

Dr. Rosivall László Professzor Úr opponensi kérdéseire adott válaszaim.

Igen tisztelt Professzor Úr!

Először is szeretném megköszönni a disszertációmmal kapcsolatban végzett munkáját, amely segíti eredményeim tágabb összefüggésekbe helyezését. Köszönettel tartozom a gondolatébresztő elemzésért, a dicséretért, a kérdésekért és a kritikáért is.

#### **A kérdésekre adott válaszaim:**

- 1. Kritikai felvetés: „Mint a dolgozatból később kiderül a jelölt, illetve munkacsoportja különböző módszerekkel, különböző veseartériás érszakaszokon relaxációs hatást mutatott ki, de azt nem vizsgálta, hogy az afferens és az efferens arteriola ellenállás aktuális változása növelte-e az effektív filtrációs nyomást. Ennek hiányában a megállapítás csak feltételezés lehet.”*

Válasz: Valóban az arteria renalis vazodilatációja nem feltétlenül jelenti azt, hogy hiperfiltráció alakul ki, hiszen ha egyidejűleg az arteriola efferens vazodilatációja is létrejön, akkor nem emelkedik az intraglomeruláris nyomás és saját vizsgálatainkban a filtrációt nem határoztuk meg. Kimutattuk azonban *in vivo*, dohányos betegekben, akut dohányzás során a vese rezisztencia indexének csökkenését, ami indirekt módon a vese fokozott perfúziójára utalhat. Így tehát, bár direkt módon a hiperfiltrációt nem mértük, de a rezisztencia index csökkenése, valamint a noduláris glomerulosclerosis és a dohányzás között kimutatott asszociáció megerősíti a hiperfiltráció lehetőségét.

- 2. Kritikai felvetés: „A 14. oldalon található „Oxidatív-és karbonil stressz betegségek” című ábrán látható irodalmi adatok alapján megrajzolt összefüggések közül kék színnel jelölte a szerző a saját adatokat. Kérdés, hogy a több mint egy tucat kék szöveg közül, melyek a korábban nem vizsgált, új eredmények.”*

Válasz: Professzor úr felvetése alapján újra áttekintettem az összefoglaló ábrát, és valóban találtam egy összefüggést, az AGE-RAAS kapcsolatot, amit ilyen leegyszerűsített formában már előttünk mások is kimutattak. Az a megfigyelésünk azonban eredeti, hogy a vese tubulointersticiumában az imidazon és a renin kolokalizálódik. Csak az összefoglaló ábra szükségszerű leegyszerűsítése keltheti azt az érzetet, hogy ez nem novum. Amennyiben a

hozzáfűzött szöveget is figyelembe vesszük (megfigyelések 4. pontja a 7. oldalon), akkor már világossá válik az originalitás.

3. *Kritikai felvetés: „A 4.7.5. fejezet (28. oldal) megállapításával kapcsolatban felmerül a kérdés, hogy a vesében a glikációs végtermékek miért a proximális tubulus sejtmagjaiban halmozódnak fel elsősorban. A felhalmozódás hogyan változik az életkorral és ez miként érinti a saját vizsgálati eredményeket, ahol a kontroll és a diabeteses betegek életkora gyakran különbözik.”*

Válasz: A glikációs végtermékek, és általában a karbonil stressz termékek leggyakrabban glikált proteinek, peptidek vagy aminosavak formájában jelentkeznek. Ezeket a proximális tubuláris epitheliális sejtek reabszorbeálják (a RAGE vagy egyszerűen a fehérje, aminosav transzporterek révén).

A proximális tubuláris epitheliális sejtekben a kor előrehaladtával bekövetkező AGE-felhalmozódásnak az lehet az oka, hogy az öregedési betegségek (cukorbetegség, hipertónia, dyslipidaemia, stb.) az öregedéssel parallel mind gyakrabban fordulnak elő és ezekben a betegségekben megnő az oxidatív stressz és így a karbonil stressz mértéke is. Fontos figyelembe venni azt is, hogy a glikációs végtermékeknek gondolt termékek egy jelentős része bármely oxidatív folyamat következtében fellépő karbonil stressz eredményeként is keletkezhet.

Saját vizsgálatunkban, ahol az összehasonlított két betegcsoport mindegyike cukorbetegből állt és életkorukban szignifikáns különbséget észleltünk, az AGE-paraméterek nem mutattak korrelációt a korrallal (46. oldal).

4. *Kritikai felvetés: „A dohányfüst hatásának vizsgálatakor a hatásmechanizmusok tárgyalásánál csak néhány összetevő kerül szóba, illetve követésre, holott a valóságban a füstben található aktív anyagok száma igen nagy még füstszűrő alkalmazása esetén is (30. oldal).”*

Válasz: Valóban vizsgálatunkban a dohányfüst oxidatív- és karbonil stresszt okozó hatására koncentráltunk, pedig a dohányzás ezeken túlmenően, számos más úton keresztül is károsodást válthat ki. A dohányzás hatásának általunk alkalmazott leegyszerűsített vizsgálata

önkéntes volt, de a modellek áttekinthetősége ezt megkövetelte. Nem általánosságban a dohányzás érdekelt, hanem a dohányzásnak az oxidatív- és karbonil stresszre kifejtett hatása, és az is csak a vese vonatkozásában.

5. *Kritikai felvetés: „Ismert, hogy a fruktóz-amin-3-kináz (FN3K) vesében különösen aktív, de milyen a megoszlása veseszöveteken belül és az egyenetlen eloszlásnak milyen pathophysiologiai következményei lehetnek (32. oldal).”*

Válasz: A pubmed listájában jelenleg (2014-04-28) 47 cikk foglalkozik a fruktózamin-3-kináz enzimmel. Ezek között található olyan, amelyik az egyes szervekben fellelhető expresszióját vizsgálta (Delplanque J, Delpierre G, Opperdoes FR, Van Schaftingen E. Tissue distribution and evolution of fructosamine 3-kinase and fructosamine 3-kinase-related protein. J Biol Chem. 2004 Nov 5;279(45):46606-13.), de sajnos jelenleg nincs olyan, amely a vesén belüli megoszlását tanulmányozta volna, pedig ennek predilekciós megoszlása valóban jelentős funkcionális és patofiziológiai jelentőséggel bírhat.

6. *Kritikai felvetés: „Vajon milyen szerepe lehet ennek azon vese szöveti károsodások kialakulásának mechanizmusában, amelyek esetén a fokozott RAS aktivitás eleve növeli az afferens arteriola disztális részének endothelialis permeabilitását és feltételezhetően a GFR mintegy egyharmadának megfelelő mennyiségű filtrációját. Befolyásolja-e a jelenség az endothel sejteket borító glycocalix réteget, illetve annak permeabilitását?”*

Válasz: Eredményeink alapján a vesében a glikáció (imidazon) növeli a reninexpressziót, ami így összekapcsolja a nem enzimátikus glikációt és a szöveti RAAS-t.

A nem enzimátikus glikáció szabadgyök-termeléssel és így a glikokálix károsodásával jár együtt. Ennek a patofiziológiai folyamatnak szerepet tulajdonítanak a diabeteses proteinuria kialakulásában (Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? Diabetologia. 2008 May;51(5):714-25.).

7. *Kritikai felvetés: „Van-e adat arra, hogy milyen a glikolizált termékek koncentrációja a podocyták által bezárt úgynevezett harmadik térben, illetve vesebetegségek kezdetén vagy korral miként változik (35. oldal)?”*

Válasz: Sajnos a podociták által bezárt harmadik térbeli AGE-koncentrációról nincs adat, de a podociták felszínén RAGE található, amely az AGE-k felvételéért és a podociták apoptózisáért tehető felelőssé (Zhou LL, Cao W, Xie C, Tian J, Zhou Z, Zhou Q, Zhu P, Li A, Liu Y, Miyata T, Hou FF, Nie J. The receptor of advanced glycation end products plays a central role in advanced oxidation protein products-induced podocyte apoptosis. *Kidney Int.* 2012 Oct;82(7):759-70.). Ezeknek a receptoroknak az aktivációja a RAAS aktivációján keresztül a podociták leválásához is vezethet (Cheng C, Zheng Z, Shi C, Liu X, Ye Z, Lou T. Advanced glycation end-products reduce podocyte adhesion by activating the renin-angiotensin system and increasing integrin-linked kinase. *Exp Ther Med.* 2013 Dec;6(6):1494-1498.), amely jól ismert szövettani elváltozás az előrehaladott proteinuriában szenvedő diabeteses nephropathias betegek esetében. A korai vesebetegségeknél ez ritka jelenség és nem ismert az életkorral való összefüggése.

8. *Kritikai felvetés: „A sokféle vizsgálat és eredmény, illetve irodalmi adat alapján mi a jelölt véleménye arról, vajon mi dönti el, hogy az egyik diabeteses beteg veseelégtelen lesz, a másik nem annak ellenére, hogy az úgynevezett, jobban mondva ismert kockázati tényezők akár még hasonlóak is.”*

Válasz: A diabeteses nephropathia erős genetikai befolyás alatt áll, bár sajnos ennek pontos háttere még nem tisztázott. Érdekes módon az általunk vizsgált fruktózamin-3-kináz génpolimorfizmus a cukorbetegség felléptével összefüggött, de a nephropathiával nem mutatott asszociációt. Számos génpolimorfizmust tesznek felelőssé a diabeteses veseelégtelenségért, de ezek egyike sem jelent kimagasló kockázatot (poligénes öröklődésű). Ismert klinikai adat szerint a 2-es típusú cukorbetegnek csak 20-40%-ában alakul ki nephropathia, szemben a retinopathiával, amely minden cukorbetegben kialakul, ha kellően hosszú a diabetes-tartam. Diabeteses szülők utódjaiban nagyobb a nephropathia kockázata, ha az egyik cukorbeteg szülő proteinuriás és még emelkedettebb, ha mindkét cukorbeteg szülő proteinuriás. Biztosnak tűnik a dohányzás, a vércukorbeállítás és a RAAS-gátlás szerepe is.

9. *Kritikai felvetés: „A vizsgálatok tükrében mi a jelölt véleménye, hogy a mikroalbuminuria a vesekárosodások oka vagy következménye, vagy esetleg mindkettő.”*

Válasz: A diabeteses nephropathiában nagy fontosságú (de nem kizárólagos jelentőségű) a kóros albuminuria, ami következménye a glomeruláris vesekárosodásának és egyszerre oka is a tubulointersticiális elváltozásoknak. Azokkal érték egyet, akik szerint a kóros albumin- (és általában protein-) vizeletürítést minden eszközzel csökkenteni kell, mert ezzel a vesefunkció vesztesét mérsékelni tudjuk. Kétségtelen azonban, hogy manapság a RAAS gátlásával sok

albuminuriás (proteinuriás) beteget tünetmentessé teszünk (az albumin és a proteinürítés szempontjából) mégis fokozott GFR-vesztés észlelhető, ha sokkal kisebb mértékű is, mint a kóros albuminuriások esetében. Az eredményesebb kezelés érdekében további új eljárásokra lenne szükség.

10. *Kritikai felvetés: „A kapott eltérésekben mennyi szerepe lehet a kornak, illetve a diabetesnek magának. Ebben a vizsgálati leírásban, ellentétben a többivel, nem szerepel a felhasznált statisztikai eszközök leírása. Milyen az összefüggés a kor és a kreatinin clearance között, illetve a szérum AGE és a kor között?”*

Válasz: Valóban, a két vesefunkciós csoport (>80 ml/perc és <80 ml/perc) között különbség adódott a kor, a diabetes tartam és a BMI tekintetében is. Ez nem meglepő, hiszen a vesefunkció beszűkülése a kor és a diabetes tartamának előrehaladtával várható. A BMI pedig közismert módon idős vesebetegekben csökken és ez a katabolikus állapot válik a fő mortalitási kockázati tényezővé az idős vesebeteg populációban a paradox epidemiológia szerint.

Ebben a fejezetben sajnos elmulasztottam kiemelni a statisztikát, az 5.1.2.2. „Módszerek” fejezetbe illesztettem bele és így a 42. oldalon az 5.1.3. „Eredmények” fejezet előtt található. A kor és a kreatinin clearance között jól ismert a negatív korreláció, egészségesekben 30 év felett általában a 0,5-1 ml/perc/év a GFR-vesztés, ami cukorbeteg-vesebeteg populációban, kezelés nélkül 10 ml/perc/év-re emelkedhet. Az AGE-paraméterek és a kor között nem találtunk összefüggést egyik csoportban sem (46. oldal, az 5.2. fejezet előtti mondat).

11. *Kritikai felvetés: „Az FN3K G900C polimorfizmus vizsgálatakor a szerző kimutatta, hogy a CC homozigóta betegek későbbi időpontban kerültek felismerésre és a betegség fennállásának időtartama is rövidebb. A funkcionális összevetéskor nem kellene azonos fennállási idejű GG, GC homozigótákkal összehasonlítani a CC adatokat?”*

Válasz: A 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának időpontja nem teljesen „objektív”, hiszen a betegség nem kezdődik olyan alarmírozó tünetekkel, mint az 1-es típusú cukorbetegség. Ezért több-kevesebb olyan szubjektív tényező is szerepet játszik a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának időpontjában, mint például a beteggondozás alaposága, a tünetek korai értékelése, stb. Ennek ellenére a legtöbb epidemiológiai vizsgálat elfogadja kiindulópontként a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisának időpontját és az ehhez szorosan kötődő diabetes-

tartamot. Ezeket felhasználva nyertük génpolimorfizmus-vizsgálatunkban a jelzett eredményeket.

Kétségtelen, hogy a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulását befolyásolhatta az egyes genotípusok különböző kora és erre nem korrigáltunk, ami gyengíti az ebből levont következtetésünket. A fő kijelentésünk azonban nem az, hogy a mikrovaszkuláris szövődeményekkel hiányzik az összefüggés, hanem az, hogy a génpolimorfizmus és a cukorbetegség között kapcsolat állhat fenn.

12. *Kritikai felvetés: „E modellben mi a fokozott renin elválasztásának mechanizmusa? Lehet-e magyarázni ezt a nemrég magyar szerző által a vesében elsőként leírt renin szekréció metabolikus szabályozásával? Egyáltalában a renin immunhisztokémiai fokozott festődése mit jelent? Fokozott termelődést, fokozott szöveti felvételt vagy csökkent szekréciót? A kísérlet folyamán jelentősen emelkedett a vérnyomás és ez nehezzé teszi az IGT hatás vizsgálatát, értékelését. Egy normalizált vérnyomású csoport igen értékes információt adhatott volna. A vesében meglévő különböző elhelyezkedésű renin-angiotenzin rendszerek nem egyformán aktiválódnak, gyakran ugyanaz az inger ellentétes hatást vált ki. Itt viszont mintha egy irányba mutatnának a változások, miért?”*

Válasz: A Rosivall Professzor Úr által leírt renin szekréció és a következménye a juxtaglomeruláris apparátusban játszik fontos szerepet (Rosivall L, Mirzahosseini S, Toma I, Sipos A, Peti-Peterdi J. Fluid flow in the juxtaglomerular interstitium visualized in vivo. Am J Physiol Renal Physiol 291: F1241–F1247, 2006.). Saját vizsgálatunkban annyit tudtunk igazolni, hogy a vese papilláris területén, a peritubuláris kapillárisoknak megfelelően az imidazon és a renin immunhisztokémiai jelölődése kolokalizálódik. Magyar szerző által vezetett munkacsoport igazolta a vese gyűjtőcsatornáinak renintermelését (Kang JJ, Toma I, Sipos A, Meer EJ, Vargas SL, Peti-Peterdi J. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. Hypertension 2008;51:1597–1604.), melynek in vivo vizualizációját magyar szerzők végezték el (Prokai A, Peti-Peterdi J. Recent advances in tissue (pro)renin imaging. Front Biosci (Elite Ed). 2010 Jun 1;2:1227-33.). Valóban lehetséges, hogy a vese papilláris területében lejátszódó renintermelés-növekedés metabolikus szabályozásáról nyertünk információt vizsgálatunkban. Köszönjük Professzor Úr ötletét.

Immunhisztológiai és immun-elektronmikroszkópos vizsgálatunk alapján nem tudjuk eldönteni, hogy ez a reninjelölődés-fokozódás „*Fokozott termelődést, fokozott szöveti felvételt vagy csökkent szekréciót*” jelent-e?

Az általunk kidolgozott komplex anyagcseremodell (a metabolikus szindrómához hasonló állapot) nem teszi lehetővé az egyes komponensek (cukoranyagcsere, zsíryanycsere, vérnyomás) szerepének szétválasztását, viszont jól modellezi a humán metabolikus szindrómát.

Modellünkben a glomeruláris mezangiális és a papilláris peritubuláris reninpozitivitás-növekedés valóban egyformán változott, ami koherens a metabolikus szindróma okozta egyidejű glomeruláris és tubulointersticiális károsodással.

13. *Kritikai felvetés: „5.5.3.1. táblázatban (A kontrol csoport IgA nephropathiás betegek klinikai és oxidatív stressz, valamint szérum AGE-paraméter adatai) ismét felvetik a kérdést, hogy amíg a kontroll csoport átlag életkora 32 év, a normál vesefunkciós nephropathiásoké 41 év, addig a csökkent vesefunkciójú betegeké 49 év. Az emelkedett AGE érték mennyiben tükrözi a kort és mennyiben a betegség hatását?”*

Válasz: Az eredményeket korra korigáltuk (77. oldal 5.5.3.3. fejezet), így az életkor hatását kiküszöböltük.

14. *Kritikai felvetés: „A vizeletben történő meghatározásokat mennyiben befolyásolhatja vagy zavarhatja a különböző kémiai természetű gyógyszerek vizeleten keresztüli ürülése?”*

Válasz: Valóban a vizelet hosszabb időn keresztül, akár fagyasztott formában történő, tárolása esetén a vesebetegek által szedett számos gyógyszer jelentősen befolyásolhatja a vizeletben ürített fehérjék állapotát. Vizsgálataink valószínűsítik, hogy az antioxidáns és egyéb célból alkalmazott szerek pl. N-acetilcisztein, alfa-liponsav, stb., a tárolás során megváltoztathatják a vizeletben ürített molekulák, elsősorban a fehérjék szerkezetét. Köszönjük a felvetést, eredményeinkből ezt a következtetést is le kellett volna vonnunk.

15. *Kritikai felvetés: „A glomeruláris típusú hematuria modellezése karbonil- és oxidatív stresszel című fejezetben található munka nem fedi a címet, mert valójában nem hematuria modellezésről van szó, hanem annak vizsgálatáról, hogy a vörösvérsejt in vitro karbonil- és oxidatív stresszel történő kezelése hogyan hat a vörösvérsejt membránra, illetve morfológiájára.”*

Válasz: Valóban ez a címadás talán kicsit túlságosan is klinikus szemléletű, azonban munkánk során végig az vezetett bennünket, hogy megismerjük az ún. glomeruláris haematuria kialakulásának mechanizmusát, és ebből esetleg következtetéseket tudjunk levonni a vesében zajló folyamatokra. Amit megfigyeltünk az beleillik abba az általános pathomechanizmusba, amit sok sejtlen megfigyeltek oxidatív stresszben és „bleb formation” kifejezéssel illetnek. A címben is hangsúlyoztuk azonban, hogy nem a vörösvértetek extravazációjának tanulmányozását, hanem a glomeruláris típus kialakulásának kutatását tűztik ki célul: A cím „Glomeruláris típusú haematuria modellezése karbonil- és oxidatív stresszel” volt.

A glomeruláris haematuriára jellemző vörösvértest bleb formation-t úgy hoztuk létre, hogy a vörösvérteteket a metilglioxállal történt inkubáció után vizeletben reszuszpendáltuk, tehát az oxidatív és a karbonil stresszen kívül kellett még a vizelet, közelebről nem identifikált hatása is. Meghatároztuk a glomeruláris haematuriasok átlagos vizelet fajsúlyát is, ami 1011-nek bizonyult és a normális morfológiájú haematuriasok vizelet fajsúlyát, ami 1010-nek adódott. A fejezetben leírtak óta úgy tekintek a glomeruláris haematuriára, hogy az a vesében zajló oxidatív és karbonil stressznek a jele.

16. *Kritikai felvetés: „Fontos annak megerősítése, hogy a dohányzás elősegítheti, illetve kiválthatja a noduláris glomerulosclerosis kialakulását. Mi lehet azonban ennek az igazi pathomechanizmusa? Valaki valóban bizonyította az afferens arteriola dilatációját, az efferens arteriola hasonló reakciója nélkül, vagy esetleg az efferens vazokonstriktió kialakulását?” és „A dohányzás okozta renalis artéria relaxáció vizsgálati eredményének megtárgyalásakor - ahogy már jeleztem - újra és újra hivatkozás történik a következményes hiperfiltrációra, amelynek jelenléte az eredményekből semmilyen módon nem következik sem az elvégzett humán vizsgálatokból, sem az in vitro érvizsgálatokból. Ezért az eredmények magyarázatakor óvatosabb fogalmazás szükséges.”*

Válasz: A noduláris glomerulosclerosis cukorbetegségben kialakuló formája morfológiailag teljesen megegyezik a nem diabeteses noduláris glomerulosclerosisissal és ez utóbbi betegcsoportban az irodalom szerint a betegek 100%-a dohányos. Humán vizsgálatban (n=10.118) igazolták, hogy a dohányzás megléte alapján általában, sőt a dohányzás dózisa (mind a napi, mind a kumulatív csomagév) alapján is a hiperfiltráció megjósolható. Ebben a vizsgálatban a 117 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> értéket vették a hiperfiltráció határértékének. A dohányzás 32%-kal növelte a hiperfiltráció kockázatát, amely ismertén az arteriola afferens és efferens tágassága közötti diszkrepancia következménye, és amely egybevág saját eredményeinkkel (Maeda I, Hayashi T, Sato KK, Koh H, Harita N, Nakamura Y, Endo G, Kambe H, Fukuda K. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. Clin J Am Soc



Nephrol. 2011 Oct;6(10):2462-9.). Egy másik klinikai vizsgálatban a dohányzás okozta hiperfiltráció korrelált a szubklinikus gyulladás markerének, a hsCRP-nek a szintjével (Sauriasari R, Sakano N, Wang DH, Takaki J, Takemoto K, Wang B, Sugiyama H, Sato Y, Takigawa T, Takahashi N, Kanbara S, Hitomi Y, Nakamura H, Ogino K. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. Hypertens Res. 2010 Nov;33(11):1129-36.). Pathofiziológiai vizsgálatról azonban, amelyben direkt módon dohányfüst hatására mérték volna az arteriola afferens és efferens tágasságának változását, nem tudok.

17. *Kritikai felvetés: „A jelöltnek először sikerült kimutatnia immunhisztokémiai módszerrel humán vesemintákban o-glikozilációt. A pozitivitás lokalizációja milyen viszonyban van a renin, illetve a szöveti angiotenzin megjelenésével diabetes mellitusban?”*

Válasz: Sajnos pillanatnyilag nem áll rendelkezésre sem irodalmi, sem saját adat az O-glikoziláció és a RAAS veseszöveti lokalizációs viszonyát illetően.

18. *Kritikai felvetés: „A jelölt vizsgálata alapján felveti a para-tirozin szuplementáció lehetséges szerepét az oxidatív stressz szubakut hatásainak ellensúlyozásában. Az alap kutatásokon kívül vannak-e ehhez a javaslatához humán támogató adatok is?”*

Válasz: A kóros orto- és meta-tirozin megjelenéséről, fehérjékbe történő *in vivo* beépüléséről említést tettünk humán vizsgálataink kapcsán a Disszertáció 6.2.; 6.3.; 7.3. és 7.4. fejezetében. Legújabban közölt, dializált betegeken végzett vizsgálatunk alapján is felvetettük szerepüket az eritropoetin-rezisztencia kialakulásában (Kun S, Mikolás E, Molnár GA, Sélley E, Laczy B, Csiky B, Kovács T, Wittmann I. Association of plasma ortho-tyrosine/para-tyrosine ratio with responsiveness of erythropoiesis-stimulating agent in dialyzed patients. Redox Rep. 2014 Apr 3. [Epub ahead of print]). A para-tirozin-szuplementáció hatásának vizsgálatát tervezzük, jelenleg úgy tűnik, hogy a 60 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> alatti GFR-ű cukorbetegben lehet igazán hatékony.

Válaszaim végén még egyszer köszönöm Professzor Úr részletes és tanulságos bírálatát, fáradozását és a felvetett ötleteket, amelyek révén új irányokban is elindulhatok. Egyben tisztelettel kérem Professzor Úrtól válaszaim elfogadását.

Tisztelettel

Prof. Dr. Wittmann István

Pécs, 2014-04-29