

Bírálat

Dr. Várbíró Szabolcs „A nemi hormonok kardiovaszkuláris hatásai élettani és kóros körülmények között”

című

MTA doktori pályázatáról

MTA doktori disszertációját a jelölt értekezés formában nyújtotta be. A mű 179 oldalas, a formai követelményeknek teljesen eleget tesz. Az értekezés 18 közleményen alapul, ezekből a jelölt 13-ben első vagy utolsó szerző, melyek közül 11 egy feletti impact faktorú.

Előzőleg jól kidolgozott kísérleti modelleket használ a jelölt, azokat számos ponton továbbfejleszti, a technikákban rejlő lehetőségeket igyekszik a lehető legteljesebben kiaknázni. A kísérletek és közlemények világos és célirányos koncepció mentén hoznak létre egy nagyívű és egyöntetű értekezést.

Megjegyzéseim, kritikai észrevételeim és kérdéseim:

1. Az a kitétel, miszerint a női nem védő hatású a keringési betegségekkel szemben, pontosítást igényel, mert ez elsősorban az ateroszklerotikus formákra érvényes. És ez a szemléletbeli distinkció az eredmények interpretálását is érinti. Az első téma, a nemi különbségeket a koronária artériák érreaktivitása felől való megközelítés választ kíván keresni a női hormonális miliő protektív hatására. Annak ellenére, hogy ez egy nagyon fontos állatkísérletes modell, kérdéses, hogy a humán szinten megmutatkozó fő patofiziológiai folyamatot mennyire hitelesen tudja leírni. A férfiak veszélyeztetettsége egyrészt nemcsak az ösztrogén védőhatásából, hanem az andogének jelentette rizikóból is adódik. (Ezt a szerző vizsgálata is érintik.) Ennél fontosabb azonban, hogy ez a kísérleti modell – szemben későbbiekkel – a kiserek szintjén vizsgálja a jelenségeket. A humán kardiovaszkuláris nemi különbség azonban elsősorban a nagy artériák ateroszklerózisával kapcsolatos. Az ateroszklerózis azonban rágsálókon táplálási kísérlet során – szemben a nyúllal – nem hozható létre (egyéb tényezőre, pl. génmódosításra is szükség van). Tehát a kísérletsorozatban értékelt változások ilyen szempontból közvetve vannak kapcsolatban – elsősorban az endothel diszfunkció révén – az ateroszklerotikus folyamat történéseivel. A kísérletek direktén inkább más kardiovaszkuláris betegségeket modelleznek, úgy mint a bal kamra hipertrófiát és diszfunkciót, diffúzan csökkent miokardium perfúziós rezervet, következményes szívelégtelenséget, kísér eredetű iszkémiát, kamrai ritmuszavarokat, így hirtelen szívhalált. Ezek esetében azonban a nemi különbségek kevésbé markánsak, mint a nagyér betegség, az ateroszklerózis tekintetében és a megelőzésük, illetve kezelésük is

különbözik. Példaként: a magasvérnyomás szigorú kezelése vagy az SGLT-2 gátló gyógyszerek hatékonyak a szívelégtelenséggel és kardiovaszkuláris halálozással szemben, de nincs érdemi hatásuk az iszkémiás koronária vagy cerebrovaszkuláris eseményekre.

Tehát, a mikrovaszkuláris diszfunkció egy önálló entitás – ami ugyanakkor erős kockázati tényezője, különösen nők esetében a szubepikardiális koronáriabetegségnek. Emiatt túlzottan határozottnak és nem kellően pontosnak tekinthető azon megállapítás, ami szerint a vazokonstriktor reaktivitás fokozódása hímekben jelzi a koronáriák sérülékenyebbé válását patológiás állapotokban, pl. szívinfarktus esetén. A kis és nagyér betegségek pathomechanizmusának keverése érhető tetten abban az irodalmi hivatkozásban, ami szerint a D3-vitamin csökkenti az LDL-szintet PCOS-es nőkben. Gondolom a szerző LDL-koleszterinre gondolt, ami nem magasabb PCOS esetén; az LDL partikulaszám lehet magasabb, elsősorban aterogén diszlipidémia társulásakor. Mindez azonban csak a nagyér ateroszklerózist befolyásolja, a kísér betegséget érdemben nem (erre utalnak a koleszterincsökkentők igen szerény extraateroszklerótikus hatásai is; pl. nem javítják a miokardium állapotát szívelégtelenségben).

Mindez nem vitatja el a szexuális dimorfizmus különbségeinek tisztázásában elért eredmények kórtani jelentőségét.

- 1. kérdés. A nők esetében gyakoribb mikrovaszkuláris anginát mennyiben magyarázhatják az elvégzett kísérletsorozat eredményei?*
2. 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?*
3. Az első PCOS modell esetében nincs említés arról, hogy az állatok D-vitamin szegény étrenden lettek volna. *3. kérdés. Ismert – vagy legalábbis becsülhető – a D-vitaminnal nem kezelt, de nem D-vitamin hiányos étrenden tartott állatok D-vitamin szintje? A D-vitamin pótlás helyett valójában D-vitaminnal történő kezelésről lehet beszélni. Erre utal a 21. ábra, ahol a D-vitamin alkalmazása nemcsak megszüntette, a DHT hatást, hanem szupranormális választ eredményezett.*
4. A D-vitamin hiány és pótlás modellben normál étrenden tartott, de D-vitaminnal nem kezelt állatok nem voltak. *4. kérdés. Mennyire elfogadott a patkány optimális D-vitamin szintje? A D-vitamin pótlás nem farmakológiai hatású? (Nem pedig a hiányállapot megszüntetését szolgáló pótlás?)*
5. A szerzők D-vitaminnal kapcsolatos kutatásai különösen előrevivők, de – a mérvadó ajánlások alapján – vitatni kell azon kijelentést, hogy PCOS-ben a D-vitamin is elfogadott

adjuváns kezelés. Ezt egyébként dolgozat erre vonatkozó, 105-ös, húsz éven túli hivatkozása sem támasztja alá. Az a kijelentés is túlzó, hogy a D-vitamin kis dózisban kardiovaszkuláris protektív hatással rendelkezik. A dolgozatban a magyar orvosi köztudatban elterjedt D-vitamin hiány szerepel, de a súlyosság nemzetközi megkülönböztetése, a D-vitamin deficiencia és insuficiencia sem hagyható figyelmen kívül, azért sem, mert a nemzetközi ajánlások a szűrést és kezelést elsősorban a ritkább deficienciára adják meg. A megkülönböztetés a céltartomány szempontjából is létjogosult, mert az utóbbi évek vizsgálatai alapján komoly szakértők, pl. Heike A. Bischoff-Ferrari felvetik, hogy D-vitamin céltartománya éppen az insuficiencia tartománya lenne. Ez nem zárja ki annak lehetőségét, hogy bizonyos betegségek esetén, pl. PCOS-ben a D-vitamin farmakológiai hatást tud kifejteni.

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 vizsgálatai (D2d, AMATERASU, SUNSHINE, VIDA, VITAL) sikertelenek lettek a kettes típusú cukorbetegség, szív-érrendszeri vagy daganatos betegségek megelőzése vonatkozásában?

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?

6. Az a kijelentés, miszerint a metformin kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót nem felel meg kellően a bizonyítékokon alapuló orvoslásnak. Nincs ugyanis erre tervezett klinikai végpontos véletlen besorolásos, ellenőrzött vizsgálat (a UKPDS jutott ehhez a legközelebb, de ez három évtizeddel ezelőtti állapotot modellezett, közvetett evidenciát szolgáltatva; a kitüntetett potenciális jelentőségű célzott vizsgálatot, a brit GLINT-et viszont időközben leállították). Jelenleg annyi mondható biztonsággal, hogy a metformin kezelés előnyösen befolyásol bizonyos kardiovaszkuláris rizikófaktorokat.

7. 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?*

8. A gracilis arteriolák és az aorta gyűrűk farmakológiai reaktivitásának vizsgálatai meglehetősen egybecsengőek és jól kiegészítik egymást. Különösen a D-vitamin kezelés metformin hatását potenciózó sajátsága figyelemre méltó klinikai szempontból.

9. 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.
10. Az intramuralis coronaria arteriola változásainak vizsgálata hormonhiány és hormonpótlás során számottevő adalékokat szolgáltathat a nem idejekorán és nem megfelelő női hormon készítmények paradox adverz hatásának megértéséhez.
11. A menopauza és hipertónia kapcsolatát tárgyaló fejezetben hangsúlyozásra kerül, hogy a betegség sokkal gyakoribb, mint fertilis korban. De férfiaknál is erős az életkori hatás. A vérnyomás emelkedését az életkor függvényében a rassz-sajátságok erősebben módosítják, mint a nemek közötti különbség. *8. kérdés. Van adat arra, hogy nőkben a hipertónia incidenciája – az ateroszklerotikus eseményekhez hasonlóan – 50-60 év között meredekebben nő, mint férfiakban?*

Az értekezés nyelvezete szakszerű és javarészt pontos, kevés, a korrektúra során elnézett hibával. Az irodalmi hivatkozások nem mindenütt szabványosak.

Új eredményként fogadom el az alábbiakat.

1. A koszorúereken talált nemi különbségek normális vérnyomás mellett és hipertóniában egyaránt.
2. A PCOS kezdeti elváltozásainak tanulmányozására létrehozott állatkísérletes modell.
3. Az ezen modell alkalmazása során kapott eredmények. Így a cukor és inzulin anyagcserére, valamint a kísér patofiziológiai elváltozásokra vonatkozó adatok. Kiemelendőnek tartom, hogy az androgén kezelés elsősorban az NO függő relaxációt károsította, míg a D-vitamin kezelés kompenzációs hatása NO független útvonalon érvényesül. Továbbá: az ösztrogén relaxáció hiperandrogén környezetben jelentősen csökken a nagyereken, amit a D-vitamin kezelés nem befolyásol. Korai PCOS modellben fokozott PARP aktivációt igazoltak, amit D-vitamin pótlás részben korrigált.
4. A menopauza és hormonpótlás érhatásainak vizsgálatai, különös tekintettel arra az eredményre, hogy a krónikus ösztradiol pótlás hatása nem kalcium antagonist mechanizmussal, hanem közvetlenül alakul ki kisartériákon.
5. A női nemihormon pótlás noradrenalin és angiotenzin II előkezelés mellett kialakuló vénás hatásai tekintetében tett megfigyelések.

Összességében a dolgozat szerteágazó, de mégis egybefonódó eredményeken alapul, kiemelkedően egyöntetű és igen magas tudományos színvonalat képvisel. A munka nagyszámú eredeti megfigyelést tartalmaz. Kiemelkedik a D-vitamin kezelés hatásának magyarázatául

szolgáló számos eredmény. Gyengeségként az említhető, hogy az eredményekből levont következtetések és az irodalmi kontextus értékelése nem mindig mértéktartó.

A fentiek kétséget kizáróan bizonyítják a jelölt alkalmasságát az MTA doktora cím elnyerésére.

A nyilvános vita kitűzését és az értekezés elfogadását javaslom.

Prof. Dr. Bajnok László
egyetemi tanár
PTE I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs, 2020 10. 04.