

Dr. Pogátsa Gábor Professzor Úr opponensi kérdéseire, kritikai megjegyzéseire adott válaszaim.

Igen tisztelt Professzor Úr!

Először is szeretném megköszönni, hogy disszertációmmal behatóan foglalkozott. Köszönöm az igen alapos elemzést a dicsérő szavakat és a kritikát is, amely segít munkám reális értékelésében és a hibák kijavításában.

A kérdésekre adott válaszok:

1. *Kérdés: „Testtömeg- és hastérfogat-növekedés hiányában nem lett volna helyesebb úgy fogalmazni, hogy „...a methylglyoxal ventromedialis hypothalamusba történő injectálásával...” a patkányokban olyan tünet-együttesek alakulnak ki, amelyek a metabolikus szindrómában is előfordulnak (7.oldal 27-28.sora)?”*

Válasz: Teljes mértékben egyetértek Professzor Úr megfogalmazásával, valóban az általunk használt modell csak utánozza a humán vonatkozásban leírt metabolikus szindrómát és azzal nem mindenben ekvivalens.

2. *Kérdés: „Helytelennek ítéli-e a jelölt is azt az álláspontot, amely szerint az utóbbi időben egyes gyógyszergyárak termékeik terjesztésével kapcsolatos kérdőíveikben már a metabolikus szindróma fennállásának értékeli azt, ha a tünetegyüttesnek már két tünete kimutatható?”*

Válasz: A jelenleg alkalmazott metabolikus szindróma kritériumrendszere szerint, amelyet a Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) bocsátott ki, az öt feltételből legalább háromnak jelen kell lenni ahhoz, hogy metabolikus szindrómáról beszélhessünk. Az ettől történő eltérés a nemzetközi konszenzustól messze áll, és személyes véleményem szerint olyan mértékben gyengíti a diagnosztikus kritériumokat, amely szembe megy a tudományos eredményekkel.

3. *Kérdés: „Számolni kell-e a vas anyagcserezavara (pl: vashiányos anaemia, hyperglobulinaemia) esetében a methylglyoxal károsító hatásának fellépésével?”*

Válasz: Igen, valóban számolni kell a vashiányos anaemia miatti hypoxia következményekénti oxidatív stressz hatására fellépő methylglyoxal-termelés növekedésével. Anaemia miatti eryptosisban – a vörösvértest apoptosisa során – a methylglyoxal szerepét is feltételezik (Föller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. IUBMB Life. 2008 Oct;60(10):661-8. és Nicolay JP, Schneider J, Niemoeller OM, Artunc F, Portero-Otin M, Haik G Jr, Thornalley PJ, Schleicher E, Wiedner T, Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by methylglyoxal. Cell Physiol Biochem. 2006;18(4-5):223-32.). Minden oxidatív stresszhelyzetben megnőhet a methylglyoxal képződése, ami az oxidatív stressz miatti carbonyl stressz része. Így tehát a carbonyl stressz jelzi az oxidatív stresszt is, de mivel nem csak annak kapcsán keletkeznek aldehidek, hanem az anyagcsere során is (például az acetaldehid az alkohol metabolizmusában) azt lehet mondani, hogy az oxidatív stressz mindig carbonyl stresszel jár, de a carbonyl stressz nem mindig az oxidatív stressz jele. Mint disszertációmban bemutatom, a methylglyoxal okozta carbonyl stressz azonban kiváltó oka is lehet az oxidatív stressznek.

4. *Kérdés: Vajon hat-e és milyen mértékben a methylglyoxal okozta carbonyl- illetve oxidatív-stressz az intracelluláris kalcium felhalmozódásra és lehet-e ennek klinikai jelentősége?*

Válasz: Irodalmi adatok szerint a methylglyoxalnak szerepe lehet a vascularis kalcifikáció kialakulásában és így az ischaemias szervkárosodásokban is (Chan WH, Wu HJ. Methylglyoxal and high glucose co-treatment induces apoptosis or necrosis in human umbilical vein endothelial cells. J Cell Biochem. 2008 Mar 1;103(4):1144-57).

Patkánykísérletekben a folyamatos methylglyoxal infúzió hatására megemelkedett a vérnyomás, amelynek hátterében az NF- κ B és a renin-angiotenzin-rendszer aktivációja állt, amelyről köztudott, hogy növeli az intracelluláris kalciumkoncentrációt (Dhar I, Dhar A, Wu L, Desai KM. Methylglyoxal, a reactive glucose metabolite, increases renin angiotensin aldosterone and blood pressure in male Sprague-Dawley rats. Am J Hypertens. 2014 Mar;27(3):308-16.).

A thrombocytá aggregációt is növeli a methylglyoxal, mégpedig az intracelluláris calcium koncentrációjának emelése révén, ami az atherothrombosis súlyosbodásához vezethet (Hadas K, Randriamboavonjy V, Elgheznawy A, Mann A, Fleming I. Methylglyoxal induces platelet hyperaggregation and reduces thrombus stability by activating PKC and inhibiting PI3K/Akt pathway. PLoS One. 2013 Sep 13;8(9):e74401.)

További érdekes klinikai eredmény szerint a metilglizál által módosított apoB100 (MGO-apoB100) elleni magas antitest titerű, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek coronaria calcium score-ja alacsonyabb volt, mint az alacsony antitest titerű betegeké (Engelbertsen D, Anand DV, Fredrikson GN, Hopkins D, Corder R, Shah PK, Lahiri A, Nilsson J, Bengtsson E. High levels of IgM against methylglyoxal-modified apolipoprotein B100 are associated with less coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes. J Intern Med. 2012 Jan;271(1):82-9.)

Saját eredményeink szerint vörösvértestben a methylglyoxal növeli az intracelluláris szabad kalcium koncentrációját (disszertáció 5.7. fejezet).

5. *Kérdés: „Vajon lehet-e a dohányzás módja (pl.: cigarettaszívás, pipázás vagy vizipipázás) szerint különbség a károsodások (pl. Kimmelstiel-Wilson syndroma) kialakulásában?”*

Válasz: Úgy gondolom, hogy lehet, mert saját, 5.9.4.3.2.2. ábra B panelén mutatott eredményeink szerint a papír égetéséből származó füst legalább annyira vasoaktív, mint a dohány füstje és a pipázás esetében ez a hatás kiesik. Egyértelmű választ még sem tudok adni, mivel ilyen jellegű humán vizsgálatot nem végeztünk és, legalábbis a Kimmelstiel-Wilson lézió tekintetében, az irodalomból sem ismert.

Ugyanakkor riasztó esetközlés is napvilágot látott ezzel kapcsolatban egy vizipipázás miatt kialakult eszméletvesztésről, amelyet a vizipipázás során a szervezetbe kerülő magas szén-monoxid és egyéb gázok okozhattak (Karaca Y, Eryigit U, Aksut N, Turkmen S. Syncope associated with water pipe smoking. BMJ Case Rep. 2013 Apr 19;2013.).

Ezen túlmenően egyes vizsgálatok szerint a vizipipázásnak lehetnek kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatásai is, emeli a szisztolés vérnyomást, oxidatív stresszt és prothromboticus állapotot okoz (Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, John A, Raza H, Ali BH. Cardiovascular effects of nose-only water-pipe smoking exposure in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Sep 1;305(5):H740-6.)

A kritikai megjegyzésekhez:

1. *Kritikai megjegyzés: Az értekezésben használt összes rövidítés magyarázata nem egységesen az értekezés elején található. Komolyan zavarja ez az értekezésben leírtak követését.*

Válasz: Professzor Úrnak a rövidítéseket illető megjegyzése sajnos helytálló, amit talán érthetővé tesz az a körülmény, hogy a megállapításaimhoz különböző tudományterületeken történő megfigyelések vezettek és ezeken néha különböznek az elfogadott rövidítések is.

2. *Kritikai megjegyzés: „Félrevezető a 15. oldal 17. sorában az a kijelentés, hogy „...elsősorban a diabetes mellitus leggyakoribb okával a 2-es típusú cukorbetegséggel foglalkozunk.” A 2-es típusú cukorbetegség ugyanis nem oka, hanem fajtája a cukorbetegségnek.”*

Válasz: Természetesen az a helyes megfogalmazás, amit Professzor Úr javasolt. Magam azonban egy másik megközelítésből használtam az említett kifejezést, arra gondoltam, hogy a diabetes mellitus egy tünetegyüttes, melynek hátterében különböző „okok” állhatnak.

3. *Kritikai megjegyzés: Helytelenítem a megfelelő magyar kifejezések helyett alkalmazott idegen szavak használatát. Főleg azok fonetikus írásmódját.*

Válasz: Egyetértek Professzor Úr véleményével, valóban nagy a kísértés a magyar megfelelők helyett latin, esetleg újabban angol kifejezést használni. Sajnos számos esetben követtem el ezt a hibát én is.

A fonetikus írásmódot illetően is hasonló csapdahelyzet áll fenn. Amikor toldalékot kell illeszteni egy gyakran használt latin szóhoz, komoly dilemma, hogy melyiket használjuk, a latinos írásmódot magyaros toldalékkillesztéssel (pl. nephropathiát), vagy a fonetikus írásmódot, ahhoz illeszkedő magyar toldalékkal (pl. nefropátiát). Még szokatlanabbnak tűnik a latinosan írt közkeletű szakszó, kötőjeles illesztésű toldalékkal (pl. nephropathia-t).

A fonetikus írásmódot illetően további furcsaságot figyeltem meg. Az adott szakterület szakembere, és így én is, sokkal természetesebbnek veszi saját szakszavának fonetikus írásmódját (pl. metabolikus szindróma), amit egy másik szakterület szakembere szívesebben írna latinosan (pl. metabolicus syndroma).

Saját területemnél maradva a magyar nefrológusok tudományos társaságát úgy hívják, hogy „Magyar Nephrologiai Társaság”, amit a magyar orvosi nyelv fejlesztésével,

javításával foglalkozók szerint (Ludányi Zsófia: Az idegenes és a magyaros helyesírás kérdése a magyar orvosi nyelvben. http://linguistics.elte.hu/studies/fuk/fuk07/ludanyi.zs._KA_VA_T.pdf) „Magyar Nefrológiai Társaság” formában kellene írni.

Hogy mi a kiút ebből a helyzetből, nem tudom. Legalább következetes igyekeztem lenni (ha nem is mindig sikerült) és inkább a fonetikus írásmódot alkalmaztam. Tettem ezt azért is, mert disszertációm kifejezetten határterületi, a nefrológia és diabetológia határain mozog, ráadásul elméleti klinikai és klinikai is egyben.

Még egyszer meg szeretném köszönni Professzor Úr disszertációmmal kapcsolatban végzett munkáját, segítő szándékát, szakmaiságát és tisztelettel kérem Professzor Urat válaszaim elfogadására.

Tisztelettel

Prof. Dr. Wittmann István

Pécs, 2014-03-31