

Válasz
Prof. dr. Várkonyi Tamás
MTA doktori értekezés bírálatára

Köszönöm dr. Várkonyi Tamás egyetemi tanár elismerő opponensi véleményét és minden részletre kiterjedő bírálatát, gondolatébresztő kérdéseit, valamint azt, hogy nyilvános vitára bocsájtásra alkalmasnak találta a dolgozatot. A feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

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?

A 2-es típusú cukorbetegség kórfejlődése évekre elnyúlik, tünetmentesen a háttérben zajlik. Az éhomi vércukorszint emelkedését évekkkel megelőzi az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinsulinaemia, valamint a csökkent glukóztoleranciára jellemző postprandiális hyperglycaemia. Éppen ezért az elmúlt években nemcsak a 2-es típusú cukorbetegség, hanem a szénhidrát anyagcserezavar enyhébb formáinak népegészségügyi jelentősége is egyre inkább előtérbe került. A mindennapi gyakorlatban az rögzült, hogy diabetes specifikus szövődmények csak diabetesben alakulhatnak ki. Ugyanakkor nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a vércukor értéke és az idült szövődmények gyakorisága közötti összefüggés folyamatos –még akkor is, ha az összefüggés nem lineáris. Ez a körülmény azonban sugallja, hogy diabetes specifikus szövődményekre nemcsak cukorbetegségben, hanem annak kórmegelőző állapotaiban is számolhatunk. Éppen ezért sokat tanulmányozott kérdés a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm neuropathia tekintetében is. Valóban meglepőnek tűnhet, hogy csökkent glukóztoleranciában minden kardiovaszkuláris autonóm reflexeszt eredménye szignifikánsan rosszabb lehet, mint az egészséges kontrollokban. Ugyanakkor ennek több, egymással összefüggő magyarázata van. Az autonóm 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 -az autonóm reflexesztek elsősorban funkcionális vizsgálatok- évekkkel megelőzi a strukturális károsodást. A funkcionális eltérés részben reverzibilis is lehet életmódváltással-, illetve a metabolikus állapot javulásával. Összefoglalva a csökkent glukóztoleranciában megfigyelhető korai autonóm működészavar annak tulajdonítható, hogy az autonóm idegrostok különösen érzékenyek az inzulinrezisztenciával, postprandiális hyperglycaemiával, oxidatív stresszel és mikrokeringési eltérésekkel járó metabolikus környezetre. Ezek a tényezők már a manifest diabetes kialakulása előtt funkcionális károsodást idézhetnek elő, amelyet az autonóm reflexesztek képesek kimutatni, még jelentős strukturális idegkárosodás előtt.

Mivel prediabeteses beteganyagról van szó, felmerül, hogy ha metformint szedtek egyes betegek, az befolyásolhatta-e a neuropathia kialakulását?

A prediabetes és a 2-es típusú cukorbetegség kezelésének egyik bázisterápiája a metformin, melynek tartós szedése -nem teljesen feltárt mechanizmusok révén- B12 vitaminhiányhoz vezethet. Jól ismert, hogy a B12 vitaminhiány gyakori oka a neuropathiának. Ezért is érdemes a metformin tartós szedése esetén időnként a B12 vitamin szint meghatározására, különösen ha macrocytaer anaemiát, illetve neuropathiás tünetet észlelünk. Tanulmányunkban tekintettel arra, hogy a bázisterápia része, így a betegek egy jelentős része szedett metformin tartalmú gyógyszert. Felmerülhet, hogy a metformin-kezelés révén elért kedvezőbb anyagcserehelyzet befolyásolhatta a neuropathia kialakulásának kockázatát. Tanulmányunkban azonban a neuropathiás és a neuropathia mentes egyének között az anyagcsere-paraméterek tekintetében nem találtunk lényeges különbséget. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy a két csoport közötti eltéréseket nem elsősorban az anyagcsere-kontroll különbsége magyarázta. Mindemelett a beteg beválasztás során minden olyan beteget kizártunk a tanulmányunkból, aki akut interkurrens betegség (lázás állapot, fertőzés stb.) vagy anyagcsere-kisiklás (diabeteses ketoacidózis, diabeteses hyperosmoláris állapot) miatt került hospitalizációra. További kizárási kritériumok voltak az autonóm vagy a szenzoros funkciót befolyásoló egyéb betegség, mint a B12-, és D vitaminhiány, pajzsmirigy-, vagy májbetegség, krónikus veseelégtelenség, autoimmun kórkép vagy hematológiai rendellenesség, carpalis alagút szindróma, Parkinson-szindróma, spondylosis vagy discopathia fennállása.

A szenzoros és a genetikai vizsgálati csoportok vizsgálata során a neuropathián kívül az életkor tekintetében is különbség volt, befolyásolhatta-e ez az eredményeket?

A két betegcsoport átlagéletkora között enyhe eltérés mutatkozott, ennek ellenére jelentős megfigyelési időszak ($10,3 \pm 6,2$ év) volt a neuropathiás csoportban, és még hosszabb ($13,2 \pm 7,5$ év) a nem neuropathiás csoportban, amely valószínűtlenné teszi, hogy ez a korkülönbség torzításként szerepelne.

Van-e különbség a klinikai képen IGT-hez társuló vagy a diabeteses neuropathia között?

A csökkent glukóztoleranciához társuló és a diabeteses neuropathia között a klinikai képen nincs éles határ, valójában inkább egy folyamat két különböző szakaszáról beszélhetünk. Jól ismert, hogy neuropathia már a prediabetesben elkezdődhet, illetve jelen lehet –melyet adataink is alátámasztanak-, és ha a glukózanyagcsere tovább romlik, a kép fokozatosan hasonlóná válik a klasszikus diabeteses neuropathiához.

A csökkent glukóztoleranciához (IGT) társuló neuropathia és a diabeteses neuropathia között a fő különbségeket az alábbi táblázatban foglaltam össze:

Jellemző	IGT-hez társuló neuropathia	Diabeteses neuropathia
Érintett idegrostok	Gyakran a vékony idegrostok érintettek először	Vékony és vastag idegrostok egyaránt károsodhatnak
Fájdalom	Gyakran domináló tünet (égő-, tűszúrásszerű érzés, fokozott fájdalom érzékenység)	Fájdalom jelen lehet, de előrehaladott esetben zsibbadás és érzéskiesés kerül előtérbe
Érzészavar	Égő érzés, szúró fájdalom, hőérzés zavara	Emellett vibrációérzés-, helyzetérzés- és tapintásérzet csökkenés is gyakori
Reflexek	Többnyire megtartottak a kezdeti stádiumban	Gyakran csökkentek vagy hiányoznak, főként az Achilles-reflex
Egyensúly	Általában kevésbé károsodik	Előrehaladott esetben jelentősen romolhat

Mi lehet a magyarázata annak, hogy a terheléses 120 perces vércukor a szenzoros neuropathia független prediktorának bizonyult, de a HbA1c nem?

A 120 perces vércukor érzékenyebben jelzi a korai glukózanyagcsere-zavart. Jól ismert, hogy az éhomi vércukor emelkedését évekkel megelőzi az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinsulinaemia, valamint a postprandiális hyperglycaemia. Előfordulhat, hogy a HbA1c még optimális vagy csak enyhén emelkedett, miközben a 120 perces vércukorérték már kóros, és az idegkárosodás folyamata megindult. A 120 perces terheléses vércukor (75 g OGTT) az étkezés utáni glukózterhelésre adott választ tükrözi, míg a HbA1c az előző körülbelül 2–3 hónap átlagos vércukorszintjét jelzi. A szenzoros neuropathia kialakulásában azonban nemcsak a tartósan emelkedett átlagos glukózsztint, hanem a posztprandiális hyperglycaemia és a glikémiás ingadozások is fontos szerepet játszhatnak.

A KORA F4 populációs vizsgálat összefüggést igazolt a 120' vércukorérték és a disztális szenzomotoros polyneuropathia jelenléte között mind prediabetesben, mind diabetesben, míg a HbA1c értékkel nem igazolódott hasonló összefüggés. Eredményeink részben megerősítik ezt a megfigyelést, illetve új adatként igazoltuk izolált csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében. A HbA1c az átlagos glikémiás állapotot jelzi, ezért kevésbé alkalmas a glikémiás csúcsok és variabilitás megragadására, amelyek önálló patogenetikai tényezők lehetnek. Ez az értelmezés összhangban van a jelenlegi szakirodalommal,

amely szerint a korai neuropathiás eltérések gyakran szorosabban kapcsolódnak a posztprandiális hyperglycaemiához, mint a HbA1c-hez.

Van-e már experimentális génterápiás állatkísérletes eredmény a kockázatot fokozó variánsokkal kapcsolatban?

Tanulmányunkban talált genetikai variánsok (SNP-k) távol esnek az intron-exom határoktól. Az in silico predikciós módszerek alapján ezen SNP-k közvetlenül várhatóan nem befolyásolják az érintett gének átíródását. Jelenlegi feltételezésünk szerint hatásukat egyéb, közvetett mechanizmusokon keresztül fejthetik ki, ezáltal befolyásolva az érintett gének funkcióját. Az általunk azonosított genetikai variánsokat munkacsoportunk elsőként írta le. Az irodalmi adatok alapján ezen variánsokat korábban sem humán mintákban, sem állatmodellekben, sem in vitro körülmények között nem vizsgálták.

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?

Az elhízás, különösen a centrális elhízás, szerepet játszhat a csökkent glukóztoleranciához társuló kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció kialakulásában. Eredményeink azt sugallják, hogy csökkent glukóztolerancia fennállása esetén a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásában vélhetően meghatározó a glukóz intolerancia, valamint az elhízás és a hypertonia jelentősége. Korábbi tanulmányban az intraepidermális idegrostok lineáris sűrűsége (IENFD) szoros korrelációt mutatott az éhomi és az OGTT során mért 120' vércukorértékekkel csökkent glukóztoleranciában. Egy év elteltével intenzív életmód-kezelés hatására az éhomi és a 120' vércukorértékek szignifikáns csökkenést, az IENFD pedig szignifikáns javulást mutattak.

A testsúly csökkentése életmódbeli változtatásokkal kedvezően befolyásolhatja az autonóm idegrendszeri működést, és ezáltal hozzájárulhat a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia kialakulásának megelőzéséhez vagy progressziójának mérsékléséhez. Az inkretinalapú terápiák – elsősorban a GLP-1-receptor-agonisták – a testsúly és a vérnyomás csökkentése révén potenciálisan kedvező kardiometabolikus hatásúak lehetnek. Kézenfekvő lenne tehát, hogy az általunk vizsgált csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél az életmódkezelés bevezetése, mely elsősorban az anyagcserehelyzet normalizálására épül, az idegi funkciók javulását eredményezheti.

A megfigyelései alapján javasolja-e a jelölt IGT-s betegek neuropathia szűrését, illetve széles körű ABPM vizsgálatát, akár panaszmentes állapotban is?

Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás fennállását igazoltuk, amely elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti, kialakulásában meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége. A szenzoros károsodás megítélésére használt kvantitatív tesztek közül a

Neurometer segítségével meghatározott áramérzet küszöbérték meghatározás, valamint a Medoc rendszerrel végzett melegérzet meghatározás tűnik alkalmasnak a vékony rostok károsodásának a korai kimutatására.

Adataink alapján IGT-s egyénekben a kardiovaszkuláris autonóm és a szenzoros tesztek már olyan egyének körében is kórosak lehetnek, akiknél a neuropathia klinikai tünetei nem mutathatók ki.

A neuropathia diagnosztikájában rendelkezésre álló számos vizsgálómódszert alkalmazó, nagy betegszámot felölelő összehasonlító tanulmányok véleménye alapján ambuláns diagnosztika keretében a neuropathia szűrésére a 128 Hz-es Rydel-Seiffer féle kalibrált hangvilla használata a legalkalmasabb. A napi klinikai gyakorlatban gondot jelent, hogy a jellegzetes klinikai tünetek ellenére a hagyományosan elérhető diagnosztikai módszerek (hangvilla, monofilamentum, elektrofiziológia) negatív eredménye alapján a vékonyrost-neuropathia –mely mai ismereteink alapján cukorbetegségben és csökkent glukóztoleranciában a neuropathia legkorábban jelentkező formája – nem kerül felismerésre. E megfontolás alapján mind cukorbetegben, mind pedig csökkent glukóztoleranciájú egyénekben típusos neuropathiás panaszok és a hagyományos vizsgálómódszerek negatív eredménye esetén lehet hasznos a Neurometerrel történő vizsgálat. Az 5 Hz-es frekvencián kapott eredmények a vékonyrostok állapotáról nyújtanak felvilágosítást. Fontos azonban megemlíteni, hogy a vékonyrost-neuropathia diagnózisának a cukorbeteg megváltozó többsége esetében a mindennapi gyakorlatban ma is alapvetően a klinikai képen kell alapulnia.

Ugyanakkor a mindennapi orvosi gyakorlatban fontos lehet, hogy idiopathiás disztális szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes jelentkezése esetén gondoljunk IGT fennállására is.

Adataink alapján csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás során az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben. Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén csökkent glukóztoleranciájú egyének esetében indokolt az ABPM vizsgálat elvégzése a fel nem ismert hypertóniás betegek kiszűrése céljából, illetve fordítva, hypertóniás IGT-s egyének esetében indokoltnak tűnik az autonóm funkció vizsgálata.

Ha egy diabeteses betegnél igazolódik egy genetikai variáns, amely fokozhatja a neuropathia kockázatát, akkor mi legyen a további teendő akár diagnosztikus, akár terápia szempontból?

Elsőként a tanulmányunkban talált eredmények nagyobb esetszámon történő validálása szükséges. Amennyiben a validáció során eredményeink megerősítést nyernek, akkor felmerül a diabeteses betegpopuláció szűrése ezen genetikai variánsokra. Ennek széles körű klinikai alkalmazását jelenleg elsősorban a vizsgálat költségigénye és a szükséges technikai infrastruktúra korlátozhatja. A genetikai vizsgálathoz szükséges mintavétel önmagában nem jelentene jelentős akadályt, a vizsgálat elvégzéséhez egy EDTA-s cső vér levétele szükséges, amely a rutin laboratóriumi vérvétellel egyidejűleg is kivitelezhető. A vizsgálat elvégzéséhez azonban jelenleg olyan speciális laboratóriumi és műszeres

háttér szükséges, amely elsősorban a centrumkórházakban áll rendelkezésre, így az infrastruktúra hozzáférhetősége a széles körű alkalmazás egyik potenciális limitáló tényezője. További korlátozó tényezőt jelent, hogy a vizsgált genetikai variánsok kimutatására alkalmazott módszer jelenleg jelentős költséggel jár, ezért rutinszerű szűrővizsgálati alkalmazása egyelőre nem tekinthető költséghatékonynak. Ugyanakkor, az értekezésem beadása óta eltelt időben eddig már összesen 13 genetikai variánst azonosítottunk, amelyek magas szintű szignifikanciát mutatnak a neuropathia kockázatával. Egy AI algoritmus segítségével sikerült a genetikai variánsok számát három olyanra redukálni, amelyek alkalmazása elegendő szenzitivitást és specifitást ad egy diagnosztikus teszthez. Továbbá sikerült azonosítani a 13 genetikai variáns közül egyet, amely a legerősebb és legstabilabb prediktor tényezőnek bizonyult a diabeteses neuropathia kialakulása szempontjából. Mindez azt jelenti, hogy ez már lényegesen csökkentené a költséget és ezáltal szűrővizsgálatra is alkalmassá válhat.

Széleskörű szűrés esetén fokozó allél fennállásakor, érdemes lenne a betegek neuropathia centrumba történő irányítása és követése (elsősorban érzékenyebb vizsgáló módszerek hozzáférhetősége miatt, amely a neuropathia fennállásának korai kimutatását segítené). A diabeteses neuropathia korai felismerésével és kezelésével –diabeteses láb miatti hospitalizáció csökkentésével költséghatékonyabb lenne, ha időben kiemelnénk az olyan betegeket, akik jelentős rizikója van a neuropathia kialakulására. Nyilván mindemelett a szoros anyagcsere kontroll is elengedhetetlen.

Végezetül hálásan köszönöm, hogy Várkonyi Tamás Professzor Úr elvállalta a doktori értekezésem bírálatát és tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Köszönettel,

dr. Putz Zsuzsanna

Budapest, 2026.08.10.