



Prof. Dr. Klivényi Péter
tanszékvezető egyetemi tanár

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Dr. Putz Zsuzsanna

A glukózintolerancia és a genetikai tényezők szerepe a diabeteses kardiovaszkuláris autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásában

című MTA doktori értekezéséről

A jelölt a disszertációban a cukorbetegség szövődményei közül az autonóm és szenzoros neuropathia kialakulásával foglalkozik, annak is csak bizonyos aspektusaival. Ezzel kapcsolatos tudományos munkája egy nagy hagyományokkal bíró, ezen a területen úttörő és Kempler Professor Úr által létrehozott munkacsoporthoz köthető. Maga az értekezés összesen 148 oldal terjedelmű (ebből csak közel 100 oldal a tudományos munka), igényesen szerkesztett, magyar nyelvű disszertáció, amely mindösszesen 6 (!) ábrát és 25 táblázatot tartalmaz. A munkát egy rendkívül részletes, 313 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék zárja.

A disszertáció szerkezete világos, a szokásos felosztást követi. Ebből következik, hogy bevezetést, a célkitűzések és módszerek ismertetése követi, majd az eredmények és a megbeszélés is a célkitűzéseknek megfelelően kerül diszkusszálásra. Az értekezést az új eredmények összefoglalása, valamint az irodalomjegyzék követi. A formai szokásoknak megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve a rövidítések jegyzéke, valamint a disszertáció végén található a tézisek alapjául szolgáló publikációk jegyzéke is. Maga a disszertáció szerkezete kissé aránytalannak tűnik, hiszen az eredmények értékelése fejezet csak alig egy harmada az igen részletes, sokszor tankönyvi adatokat tartalmazó bevezetésnek.

Az irodalomjegyzéket áttekintve feltűnik, hogy a citált irodalom relatíve régi, az összes citációnak csak kevesebb, mint 10%-a származik az utóbbi 6 évből, sőt 65%-a 2010 előtti. Az abból a szempontból is releváns, hogy ez a kérdéskör (és annak is genetikai aspektusai) napjainkban is élénk szakmai vita tárgyát képezi. **Így megítélésem szerint a jelölt eredményei**

nincsennek megfelelően szakirodalmi kontextusba helyezve. Ez különösen a megbeszélés fejezetben kritikus kérdés!

Az ábrák és a táblázatok segíthetnék a bírálót a tájékozódásban, azonban ezt az ábrák száma ezt nem teszi lehetővé. Itt kellene megemlíteni azt is, hogy az eredményeket bemutató kevés ábrán is elmaradtak a szórások feltüntetése, de bizonyos esetekben még a tengelyek megjelölése is (pl. 5. ábra). A Manhattan plot ábrája is zsugorított, amely az olvasást nehezíti.

A doktori mű alapját 16 angol és magyar nyelvű közlemény képezi, amelyek közül 3 szolgált a PhD fokozat megszerzéséhez. A témához közvetlenül kapcsolódó dolgozatok közül a jelölt 6-ban első, kettőben pedig utolsó szerző. A további a témához közvetlenül nem kapcsolódó munkáiról a jelölt nem bocsátott információt a bíráló rendelkezésére.

Az értekezés végén a jelölt 17 új tudományos eredményt sorol fel, amelyekhez klinikai relevanciát is fűz, bár néha ezeknek nem elég óvatos megfogalmazásúak.

A felsoroltak közül az alábbiakat tartom a legjelentősebbeknek:

1. A hagyományos kardiovaszkuláris reflextesztek és a szívfrekvencia variabilitás értékelése csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél egyaránt alkalmasak lehetnek a kardiovaszkuláris autonóm funkciózavar kimutatására.

2. Csökkent glukóztoleranciájú egyéneknél jelentős fokú szenzoros károsodás is kimutatható, amely elsősorban a vékony, myelinizálatlan rostokat érinti, kialakulásában meghatározó a glukóz intolerancia jelentősége.

3. A mindennapi orvosi gyakorlatban fontos lehet, hogy disztális szimmetrikus neuropathiás tünetegyüttes jelentkezése esetén gondoljunk IGT fennállására.

4. Csökkent glukóztoleranciájú betegekben kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállása esetén az újonnan felismert magasvérnyomás előfordulása kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint az autonóm neuropathia mentes betegekben.

5. A vérnyomás cirkadián ritmusának beszűkülése már IGT-ben szenvedő betegekben is kimutatható és ebben paraszimpatikus károsodás és a következményes relatív szimpatikus idegrendszeri túlsúly játszhat szerepet.

6. A szenzoros neuropathia kialakulásának független prediktorai a nem diabeteses populációban az életkor, a 120' vércukorérték, a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia jelenléte és a testmagasság.

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, megjegyzéseim és kérdéseim:

1. 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 százas populációt elemeztek, és még ha az intronikus SNP-ktől 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!
2. A genetikai vizsgálaton átesett neuropathiás betegek átlagéletkora 10 évvel meghaladta a neuropathia mentes betegekéét. Ismert tény, hogy az életkor előrehaladtával a mutációk (ill. az SNP-k) előfordulási rátája is emelkedik.
Ezt hogyan vették figyelembe?
3. Számos más genetikai eltérés közöltek, mind diabetesben mind neuropathiában. Ezek közül nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatok is vannak. Hogyan magyarázható, hogy ezek az eltérések nem igazolódtak a vizsgált betegcsoportokban?
4. 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?
5. 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?
6. 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?

7. Felállást kísérő szisztolés vérnyomásváltozások értékelésénél figyelembe vették-e a betegek gyógyszeres kezelését, hiszen számos olyan (antihipertenzív) gyógyszer ismert, amelynek orthostasist indukáló hatása is van.
8. A kapott élettani eltérések igen nagy szórást mutattak. Ez az alacsony elemszámon kívül származhat a megváltozott alternatív glükózmétabolizmus (polyol, ill. hexosamin) útvonalainak eltérő aktivitásából is. Végeztek-e vizsgálatokat ezen útvonalak aktiválódásával kapcsolatban a vizsgált populációban?
9. A vizsgálati 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?
10. 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 kritikai észrevételeim ellenére a bíráló véleménye szerint a jelölt tudományos életműve új eredményeket tartalmaz, melyeket megfelelő szakmai körökben megméretett és elfogadtatott. A jelölt tudományos eredményei több esetben hozzájárulhatnak új kutatási irányok kialakulásához, alapjául szolgálhatnak további tudományos munkához és ezáltal hozzájárulhatnak a szakterület fejlődéséhez. Külön kiemelem és méltánylom a jelölt pályafutásának és munkásságának klinikai irányultságát.

A doktori munka tudományos eredményei megfelelő korrekciókat követően összességében kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit. Ezek alapján a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Szeged, 2026. szeptember 1.


Dr. Klivényi Péter
tanszékvezető egyetemi tanár
az MTA doktora