL-értékek és a metabolikus állapot lehetséges hozzájárulását a vizsgált kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros paraméterekhez nem tekintjük elhanyagolhatónak.

A cardialis autonóm neuropathia kifejezett és független prediktora a mortalitásnak. A jelölt munkájában ezzel kapcsolatban nincs adat. Kérdezem, hogy a vizsgálati populációkban a mortalitás hogyan alakul és ez mutatott-e különbséget a különböző alcsoportokban?

A cardiovascularis autonóm neuropathia prognosztikai jelentősége jól dokumentált. Korábbi nagyobb, illetve hosszú távú követéses vizsgálatok és metaanalízisek alapján a cardiovascularis autonóm neuropathia jelenléte a szénhidrát anyagcserezavarban szenvedő betegek körében magasabb cardiovascularis morbiditási- és ösztmortalitási kockázattal társul. A jelen tanulmányunk elsődleges célja azonban nem a cardiovascularis autonóm neuropathia prognosztikai jelentőségének, hanem a csökkent glukóztoleranciához társuló cardiovascularis és szenzoros neuropathia prevalenciájának és jellemzőinek vizsgálata volt. A vizsgálat keresztmetszeti jellege miatt a résztvevők hosszú távú mortalitási kimenetelének prospektív követését nem terveztük, és ilyen irányú követéses adatokat nem gyűjtöttünk. Ennek megfelelően a jelen vizsgálati populációban a cardiovascularis autonóm neuropathiás és a cardiovascularis autonóm neuropathia mentes alcsoportok mortalitási kimenetele nem került összehasonlításra. Egyetértünk abban, hogy a cardiovascularis autonóm neuropathia (CAN) prognosztikai jelentőségének megítélése szempontjából a hosszú távú utánkövetés különösen értékes lett volna, mivel lehetőséget teremtett volna annak vizsgálatára, hogy a vizsgálat során azonosított cardiovascularis autonóm eltérések összefüggnek-e a későbbi cardiovascularis eseményekkel és a mortalitással.

Mindent összevetve egyetérték Professzor Úrnak a genetikai vizsgálatokat érintő kritikai megjegyzéseivel és a jövőre nézve is köszönöm azokat. Ugyanakkor azt is gondolom, hogy a munkánk beleilleszkedett az adott időszak nemzetközi trendjébe és a teljes génállományt magába foglaló eredményeink, ha nyilván nem is teljes bizonyossággal, de a felvetés szintjén hozzájárultak a szakterület fejlődésének előmozdításához.

Végezetül hálásan köszönöm, hogy Klivényi Péter Professzor Úr elvállalta a doktori értekezésem bírálatát, valamint alapos bírálói munkáját, gondolatébresztő kérdéseit és tisztelettel kérem válaszaím elfogadását.

Köszönettel,

dr. Putz Zsuzsanna

Budapest, 2026.09.22.