

Válasz Prof. Dr. Bajnok László bírálataira

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy vállalta dolgozatomban bírálatait és alkalmasnak találta a nyilvános vitára.

Az 1. pontban és a további kritikai észrevételekben részletezetteket köszönettel elfogadom, helyenként túláradó kutatói lelkesedésem precízebb keretek közé tereléseként értékelve Professzor Úr pontosításait.

1. kérdés. A nők esetében gyakoribb mikrovaszkuláris anginát mennyiben magyarázhatják az elvégzett kísérletsorozat eredményei?

A vazokonstriktor reaktivitás fokozódásának detektálásakor nekünk is ez volt az első gondolatunk, de állatkísérletes modell alapján ezt nem mertük kijelenteni.

A mikrovaszkuláris angina egy igen különleges típusa az anginának, hiszen ezen betegség esetén nincsen kimutatható koronára betegség, ugyanakkor tipikus anginás fájdalmak jellemzik, mely a szokásos angina ellenes szerekre nem reagál. Hátterében a mikrovaszkulatura heterogén átalakulása állhat és/vagy diffúz mikrovaszkuláris spazmus (1-3). Továbbá szerepet játszhat még benne, hogy az ösztrogén hatással van a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitására. Menopauzában a prorenin és a renin szint is nő, értékük szignifikánsan magasabb mint fertilis korban, illetve ösztrogén pótlás mellett (4). Illetve saját eredményeink alapján látható a fokozott vazokonstriktor reaktivitás és csökkent relaxációs képesség - így lehetséges, hogy vizsgálataink a mikrovaszkuláris angina egyik háttérmechanizmusát tárták fel. Klinikai megfigyelésekkel ezt még természetesen alá kell támasztani.

Az első PCOS modellben DHT-t, a másodikban tesztoszteront alkalmaztak. Utóbbiról tudjuk, hogy a nemre jellemző értéknél tízszer nagyobb szérumszintet eredményezett. 2. kérdés: Hogyan viszonyulhat ez az első PCOS modell DHT hatásához?

Mindkét modell célja komplett PCOS állapot létrehozása volt, ugyanakkor kezdeti, iniciális elváltozásokat szerettünk volna detektálni. A két modell hasonló androgén hatást eredményezett: mérsékelt metabolikus eltérés mellett hipertónia még nem alakult ki egyik modellben sem, de mindkét modell esetében 2-4 héttel hosszabb kezelés már hipertóniát és markánsabb anyagcsere eltéréseket eredményez. Ugyanakkor a részletesebb vizsgálatokat követően észleltük a két modell mérsékelt különbségeit. A PCOS definícióját érintő három diagnosztikus kritérium: hiperandrogén állapot, normál ösztroosz ciklus megszűnése, jellegzetes PCOS ovarium morfológia szövettani képe mellett a szisztémás és a vaszkuláris inzulin rezisztencia mindkét modellben kialakult, de mutatott finom különbségeket a vazoreaktivitásban és az oxidatív-nitratív stressz esetében is. Ezt részben annak tulajdonítottuk, hogy a tesztoszteron ovarialisan és perifériásan is aromatizálódhat, ösztrogén metabolitok jelenhetnek meg, így hatása egy korai modellben lehet kétarcú – részben pozitív, amit hosszabb krónikus kezelés felülír és egyértelmű károsodások alakulnak ki. Emellett a tesztoszteron kezelést rövidebb ideig tudtuk alkalmazni (DHT kezelés 10 hetes, a tesztoszteron kezelés 8 hetes volt), mivel hosszabb kezelés esetén hipertónia is megjelenik már – és ezért nem lehetett volna egyértelműen elkülöníteni a hiperandrogén állapot és a tesztoszteron kezelés hatásait (ugyanakkor DHT kezelés esetén az alkalmazott sémával 12

hetes kezelés eredményezett volna hipertóniát). Ezért a DHT modellben egyértelműbb és konzekvensebb károsodásokat tudtunk kimutatni a tesztoszteronos modellhez képest (a hosszabb kezelés és a perifériás ösztogén konverzió zavaró hatása nélkül), mivel mindkettő a korai elváltozásokra fókuszált, amely a DHT modellben egyértelmű és egyirányú volt, viszont a tesztoszteronosban részleges és inhomogén. A PCOS definíciójához szükséges eltéréseket és az alap anyagcsere elváltozásokat mindkét modell hozta, de a jelzett finom különbségek miatt a két modell nem feleltethető meg teljes mértékben egymásnak.

Meg kell jegyezni, hogy a modell váltás oka az volt, hogy az USA a korábban alkalmazott DHT pelletet tiltó listára tette, és az USA határain kívül egyedül Kanadában engedélyezték a forgalmazását az Innovative Research of America-nak (ezt a terméket egyedül ők forgalmazták) – ezt követően kerestünk hazánkban is beszerezhető alapanyagokra épülő és ekvivalensnek tűnő modellt – melyet a tesztoszteron kezelés nagyrészt, de nem teljes mértékben beváltott.

3. kérdés. Ismert – vagy legalábbis becsülhető – a D-vitaminnal nem kezelt, de nem D-vitamin hiányos étrenden tartott állatok D-vitamin szintje?

4. kérdés. Mennyire elfogadott a patkány optimális D-vitamin szintje? A D-vitamin pótlás nem farmakológiai hatású? (Nem pedig a hiányállapot megszüntetését szolgáló pótlás?)

40 nmol/l (16 ng/l) értékeket publikáltak normál D-vitamin tartalmú tápot fogyasztó állatoknál (5), gyógyszergyári kísérletes vizsgálatokban 11-15 ng/l érték is szerepelt (szóbeli közlés/ konferencia prezentáció). De viszonylag széles tartományban adnak meg patkányok vonatkozásában normálisnak tartott D-vitamin szintet – Wilson és munkatársai 37-38 ng/ml szintet publikáltak, viszont szintén alkalmaztak kiegészítő D-vitaminpótlást a standard táp mellett (6).

Szeretném felhívni egyúttal a figyelmet egy érdekes eredményünkre, miszerint testtömegre identikus mértékű D-vitamin pótlással jelentősen különböző D-vitaminszintet értünk el hím és nőstény állatokban, mely jelzi azt, hogy a testtömegén kívül egyéb tényezőket is figyelembe kell venni a pótlás kalkulációjakor. Mi 3000 NE pótlást alkalmaztunk a tápra számolva a tápban található 1000 NE/táp tömeg kg helyett, ami hím állatokban közelítően 20 ng/ml D-vitaminszintet eredményezett, a D-vitaminmentes táppal pedig 3-4ng/ml értéket értünk el: ennek alapján a pótlás nélküli irodalmi adatoknak megfelelő lehetett a pótlás nélküli hím állatok D-vitaminszintje, azaz 11-13 ng/ml körül. Nőstényekre hasonló extrapolációval 14-16 ng/ml körüli értéket becsülhetünk, mivel a pótlással 32-33 ng/ml értéket értünk el, míg D-vitamin mentes táppal 6 ng/ml-t.

A veszélyes tartományok vonatkozásában Treschel 25 nmol= 10 ng/ml alatti értéket tekintett D-vitaminhiánynak (5), amit mind hímekben, mind nőstényekben elértünk. A normál tartomány felső határa a 90 ng/ml érték, amikor még sem hipercalcémia, sem hipercalciuria nem alakul ki; míg a biztosan toxikus koncentráció 360 ng/ml (7), - ezeket az értékeket egyik csoportban sem közelítettünk meg.

5. kérdés. A szerző vizsgálatait és irodalmi ismereteit alapján mivel lehet magyarázható, hogy a D-vitamin kezelés markáns kardio-metabolikus hatásai ellenére az utóbbi évek nagy klinikai vizsgálatait (D2d, AMATERASU, SUNSHINE, VIDA, VITAL) sikertelenek lettek a kettes típusú cukorbetegség, szív-érrendszeri vagy daganatos betegségek megelőzése vonatkozásában?

Éppen ez motivált a csoportok kezelésének kialakításában. Ezen vizsgálatok egy részében véleményem szerint nem volt elegendő a csoportok közötti D-vitaminszint különbség az

élettani / kóros hatások kimutatására. Ezért szerettünk volna markáns különbségeket kialakítani és vizsgálni standard körülmények között. Biztosan hiányállapotot és ennél biztosan magasabb D-vitaminszinttel rendelkező állatokat, hogy elkerüljük néhány D-vitaminos vizsgálat gyenge pontját, hogy inadekvát kezelés miatt nem tud kimutatni különbségeket: hiszen a legtöbb vizsgálat fix dózist alkalmaz, nem célértékre kezel; egy részük, főként a régebbi vizsgálatok 400-1000 NE/ nap közötti adaggal, amely a meglévő D-vitaminszint megtartását sem feltétlenül képes biztosítani. A nagyobb adagú pótlások esetében is lehetnek olyan tényezők, amelyek nehezíthetik a valós különbségek kimutatását: ha nem ismerjük a kiinduló és a terápiát követően kialakuló D-vitaminszinteket, vagy ha a kontroll és a D-vitamin kezelt csoportok között kicsi a különbség a D-vitaminszintben.

Ugyanakkor az is valószínűsíthető, hogy a beltenyésztett, genetikailag homológ patkányokban kimutatott markáns különbségek humán viszonyok, természetes körülmények között nagyobb diverzitást mutató populációkban nem lesznek annyira jelentős mértékűek, mint amit a kísérletes körülmények alapján feltételeznénk. Kísérleti állat csak a vizsgálati gyógyszereket szedi, a vizsgálatokban résztvevő emberek sokféle étrendkiegészítőt alkalmazhatnak a vizsgálaton kívül, mely akár tartalmazhat D-vitamint, akár befolyásolhatja a D-vitamin biohasznosulását az általuk szedett készítmény.

Ismert az is, hogy az USA-ban jó az élelmiszerekkel (főként tejtermékekkel) bevitt D-vitamin (D2) pótlás, kisebb mérvű a D-vitaminhiány, így az ezen felül alkalmazott pótlás már nem feltétlenül bír egészség-nyereséggel. Például a VITAL populációjának csak 10%-a volt 20 ng/ml érték alatt – ahol a pótlás hatására elméleti megfontolások alapján a legnagyobb egészség-nyereségre számíthatunk. Míg közel felének 30 ng/ml feletti D-vitaminszintje volt a kontroll csoportban is – ahol a legkisebb egészség-nyereségre számíthatunk, ugyanakkor ennek alapján feltételezhető róluk az is, hogy valamilyen formában vittek be D-vitamint a vizsgálati készítménytől függetlenül, étrendkiegészítők vagy D2 vitaminnal dúsított tejtermékek formájában (8). Az USA-n kívül a D-vitaminhiány az egyenlítőről távolodva egyre inkább népbetegség. Hazánk a másik végletet képviseli inkább: a magyar adatok szerint a tél végén, az első napsütötte héten megmérve a populáció közel 90%-ának elégtelen a D-vitamin szintje vagy D-vitaminhiányos (9), ezért hazánkban a D-vitamin pótlás kérdését érdemes kiemelten kezelnünk.

6. kérdés. D-vitamin kezelés PCOS-ra gyakorolt számos kimutatható pozitív hatásának végeredményét valakik tesztelték klinikai végpontos (nem feltétlenül kemény végpontos), véletlen besorolásos, ellenőrzött akár nyílt típusú vizsgálatban? Milyen végpontot lenne érdemes (még) tesztelni?

Ez nagyon izgalmas kérdés. A legérzékenyebb végpont az ovuláció ténye – hazai vizsgálat is indult ennek tisztázására, ennek eredménye folyamatban van. Gyakorló klinikusként látom a határt, ahol a D-vitaminhiány anovulációt okoz önmaga jogán (PCOS-tól függetlenül is), illetve egy sávval magasabb tartományban ovuláció létrejön, de első trimeszteri vetélés alakul ki. Szerencsére ilyen durva D-vitaminhiánnyal már egyre ritkábban találkozom, de emiatt épült be a hazai meddőségi és habituális vetélés diagnosztikus protokollokba a D-vitaminszint vizsgálata és célértékre való kezelése az elmúlt években, a nemzetközi trendeken túl részben Lakatos és Takács professzorok, részben az Ő nyomdokaikon haladva saját munkásságomnak köszönhetően is.

A terhesség / terhespathologia vonatkozásában szintén kétarcú eredmények születtek a nagy vizsgálatokban, melynek ellentmondását úgy tudom globálisan feloldani, hogy a D-vitaminhiány triggerként értelmezhető: véleményem szerint a gyenge ponton fog jelentkezni a baj – van, akinek vetélés, koraszülés, van, akinek preeclampsia vagy gestatis diabetes

mellitus jelentkezik, míg szintén mások viszonylag jól tolerálják a D-vitaminhiányt. Ugyanakkor – a HAPO vizsgálatához hasonlóan - egy összesített terhességi – perinatológiai szövődmény index kialakításával talán utolérhetőek lennének ezek az összefüggések is. Valószínűleg egyéni szabályozási pontok vannak mindenkinél, melyet elérve egyes kóros mechanizmusok aktiválódhatnak és ennek megfelelően jelentkeznek esetenként különböző terhességi szövődmények. Tekintettel arra, hogy a D-vitamin a raktárakból szöveti szinten viszonylag széles határok között mobilizálódik, ezért csak extrém hiány esetén látunk komolyabb működésbeli zavarokat, - de saját klinikai gyakorlatomban is találkoztam már a szakirodalomban is ismert (10) intrauterin-újszülöttkori dilatatív cardiomyopathiával, mely az extrém fokú D-vitaminhiány rendezését követően teljes mértékben regrediált.

7. kérdés: Nem világos, hogy a szerző mire céloz, amikor azt írja: „a hipertónia kockázat fokozódása részben a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren keresztül valósul meg, így ezzel a mechanizmussal is befolyásolható gyógyszeres kezeléssel”. 7. kérdés. A hipertónia gyógyszeres megelőzésére gondol a szerző?

A menopauzális hipertónia kezelésére már az 1990-es évektől az angiotenzin mechanizmusú szereket (ACEI, ARB) preferálták (4, 11, 12) mint leghatékonyabb vérnyomáscsökkentőket, így visszafelé következtetve feltételeztem a RAAS kiemelt szerepét a menopauzában a hipertónia kialakulásában. Illetve az is ismert, hogy menopauzában emelkedett, ösztrogén pótlás mellett csökkent a prorenin és renin szintje, így a RAAS aktivitása is (13). Így a kezdeti, stabilizálódó hipertónia kezelésében gondoltam elsődlegesnek ezt a támadáspontot. Bár az utóbbi időben a RAAS gátlást, mint anti-aging kezelést is elkezdtek alkalmazni – ennek alapot adhat, hogy magát a hipertónia következtében kialakuló érkárosodást saját vizsgálataink szerint is tekinthetjük akcelerált öregedésnek (14, 15) -, jelen mondatomban nem erre akartam utalni.

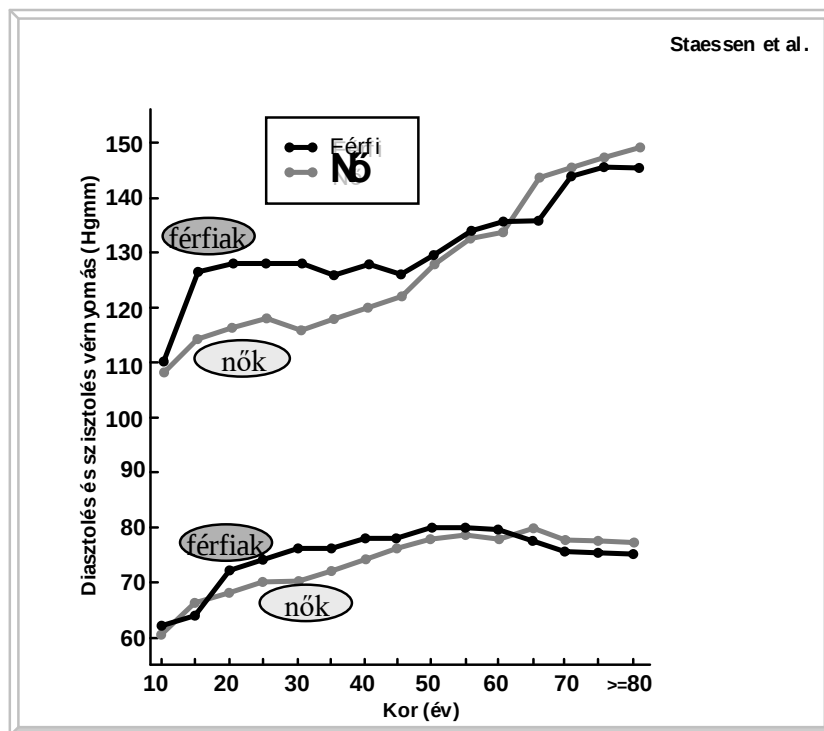
9. kritikai észrevétel: A véna saphena adaptációt vizsgáló kísérletek interpretációja közvetlenül csúszik át a nagy artériák jelenségeinek magyarázatába, ami nem kellően meggyőző, inkább túlerőltetett analógia, nem vitatva a modellben talált eredmények hitelességét.

A véna saphena adaptáció vonatkozásában azért hoztam viszonylag távoli irodalmi hivatkozásokat, mert munkacsoportunkon és Monos Emil professzor úr tanítványi körén kívül alig vizsgálták a vénás adaptáció mechanizmusait, így egyszerűen nem volt más összehasonlítási alap – persze ezt jelezhettem volna, hogy az irodalomban abszolút újdonságnak tekinthetőek vénás eredményeink, mert hasonló vizsgálatokat senki sem közölt.

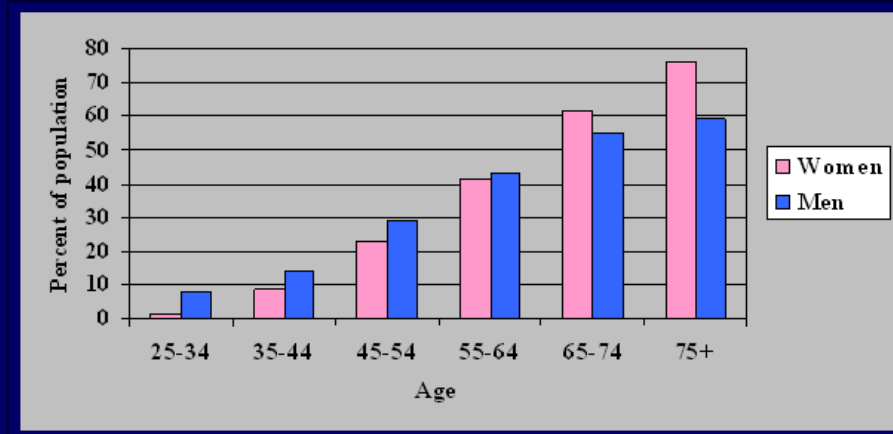
8. kérdés. Van adat arra, hogy nőkben a hipertónia incidenciája – az ateroszklerotikus eseményekhez hasonlatosan – 50-60 év között meredekebben nő, mint férfiakban?

Igen (1. és 2. ábra, (16, 17)). Ismert, hogy a szív-érrendszeri betegségek és a hipertónia is a fertilis korban nőkben lényegesen ritkábbak, mint férfiakban, és menopauzában töltött 10 év alatt mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás, valamint a hipertónia incidenciája is meghaladja már a férfiakét, azaz az emelkedés meredekebb és a hormonhiányhoz köthető. Összesített kardiovaszkuláris mortalitás vonatkozásában a menopauzában lévő nők 59%-a szív-érrendszeri eredetű betegségben hal meg hazánkban is, azaz ez válik a vezető halálókká. Ebben természetesen vezető az ateroszklerózis kialakulása, egyéb mechanizmusok mellett – ezen egyéb mechanizmusok részleteit kutattuk vizsgálatainkban. Mechanikai szempontból az

arterio- és arterioloszklerózis, az érbiomechanika kis artériákon és arteriolákon mért károsodása és a farmakológiai reaktivitás változások is szerepet játszanak.



Hypertension: Prevalence by Age and Sex



Tehát mind a vérnyomás abszolút értéke, mind a hipertóniások aránya menopauza előtt kisebb, menopauza után 10 évvel nagyobb nőkben férfiakhoz viszonyítva (1. és 2. ábra, a (16, 17) alapján – Staessen 1990, 1989). Illetve ezen felül a szív-érrendszeri betegségek és a sztrók lép elő az első számú halálokká menopauzától kezdődően (hazánkban 59% illetve 10% körüli mortalitással).

Tisztelettel köszönöm Bajnok László Professzor Úr bírálatát és hogy dolgozatom elfogadását javasolta. Bízom benne, hogy kérdéseire adott válaszaimat is megfelelőnek találja.

Budapest, 2020. 11.29.

Dr. Várbíró Szabolcs

Irodalomjegyzék

1. Zuchi C, Tritto I, Ambrosio G. (2019) Microvascular angina: Are all women created equal? Int J Cardiol, 276: 33-35.
2. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. (2012) High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal

- CORONARY VASOMOTION in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*, 59: 655-662.
3. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, Mancini M, Ghione S, Lombardi M, Pisani P, Parker H, D'Amati G, Donato L, Camici PG. (2011) Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens*, 29: 364-372.
 4. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kürzinger S, Riegger GA. (1997) Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation*, 95: 39-45.
 5. Trechsel U, Taylor CM, Eisman JA, Bonjour JP, Fleisch H. (1981) Plasma levels of vitamin D metabolites in diphosphonate-treated rats. *Clin Sci (Lond)*, 61: 471-476.
 6. Wilson HD, Horst RL, Schedl HP. (1982) Calcium intake regulates 1,25-dihydroxy-vitamin D formation in the diabetic rat. *Diabetes*, 31: 401-405.
 7. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Z, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbiro S, Lakatos P. (2012) [Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases]. *Orv Hetil*, 153 Suppl: 5-26.
 8. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, Buring JE. (2020) Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. *Circ Res*, 126: 112-128.
 9. Szili B, Szabó B, Horváth P, Bakos B, Kirschner G, Kósa JP, Toldy E, Putz Z, Lakatos P, Tabák Á, Takács I. (2018) Impact of genetic influence on serum total- and free 25-hydroxyvitamin-D in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 183: 62-67.
 10. Yilmaz O, Olgun H, Ciftel M, Kilic O, Kartal I, Iskenderoglu NY, Laloglu F, Ceviz N. (2015) Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young*, 25: 261-266.
 11. Yoshida H, Rosano G, Shimizu M, Mochizuki S, Yoshimura M. (2011) Gender differences in the effects of angiotensin receptor blockers on cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*, 17: 1090-1094.
 12. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. (2004) Gender aspects in heart failure. *Pathophysiology and medical therapy. Arch Mal Coeur Vaiss*, 97: 899-908.
 13. Danser AH, Derkx FH, Schalekamp MA, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. (1998) Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens*, 16: 853-862.
 14. Wappler EA, Antal P, Varbiro S, Szekacs B, Simon A, Nagy Z, Monos E, Nadasy GL. (2013) Network remodeling of intramural coronary resistance arteries in the aged rat: a statistical analysis of geometry. *Mech Ageing Dev*, 134: 307-313.
 15. Monori-Kiss A, Antal P, Szekeres M, Varbiro S, Fees A, Szekacs B, Nadasy GL. (2020) Morphological remodeling of the intramural coronary resistance artery network geometry in chronically Angiotensin II infused hypertensive female rats. *Heliyon*, 6: e03807.
 16. Staessen J, Amery A, Fagard R. (1990) Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*, 8: 393-405.
 17. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. (1989) The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*, 3: 427-433.