

**Antioxidáns terápiák: SGLT-2-gátlók és alfa-liponsav
a diabéteszes disztális szimmetrikus polineuropátia
kezelésében**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Klabuzai Ágnes



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ és Általános
Orvostudományi Kar
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai,
Diabetológiai Centrum

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos
Doktori program vezetője: Prof. Dr. Wittmann István
Témavezető: Prof. Dr. Wittmann István, Dr. Kun Szilárd

Pécs, 2025

1 BEVEZETÉS

A diabéteszes neuropátia (DN) a cukorbetegség egyik leggyakoribb szövődménye. Élethosszig tartó kockázata megközelíti az 50%-ot. Vezető fenotípusa a disztális szimmetrikus polineuropátia (DSPN), amely a DN-esetek többségét adja, gyakran fájdalmas formában (PDN) jelentkezik [1–3]. A kockázatot főként a diabétesz tartama, a kumulatív hiperglikémiás terhelés és a társuló kardiometabolikus eltérések határozzák meg, a DSPN jelenléte a mortalitás közel kétszeres emelkedésével jár [1–4]. Sok beteg tünetmentes, ezért T2DM-ben a diagnóziskor, T1DM-ben 5 év után, majd évente javasolt a standardizált szűrés [2–3, 5–6].

Patofiziológiailag a tartós hiperglikémia, az inzulinrezisztencia, a diszlipidaemia és a mikrocirkuláció zavara mitokondriális diszfunkción és fokozott oxidatív/nitrozatív stresszen keresztül vezet hosszúságfüggő axon- és Schwannsejt károsodáshoz; a „metabolikus memória” a folyamatot megfelelő glikémiás kontroll mellett is fenntarthatja [1–3, 7–11]. A hidroxil szabadgyök-specifikus orto- és meta-tirozin (o-/m-Tyr) a redoxterhelés ígéretes biomarkere [12–15].

A DSPN diagnózisa diabéteszen kívüli okok kizárásán, validált kérdőívek és többmodalitású ágy melletti vizsgálatok

kombinációján alapul; szükség esetén neurofiziológiai és vékonyrost-érzékeny módszerek növelik a végpont-érzékenységet [2–3, 5, 16–18]. A terápia alapja az életmódintervenció, az optimális anyagcsere- és rizikófaktor-kontroll, a patogenetikai alapú oki kezelés, valamint a neuropátiás fájdalomcsillapítás; T1DM-ben az intenzív glikémiás kontroll egyértelműen, T2DM-ben mérsékeltebben kedvező [1–3, 19–20]. Az alfa-liponsav (ALA) az oxidatív–nitrozatív stressz csökkentésén és Nrf2-aktiváción keresztül rövid távon tüneti és részben idegvezetési javulást biztosít, betegségmódosító hatása azonban nem igazolt [14, 19, 21–22]. Az SGLT-2-gátlók metabolikus és hemodinamikai hatásaikkal mérsékelhetik az oxidatív stresszt és javíthatják a mikrocirkulációt, potenciális patogenetikai modulátorként azonban neuropátiára célzott, egységes végpontú vizsgálatok hiányoznak [23–28]. Mindez a neuropátiás végpontok standardizálását, a redox-biomarkerek integrációját és a patogenetikai terápiák életbeli összehasonlítását teszi szükségessé [2, 12, 14, 20, 22].

2 CÉLKITŰZÉSEK

1. Jellemezni az SGLT 2 gátlás 4 hetes hatását a tirozin izomerekre, fenilalaninra és arányaikra a szérumban és vizeletben
2. Vizsgálni, hogy a redox markerek rövid távú változása (Δ) együtt jár-e a rost- és idegspecifikus CPT-küszöbök (2000/250/5 Hz; nervus medianus, nervus peroneus) változásával (Δ), külön kóros kiindulási CPT-értékű alcsoport elemzéssel.
3. Feltérképezni a hematológiai (VVT, Hgb, Htc, MCV, TCT) és renális (albuminuria/MAU, eGFR) 4 hetes változásokat, és ezek kapcsolatát a hidroxil szabad gyök lenyomatot tükröző tirozin izomer arányokkal.
4. Leírni a kiinduláskori hematológiai-redox korrelációkat és a kezelés hatását e kapcsolatokra és értékelni, hogy e dinamika együtt jár-e a MAU és a CPT rövid távú változásával.
5. Összevetni az ALA-t szedő és nem szedő betegek neuropátiás terhét (NTSS-6, DN4, hangvilla, CPT), és feltárni az indikációs torzítás jelenlétét, a glikémiás (HbA_{1c}) és renális (eGFR) háttér figyelembevételével.
6. Megvizsgálni, hogy az ALA használata mellett gyengülnek-e a metabolikus/renális terhelés (diabétesz

tartam, HbA_{1c}, eGFR, BMI) és a rostspezifikus neuropátiás végpontok közti összefüggések, különös tekintettel az eGFR-CPT kapcsolat erősségére.

7. Feltárni a patogenetikai (ALA) és tüneti (pl. pregabalin, gabapentin, duloxetin) kezelések kombinációinak valós életbeli mintázatát, és exploratívan értékelni kapcsolatukat a tüneti (NTSS-6, DN4) és funkcionális (CPT, vibráció) mutatókkal.

3 MÓDSZEREK

A disszertáció két, egymást kiegészítő klinikai vizsgálatra épül. Az első egy prospektív, rövid távú, mechanisztikus vizsgálat T2DM-es betegekben, amely az SGLT-2-gátló-kezelés hatását értékelte a hidroxil szabad gyök-markerekre, a hematológiai és renális paraméterekre, valamint a neuropátiás funkcionális végpontokra. A második egy retrospektív kohorsz-elemzés, amelyben ALA-val kezelt és nem kezelt, DSPN-ben szenvedő T2DM-es betegek neuropátiás kimeneteit hasonlítottuk össze. A két vizsgálat közös célja, hogy választ adjon a patogenetikai alapú terápiák hatékonyságára, és hozzájáruljon a DSPN célzott, oxidatív stresszre épülő megelőzéséhez és kezeléséhez.

3.1 Az SGLT-2-gátló-kezelés rövid távú hatásainak vizsgálata T2DM-es betegekben (I.)

A prospektív, nyílt, egykaros vizsgálatba olyan T2DM-es betegek kerültek, akiknél a kezelőorvos klinikai indikáció alapján SGLT-2-gátló (empagliflozin vagy dapagliflozin) indításáról döntött a glikémiás kontroll javítása céljából. Részt vehettek 18-75 éves, 7 % és 10 % közötti HbA_{1c}-értékű, eGFR>30 mL/perc/1,73 m²-rel rendelkező betegek; kizárási feltételnek számítottak a visszatérő genitális infekciók, a súlyos makrovaszkuláris szövődmények, a nem diabéteszes eredetű polineuropátiák, az előrehaladott máj-/veseelégtelenség, aktív autoimmun vagy daganatos betegség, illetve a rendszeres, túlzott alkoholfogyasztás. A 47 szűrt beteg közül 44 felelt meg a kritériumoknak, közülük 40 fejezte be a 4 hetes SGLT-2-gátló-kezelést; súlyos mellékhatást nem észleltünk. Kiinduláskor a DN4-pontszám minden résztvevőnél 4 alatt volt, ugyanakkor a neuropátia-kérdőívek és az NDS alapján a betegek háromnegyede szenvedett valamilyen fokú neuropátiában.

A vizsgálat során 0. heti alapvizsgálat és 4. heti kontroll történt, a készítmény és dózis megválasztása a kezelőorvos döntése

volt. Standardizált kérdőívekkel (NTSS-6, DN4), részletes klinikai neurológiai vizsgálattal (mélyreflexek, monofilamentum, hangvilla, pinprick/hőérzés), kvantitatív szenzoros teszteléssel (CPT, CA-12 rendszer, nervus medianus és peroneus, 2000/250/5 Hz) és cardiovascularis autonom reflexesztekkel jellemeztük a DSPN-t és a CAN-t; a primer végpontot a CPT-értékek változása jelentette. A laboratóriumi panel a vérképet, a glikémiás státuszt, az ionokat, a vesefunkciót, a lipidprofil, májenzimeket, gyulladáscsökkentő és vasanyagcsere-paramétereket foglalta magában, az inzulinrezisztenciát HOMA-IR alapján becsültük.

A hidroxil szabad gyök-mediált oxidatív stressz kvantifikálására a 0. és 4. héten szérum- és vizeletmintákból nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) mértük a fenilalanin és a para-, meta-, illetve orto-tirozin (Phe, p-Tyr, m-Tyr, o-Tyr) koncentrációját, majd Phe-hez, p-Tyr-hoz és kreatininhez viszonyított arányokat képeztünk, amelyek a hidroxilgyök-függő fenilalanin-hidroxiláció és a redox-terhelés mértékét jellemzik.

Az adatok elemzése standard parametrikus és nem parametrikus próbákkal, korreláció- és regresszióanalízissel történt; a cél az SGLT-2-gátló-kezeléshez társuló redox-, hematológiai, renális

és neuropátiás változások, valamint ezek prediktorainak azonosítása volt (SPSS 28, $p < 0,05$).

3.2 Az alfa-liponsavval kezelt és nem kezelt betegek neuropátiás eredményeinek retrospektív vizsgálata (II.)

A retrospektív, megfigyeléses kohorsz-elemzésbe 498, 2023.01.10. és 2025.01.13. között vizsgált, T2DM-ben és DSPN-ben szenvedő beteget vontunk be, akiket a Diabetese Neuropathia Centrumban egységes protokoll szerint láttunk el. A populáció 34%-a ($n=170$) orális ALA-kiegészítő terápiában részesült (600 mg/nap), 66% ($n=328$) nem kapott ALA-t. Összehasonlítottuk a két csoport demográfiai és klinikai jellemzőit (életkor, nem, BMI, diabétesz-tartam, hypertonia, HbA1c, eGFR), valamint a neuropátiás végpontokat: NTSS-6 és DN4 pontszámokat, a CA-12 rendszerrel mért CPT-értékeket a nervus medianuson és peroneuson (2000/250/5 Hz), továbbá a 128 Hz-es hangvillával vizsgált vibrációérzést. Valamennyi mérés a rutin ellátás részeként zajlott.

A statisztikai elemzés parametrikus próbákra, khi-négyzet-/Fisher-tesztre, korreláció-analízisre és többváltozós lineáris regresszióra épült; ezekkel vizsgáltuk az ALA-kezeléshez társuló különbségeket, az életkor, a nem, a

diabétesz-tartam, a HbA1c, az eGFR, a BMI és a hypertonia kapcsolatát a neuropátiás végpontokhoz, valamint a prediktor-mintázatok esetleges eltérését az ALA-val kezelt és nem kezelt betegek között (SPSS 28, kétoldali $p < 0,05$).

4 EREDMÉNYEK

4.1 Az SGLT-2-gátló-kezelés rövid távú hatásai T2DM betegekben (I.)

A prospektív vizsgálatban 40 T2DM-es beteg 4 hetes SGLT-2-gátló-kezelésének hatását elemeztük a klinikai, metabolikus, hematológiai, redox- és neuropátiás paraméterekre. A cél az volt, hogy kimutatható-e rövid távú, glikémiától részben független javulás a redox-hematológiai tengelyben és a szenzoros idegfunkcióban.

4.1.1 Klinikai, metabolikus és laboratóriumi változások (I.)

A kezelés 4 hete alatt szignifikánsan csökkent a testsúly, a BMI, az éhomi glükóz, a fruktózamin, a kóros albuminuria és az álló helyzetben mért szisztolés vérnyomás, míg az eGFR érdemben nem változott. A vörösvértestsám, hemoglobin, hematokrit,

MCV és trombocitaszám szignifikánsan emelkedett, a szérumban kálium kismértékben nőtt. A vizeletben a hidroxil szabad gyök-specifikus o-Tyr/p-Tyr és (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr arányok szignifikánsan csökkentek, míg a szérumban tirozin-paraméterek nem változtak. Cardiovascularis autonóm funkcióban és a tüneti neuropátiás pontszámokban érdemi elmozdulás nem mutatkozott.

4.1.2 Neuropátiás kimenetek és alcsoport-analízis (I.)

A teljes populációban sem a CPT-értékek, sem a monofilamentum, tűszúrás, Tiptherm, hangvilla, DN4, NTSS-6 és NDS nem jeleztek szignifikáns változást 4 hét alatt. Azon alcsoportban viszont, ahol a kiindulási CPT kóros volt, több ideg-frekvencia kombinációban csökkenő áramérzékelési küszöböt észleltünk, ami javuló szenzoros rostfunkcióra utal. Ez a hatás legkifejezettebben a nervus peroneus (2000 és 250 Hz) és a nervus medianus (2000 és 5 Hz) esetén jelent meg, míg a normáltartományban induló betegekben érdemi változás nem volt kimutatható.

4.1.3 Vörösvértest-paraméterek (I.)

Kiinduláskor szignifikáns, fordított irányú kapcsolat állt fenn a vörösvértestszám, hemoglobin és hematokrit, valamint a szérumban és vizeletben mért (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr arányok

között: magasabb oxidatív stressz-nyomathoz alacsonyabb vörösvértest-indexek társultak. A 4 hetes SGLT-2-gátló-kezelést követően ezek az asszociációk eltűntek, miközben a vörösvértest-paraméterek emelkedtek. Ez arra utal, hogy a redox-terhelés és az erythropoeticus tengely kapcsolata rövid távon átstrukturálódhat.

4.1.4 Trombocita- és albuminuria-asszociációk (I.)

A vérlemezkeszám kiinduláskor pozitív kapcsolatot mutatott a szérum (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr aránnyal, ami a kezelés után gyengült és statisztikai szignifikanciáját is elvesztette. A vizelet redox-markerekkel nem alakult ki érdemi összefüggés. A mikroalbuminuria és a vizelet (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr aránya között a kezelés előtt szignifikáns pozitív korreláció volt, amely a 4. hétre eltűnt, összhangban a MAU átlagos csökkenésével és a vesemikrocirkuláció javulásának lehetőségével.

4.1.5 A hidroxil szabad gyök-markerek változásai és a CPT (I.)

A változás-változás elemzésekben a szérum o-Tyr, illetve az o-Tyr/Phe és o-Tyr/p-Tyr arány 0–4. heti elmozdulása szorosan, pozitívan korrelált a CPT-javulással azokban az al csoportokban, ahol a kiindulási CPT kóros volt. A legerősebb összefüggések a nervus medianus 2000 Hz-en és a nervus

peroneus 250 Hz-en mutatkoztak. Minél nagyobb volt az o-Tyr-hez kötött oxidatív stressz csökkenése, annál kifejezettebb volt az idegvezetés funkcionális javulása, ami mechanisztikus kapcsolatot jelez a hidroxilgyök-mediált károsodás és a szenzoros rostdiszfunkció között.

4.1.6 Regressziós modellek (I.)

A kiinduláskori többváltozós regressziós modellekben a neuropátia-végpontok (különböző frekvenciákon mért CPT-értékek), a vörösvértestszám, hemoglobin, hematokrit, MCV és a mikroalbuminuria több hidroxil szabad gyök-markerrel, valamint antropometriai, hemodinamikai és metabolikus tényezőkkel mutattak független kapcsolatot. A legstabilabb prediktorok között szerepeltek a (m-Tyr+o-Tyr)/p-Tyr arányok szérumban és vizeletben, illetve a BMI, az álló szisztolés vérnyomás és a fruktózamin. A kezelés után ezek a redox-alapú prediktorok lényegében eltűntek, ami a SGLT-2-gátlás redox-hematológiai hálózatot „újrahuzalozó” hatására utal.

4.2 Az alfa-liponsavval kezelt és nem kezelt betegek neuropátiás eredményei (II.)

A retrospektív kohorszban 498 DSPN-es, T2DM-es beteg adatait elemeztük, az ALA-kezelés valós életbeli összefüggéseit

keresve. A betegek egyharmada tartós orális ALA-terápiában részesült, a többiek nem kaptak antioxidáns kiegészítést.

4.2.1 Antropometriai, klinikai, metabolikus és laborparaméterek összehasonlítása (II.)

Az ALA-val kezelt és nem kezelt csoport életkora, neme, BMI-je, hypertonia-gyakorisága, HbA1c-je és eGFR-je hasonló volt; az ALA-csoportban a diabétesz tartama hosszabbnak bizonyult. Az ALA-t szedőknél magasabb NTSS-6 és DN4 pontszám, emelkedettebb CPT-értékek, főleg a nervus peroneuson, valamint alacsonyabb hallux-vibrációs pontszám jelezte a súlyosabb szenzoros neuropátiát. A tüneti fájdalomcsillapítók (különösen a pregabalin) használata is gyakoribb volt ebben a csoportban.

4.2.2 Az antropometriai és klinikai adatok és a neuropátiás paraméterek korrelációja (II.)

Mindkét csoportban az életkor a peroneus CPT-értékek romlásával és a vibrációérzékelés csökkenésével járt együtt. A diabétesz tartama a nem-ALA csoportban főként az objektív mutatókkal (CPT, vibráció), az ALA-csoportban inkább a tüneti pontszámokkal korrelált. A glikémiás kontrollal összefüggő jelek elsősorban a nem-ALA csoportban jelentek meg. A vesefunkció (eGFR) mindkét csoportban következetesen és

szignifikánsan fordított kapcsolatban állt a nervus peroneus valamennyi frekvencián mért CPT-értékével, és kedvezőbb vibrációérzékeléssel társult. Ez a mintázat, az ALA-t szedőkben valamivel gyengébben, a renális és perifériás idegmikrocirkuláció szorosabb kapcsolatára, valamint a redox-mikrocirkulációs tengely kiemelt jelentőségére utalhat a DSPN súlyosságának alakulásában.

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 A SGLT-2 gátlás rövid távú hatásainak értelmezése (I.)

A prospektív vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy már 4 hetes SGLT-2-gátló-kezelés is érzékelhetően befolyásolja a testsúlyt, a hemodinamikát, a renális paramétereket és a redox-markereket, miközben a neuropátia globális mutatói még nem változnak. Ugyanakkor a kóros kiindulású rostokban korai, rostszelektív funkcionális javulás rajzolódik ki, amelyet szorosan kísér a hidroxil szabadgyök-nyomtat kedvező irányú változása.

5.1.1 Klinikai, metabolikus és laboratóriumi változások (I.)

A testtömeg, a BMI, az éhomi glükóz és a fruktózamin csökkenése rövid távon is javuló glikémiás kontrollt jelez, amit az álló vérnyomás mérséklődése egészít ki. A mikroalbuminuria szignifikáns csökkenése a korai renohemodinamikai/glomeruláris javulás jele úgy, hogy az eGFR érdemben nem változik. A vörösvértest-paraméterek emelkedése gyors erythropoeticus–hemokoncentrációs adaptációra utal, a vizeleti o-Tyr-alapú arányok csökkenése pedig arra, hogy a vese oxidatív „lenyomata” érzékenyen reagál az SGLT-2-gátlásra.

5.1.2 CPT mérések (I.)

A teljes populációban a CPT-értékek nem változtak szignifikánsan, azon alcsoportban viszont, ahol a kiindulási CPT kóros volt, több ideg-frekvencia kombinációban küszöbcsökkenés, azaz funkcionális javulás mutatkozott, elsősorban az A β - és A δ -rostokhoz kapcsolt frekvenciákon. Ez arra utal, hogy a már érintett rostok ingerlékenysége gyorsabban rendeződhet, míg a normáltartományban induló vagy C-rost domináns eltérések detektálása hosszabb követést igényel.

5.1.3 Redox-hematológiai „leválás” (I.)

Kiinduláskor következetes, fordított irányú kapcsolat állt fenn a vörösvértestszám, hemoglobin és hematokrit, valamint a szérum- és vizeleti (m+o)-Tyr/p-Tyr arányok között, ami a krónikus oxidatív stressz haemopoetikus „fékező” hatására utal. Négy hét SGLT-2-gátlás után ezek az asszociációk eltűntek, miközben a vörösvértest-indexek emelkedtek. A „redox-hematológiai leválás” azt jelzi, hogy csökkenő hidroxilgyök-terhelés mellett a vörösvértest-homeosztázist egyre inkább saját metabolikus és haemopoetikus hajtóerők formálják, nem pedig a kóros redox-környezet.

5.1.4 Albuminuriacsökkenés és mikrocirkuláció (I.)

A mikroalbuminuria és a vizeleti (m+o)-Tyr/p-Tyr szoros kiinduláskori kapcsolata arra utal, hogy a hidroxil szabadgyök-eredetű oxidatív stressz közvetlen lenyomatot hagy a renális mikrokörnyezetben. A SGLT-2-gátlás mellett mind a MAU, mind ez az összefüggés rövid távon mérséklődött vagy eltűnt, ami korai intrarenális redox- és mikrocirkulációs átrendeződésre utal. Ezzel szemben a trombocita-redox kapcsolat csak gyengült, jelezve, hogy a szisztémás gyulladáshematosztatikus modul lassabban alkalmazkodik, mint a vese mikrokörnyezet.

5.1.5 Redox–CPT összefüggések jelentősége (I.)

A szérum o-Tyr és az o-Tyr/Phe, o-Tyr/p-Tyr arány 0–4 heti csökkenése szorosan, pozitívan korrelált a CPT-javulással bizonyos rostokban, ahol a kiindulási küszöb kóros volt. Minél nagyobb volt a hidroxilgyök-lenyomat csökkenése, annál nagyobb mértékben javult az A β - és A δ szenzoros rostok funkciója. Ez a longitudinális, rostszelektív kapcsolat erősíti azt a koncepciót, hogy a hidroxilgyök-mediált oxidatív stressz nemcsak etiológiai tényező, hanem potenciálisan követhető terápiás célpont is DSPN-ben.

5.1.6 Prediktorok (I.)

A baseline regressziós modellek alapján a rost-szelektív CPT-kimenetek legfontosabb előrejelzője a vizeleti m-Tyr/p-Tyr arány volt, míg a szérum o-Tyr ideg- és frekvenciafüggően, bizonyos esetekben eltérő irányban jelezte előre a funkcionális státuszt. A hematológiai végpontok a szérum (m+o)-Tyr/p-Tyr indexszel fordítottan, a BMI-vel és egyes vizeleti mutatókkal azonos irányban társultak, a MAU-t pedig főként a vizeleti (m+o)-Tyr/p-Tyr magyarázta. Ezek az összefüggések a redox-markerek, a vesemikrocirkuláció és a perifériás idegfunkció komplex, normalizációtól függő kapcsolatára hívják fel a figyelmet.

5.2 Az ALA-val kapcsolatos retrospektív eredmények értelmezése (II.)

Az ALA-t szedő betegek hosszabb diabétesztartammal, magasabb tüneti pontszámokkal és kedvezőtlenebb szenzoros végpontokkal jellemezhetők, ami erős indikációs torzításra utal: a patogenetikai kezelés tipikusan súlyosabb DSPN-fenotípusnál indul. Mindkét csoportban következetes, negatív kapcsolat mutatkozott az eGFR és a nervus peroneus CPT-küszöbei között, ami a renális–neurális tengely klinikai lenyomata. Az életkor és a diabétesz tartama a várakozásoknak megfelelően kedvezőtlenül befolyásolta a rost-funkciót, míg a HbA1c csak gyenge, inkonzisztens kapcsolatot mutatott, erősítve a multifaktoriális (oxidatív, gyulladással, mikrocirkulációs) kockázatmodellét.

5.3 Limitációk (I., II.)

Az SGLT-2-gátló vizsgálat kis elemszámú, kontrollcsoport nélküli, 4 hetes, feltáró jellegű tanulmány, amelyben számos paraméterre végeztünk összehasonlításokat, így a statisztikai erő és az általánosíthatóság korlátozott, a téves pozitív eredmények kockázata pedig emelkedett. A neuropátiás javulás főként egyes CPT-alcsoportokban rajzolódott ki, más funkcionális és tüneti végpontok változatlanok maradtak;

életminőséget és klasszikus idegvezetést nem vizsgáltunk, a zavaró tényezők (életmód, gyógyszeresedés) kontrollja sem volt teljes.

Az ALA-val kapcsolatos elemzés retrospektív, keresztmetszeti, erős indikációs és szelekciós torzítással, továbbá korlátozott végpontspektrummal; így hatásossági állítás nem tehető, csak hipotézisek fogalmazhatók meg. A valódi oksági viszonyok tisztázásához nagyobb, randomizált, hosszabb követésű, mechanisztikus vizsgálatok szükségesek, standardizált neurális végpontokkal és időben szinkronizált redox-, mikrocirkulációs és neurofiziológiai mérésekkel.

6 A DOKTORI (PH.D.) TÉZISEK LISTÁJA

1. Négy hetes SGLT-2-gtálás mellett csökkenést találtunk a vizelet o-Tyr/p-Tyr és (m+o)-Tyr/p-Tyr arányokban és a kiinduláskor kóros tartományban lévő CPT értékében.
2. SGLT-2-gtálás esetén a szérum o-Tyr (és annak o-Tyr/Phe, o-Tyr/p-Tyr arányai) 0-4 hetes változásai korreláltak a rost-specifikus Δ CPT-vel a kóros kiindulású betegekben A β : nervus medianus 2000 Hz; A δ : nervus peroneus 250 Hz rostok esetén.
3. SGLT-2-gátló-kezelés mellett VVT, Hgb, Htc, MCV és TCT emelkedett, a MAU szignifikánsan csökkent, eGFR-változás nélkül. E változások a hidroxil szabad gyök-termelést tükröző tirozin-izomer arányokkal (különösen (m+o)-Tyr/p-Tyr) kapcsolatban álltak.
4. SGLT-2-gtáló terápia esetén a kiinduláskori inverz VVT/Hgb/Htc - (m+o)-Tyr/p-Tyr korrelációk a 4. hétre megszűntek. Ez az átstrukturálódás párhuzamosan jelent meg a MAU-csökkenéssel és a kiinduláskor kóros rostokban észlelt CPT-javulással.
5. ALA-t nagyobb neuropátiás teherrel bíró betegek kapnak (NTSS-6, DN4 magasabb; peroneus-CPT rosszabb; hallux-vibráció alacsonyabb), HbA_{1c} és

eGFR lényegi különbsége nélkül, mely indikációs torzításra utalhat.

6. ALA terápia mellett gyengülni látszik több metabolikus/renális mutató és a rostszelektív végpontok kapcsolata; különösen az eGFR-CPT összefüggés ereje gyengébb a 2000/250 Hz-es tartományban, antioxidáns-mediált deszinkronizációra utalva

7 IRODALOMJEGYZÉK

[1] Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>

[2] Yang, Y., Zhao, B., Wang, Y., et al. (2025). Diabetic neuropathy: Cutting-edge research and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02175-1>

[3] Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., et al. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>

[4] Vági, O. E., Svébis, M. M., Domján, B. A., Körei, A. E., Tesfaye, S., Horváth, V. J., Kempler, P., & Tabák, Á. G. (2023). The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes and all-cause mortality: A meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1079009. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1079009>

[5] Ziegler, D., Tesfaye, S., Spallone, V., et al. (2022). Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy: International expert consensus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 186, 109063. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>

- [6] American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Suppl. 1), S252–S265. <https://doi.org/10.2337/dc25-S012>
- [7] Zhu, J., Hu, Z., Luo, Y., Liu, Y., Luo, W., Du, X., Luo, Z., Hu, J., & Peng, S. (2024). Diabetic peripheral neuropathy: Pathogenetic mechanisms and treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1265372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265372>
- [8] Winkler, G., & Kempler, P. (2021). Neuropathia diabetica – az oki kezelés patogenetikai alapjai. *Diabetologia Hungarica*, 29(1), 21–31. <https://doi.org/10.24121/dh.2021.2>
- [9] Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- [10] Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- [11] Sztanek, F., Molnár, Á., & Balogh, Z. (2016). Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában. *Orvosi Hetilap*, 157(49), 1939–1946. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30609>
- [12] Molnár, G. A., Wagner, Z., Markó, L., et al. (2005). Urinary ortho-tyrosine excretion in diabetes mellitus and renal failure: Evidence for hydroxyl radical production. *Kidney International*, 68(5), 2281–2287. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00687.x>
- [13] Mohás-Cseh, J., Molnár, G. A., Pap, M., Laczy, B., Vas, T., Kertész, M., Németh, K., Hetényi, C., Csikós, O., Tóth, G. K., Reményi, A., & Wittmann, I. (2022). Incorporation of oxidized phenylalanine derivatives into insulin-signaling-relevant proteins may link oxidative stress to conditions underlying chronic insulin resistance. *Biomedicines*, 10(5), 975. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050975>
- [14] Wittmann, I. (2023). The common single cause of chronic multi-hormonal resistance in oxidative stress. *Antioxidants*, 12(1), 75. <https://doi.org/10.3390/antiox12010075>

- [15] Kun, S., Mikolás, E., Molnár, G. A., Selley, E., Laczy, B., Csiky, B., Kovács, T., & Wittmann, I. (2014). Association of plasma ortho-tyrosine/para-tyrosine ratio with responsiveness of erythropoiesis-stimulating agent in dialyzed patients. *Redox Report*, 19(5), 190–198. <https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000090>
- [16] Yang, H., Sloan, G., Ye, Y., et al. (2019). New perspective in diabetic neuropathy: A call for early detection and precision medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00929>
- [17] Park, K. S., Kwon, Y. C., Youn, M., Park, Y. S., Hong, Y. H., & Sung, J. J. (2017). Current perception threshold in diabetic sensory polyneuropathy with normal routine nerve conduction study. *Annals of Clinical Neurophysiology*, 19(2), 125–130. <https://doi.org/10.14253/acn.2017.19.2.125>
- [18] Pál, E., Fülöp, K., Tóth, P., Deli, G., Pfund, Z., Janszky, J., & Komoly, S. (2020). Small fiber neuropathy: Clinicopathological correlations. *Behavioural Neurology*, 2020, 8796519. <https://doi.org/10.1155/2020/8796519>
- [19] Tesfaye, S., & Kempler, P. (2023). Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 206(Suppl. S1), 110765. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110765>
- [20] Ang, L., Jaiswal, M., Martin, C., & Pop-Busui, R. (2014). Glucose control and diabetic neuropathy: Lessons from recent large clinical trials. *Current Diabetes Reports*, 14(9), 528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>
- [21] Kempler, P., & Várkonyi, T. (Eds.). (2025). *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban* (4th ed.). Vidal Next Kft. ISBN 978-615-022539-5
- [22] Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P., & Low, P. A. (2004). Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: A meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 21(2), 114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109x>
- [23] Scheen, A. J. (2015). Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 75, 33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>

- [24] Tuttle, K. R., Brosius, F. C., III, Cavender, M. A., et al. (2021). SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: Report of a Scientific Workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes*, 70(1), 1–16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
- [25] La Grotta, R., Frigé, C., Matacchione, G., Olivieri, F., de Candia, P., Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2022). Repurposing SGLT-2 inhibitors to target aging: Available evidence and molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12325. <https://doi.org/10.3390/ijms232012325>
- [26] Packer, M. (2022). Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient-deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation*, 146, 1383–1405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>
- [27] Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., et al. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- [28] Inzucchi, S. E., Zinman, B., Fitchett, D., et al. (2018). How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*, 41(2), 356–363. <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni kiváló témavezetőmnek, Prof. Dr. Wittmann Istvánnak, aki bevezetett a kutatás világába, következetes és emberséges iránymutatásával végigkísérte munkámat, és példát mutatott igényességből és szakmai alázatból. Inspiráló közös munkánk során nemcsak a módszertani alapokra, a statisztikai gondolkodásra és az adatértelmezés finomságaira tanított, hanem a kéziratok megírásának és szerkesztésének műhelytitkait is nagy türelemmel adta át.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Kun Szilárd adjunktusnak a mindennapi együttműködésért, a statisztikai elemzésekben és a kéziratok elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségért, valamint az építő, időben érkező visszajelzésekért.

Köszönöm a laborban kapott támogatást: külön köszönet illeti Szalma Krisztina laborvezetőt, valamint a Neuropathia Centrum asszisztenseit, Heilmann Helgát és Szabó Noémit.

Köszönet Grosz Györgynek és Süle Miklósnak a készülék rendelkezésre bocsátásáért.

Hálával tartozom Dr. Berecz János Igazgató Úrnak, hogy biztosította a képzésre való jelentkezés lehetőségét.

Kollégáimnak Dr. Bekő Viktória, Dr. Sütő Zsófia, Dr. Horváth Marcell, Dr. Wágner Zoltán, Dr. Vágási Katalin és Dr. Pfeil Veronika köszönöm a közös munka során adott szakmai hozzájárulásukat.

Külön köszönettel tartozom a PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum valamennyi orvosának, nővérének, asszisztensének, adminisztrátorának és informatikusának.

A nyelvi lektorálásban nyújtott segítségért köszönettel tartozom Dr. Andor Józsefnek és Cserna Györgynek, akiknek pontos észrevételei nagyban hozzájárultak a kéziratok végső formájához.

E munkát szüleim, Dr. Klabuzai Zoltán és Dr. Szekér Erzsébet emlékének ajánlom. Szakmai alázatuk és igényességük irányt mutatott számomra.

Végül, de nem utolsósorban hálámat fejezem ki fiamnak, Cserna Benjáminnak; külön köszönöm a rengeteg gyakorlati segítséget, ötletet, a statisztikai gondolkodásban és megvalósításban nyújtott támogatást, valamint a kéziratok megírásában és finomításában adott közreműködését. Hálás vagyok férjemnek, nővéremnek és barátaimnak türelmükért, megértésükért és bátorításukért.

8.1 A disszertációhoz csatlakozó közlemények jegyzéke

Klabuzai, Á., Bekő, V., Sütő, Z., Horváth, M., Wágner, Z., Vágási, K., Pfeil, V., Süle, M., Grosz, G., Wittmann, I., Kun, S. (2025). The Impact of SGLT-2 Inhibitors on Hydroxyl Radical Markers and Diabetic Neuropathy: A Short-Term Clinical Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(3), 289. <https://doi.org/10.3390/antiox14030289>; Q1, Impakt faktor: 6,6

Klabuzai, Á., Molnár, G., Laczy, B., Bekő, V., Édel, Z., Süle, M., Grosz, Gy., Wittmann, I., & Kun, Sz. (2025). Disztális szimmetrikus polineuropátiás (DSPN) adatok retrospektív (2023–2024) elemzése: alfa-liponsavat szedő és nem szedő betegek összehasonlítása. *Diabetologia Hungarica*, 33(4). 333-341. <https://doi.org/10.24121/dh.2025.33>

A disszertációhoz csatlakozó közlemények összesített impakt faktora: 6,6

Független hivatkozások száma: 2

8.2 A disszertáció alapjául szolgáló idézhető absztraktok, előadások

Klabuzai, Á., Kun, Sz., Wittmann, I. (2025). Két év disztális szimmetrikus polyneuropathiás (DSPN) adatainak elemzése a PTE Klinikai Központ II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum Neuropathia Centrumában: összehasonlítás alfa-liponsavat szedő és nem szedő betegek között. [Konferencia-előadás]. Magyar Diabetes Társaság XXXIII. Kongresszusa, Pécs.

Kun, Sz., Klabuzai, Á., Bekő, V., Sütő, Zs., Horváth, M., Wágner, Z., Vágási, K., Pfeil, V., Süle, M., Grosz, Gy., et al. (2025). Az SGLT-2-gátlók hidroxil szabad gyökfüggő hatásai 2-es típusú cukorbetegségben. [Konferencia-előadás]. Magyar Diabetes Társaság XXXIII. Kongresszusa, Pécs.

Klabuzai, Á., Kun, Sz., Wittmann, I. (2025). Két év disztális szimmetrikus polineuropátiás adatainak elemzése a PTE Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum Neuropátia Centrumában: összehasonlítás alfa-liponsavat szedő és nem szedő betegek között. [Konferencia-absztrakt]. *Diabetologia Hungarica*, 33(Suppl. 1), 39–40.

Kun, Sz., Klabuzai, Á., Bekő, V., Sütő, Zs., Horváth, M., Wágner, Z., Vágási, K., Pfeil, V., Süle, M., Grosz, Gy., et al. (2025). Az SGLT-2-gátlók hidroxil szabad gyök függő hatásai 2-es típusú cukorbetegségben. [Konferencia-absztrakt]. *Diabetologia Hungarica*, 33(Suppl. 1), 47–48.

Klabuzai, Á., Bekő, V., Sütő, Zs., Kun, Sz., Horváth, M., Pfeil, V., Vágási, K., Wagner, Z., Grosz, Gy., & Wittmann, I. (2024). SGLT-2-gátlók hatása a diabéteszes neuropátiára és az oxidatív stressz markereire. [Konferencia-előadás]. Magyar Diabetes Társaság XXXII. Kongresszusa, Budapest.

Klabuzai, Á., Bekő, V., Sütő, Zs., Kun, Sz., Horváth, M., Pfeil, V., Vágási, K., Wagner, Z., Grosz, Gy., & Wittmann, I. (2024). SGLT-2-gátlók hatása a diabéteszes neuropátiára és az oxidatív stressz markereire. [Konferencia-absztrakt]. *Diabetologia Hungarica*, 32(Suppl. 1), 41–42.