

Tisztelt Professor Úr!

Megköszönöm, hogy a téma szakértőjeként elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, hogy munkámat mélyrehatóan tanulmányozta és véleményezte. Bírálatában megfogalmazott kérdések és a kritikai megjegyzések tanulságul szolgálnak számomra jövőbeli kutatási terveim készítésekor. Köszönöm, hogy összesítve munkámat nyilvános védésre alkalmasnak találta. Értekezésem célkitűzéseinek sorrendjében feltett kérdéseire alábbiakban válaszolok.

1. A szerző 10 célkitűzése közül az elsőben a csökkent D vitamin ellátottság prevalenciáját vizsgálta posztmenopauzális nőkben és hasonló korú férfiakban. Az eredmények az irodalmi adatokkal egyeznek. A férfiaknál a FRAX érték (törési kockázatértékelés) és nem a BMD társul a D-vitamin vérszintekkel, ellentétben a nőkkel. Ez a megállapítás újdonságnak számít, de a szerző nem ad magyarázatot arra, hogy milyen mechanizmussal romlik a FRAX érték D vitaminhiányban, ha BMD érték nem csökken. Az eredmények számszerű ismertetése nélkül a szerző azt írja, hogy a vizsgált csontmarkerek viszont inverz korrelációt mutattak a BMD-vel. Szerző szerint melyik vizsgálati paraméternek van a legjobb prediktív értéke a törési kockázatra: a D vitamin szint, a BMD, a csontmarkerek ill. a FRAX érték közül?

A FRAX algoritmus 2008 óta használatos és nyilvánosan elérhető, ezért 2002-ben a posztmenopauzális nők vizsgálata idejében nem tudtuk a FRAX kérdőívet használni és nem tudjuk, hogy milyen módon korreláltak volna a FRAX értékek az egyéb vizsgált paraméterekkel. A FRAX algoritmus femurnyak BMD értéken kívül 11 egyéb adatot is értékel és a végső FRAX érték ezen tényezők összegzéséből származik populáció specifikus módon. A FRAX értékekkel talált összefüggés a benne foglalt 12, különböző mértékben súlyozott paraméterrel talált összefüggés. Köszönöm az észrevételt, a számszerű ismertetés kimaradt az eredmények fejezetből, ami részletezte volna a vizsgálat csontmarkerek inverz korrelációját az FN és LS BMD értékekkel a HunMen vizsgálatban.

Ismereteim szerint elégtelen irodalmi adat áll rendelkezésünkre csontmarkerszintek alapján a törési kockázat becslésére. A csontmarkerek korlátozott alkalmasságának fő oka a jelenleg alkalmazott módszereknél igen nagy valószínűséggel az egységes, harmonizált reagensek és mérési technika hiánya miatt. Az alacsony D vitaminszint gyakori csonttörést elszenvedett betegekben, és a FRAX algoritmus, ami magában foglalja a femurnyak BMD-t, által képzett érték(ek) a legjobban elfogadott törési kockázat becslésre.

2. A harmadik célkitűzés a csontmarkerek vizsgálata volt a várandósság során. Az eredmények alapján az OC és PICP (I.típusú kollagén C terminális propeptidje) szintek megemelkedtek a terhesség során és magasak maradtak a születést követően 6 hónapig. A rezorptios markerek a szüléskor emelkedettek voltak, majd normalizálódtak. Az eredmények alátámasztják azt, hogy a magzat csontfejlődéséhez szükséges kalcium az anyai csontrendszer rovására biztosítható.

Kérdésem az, hogy ezt fiziológiásnak kell e tekinteni, vagy van a fokozott csont átépülésnek egy olyan mértéke, ami már patológiás? Lehetne e kedvezően befolyásolni ezt a folyamatot több kalcium és D vitaminpótlással? Milyen adagú D vitaminpótlást tart indokoltnak a várandósság és a laktáció idején?

Az általunk vizsgálat fiatal terhesek közül egyik BMD értéke sem közelítette az osteopeniás vagy az osteoporotikus T-score-t, a tapasztalt csontvesztést minden alkalommal a szoptatás abba hagyása után pótlódott / rendeződött. A miénkhez hasonló irodalmi adatok alapján nagy valószínűséggel a tapasztalt jelenség fiziológiás, a csontanyagcsere élettani reagálásáról lehet szó és csontvesztés a gesztációs időszak után pótlódik. Ezt igazolja, hogy a többször szült nők népességében sem találtak magasabb törési kockázatot, mint a nem szültek között. Azonban ismeretes egy rendkívül ritka, terhességgel összefüggő csontritkulás is. Feltételezhetően kedvezően befolyásolható a folyamat kalcium és D vitaminpótlással. A 2022-es magyarországi D-vitamin konszenzus fokozott D-vitaminhiány kockázatuk miatt a várandósok és szoptató anyák számára 25OHD vitaminszint meghatározást és D-vitamin-hiányban napi 2000 NE D3-vitamin adását javasolják normál vérszint-tartomány eléréséhez és fenntartásához. A hazai klinikai várandósgondozási gyakorlatban ennek alkalmazása azonban nem általános, gyakoribb a várandósoknak adott multivitaminnal bevitt, legfeljebb napi 1000 NE D3 vitamin.

3. Milyen eredmények ill. mellékhatások vannak MHT kezelésekkel nem SLE miatt kezelt osteoporotikus nők esetén?

A több, mint 2 évtizeddel ezelőtt publikált Women's Health Initiative (WHI) tanulmány a kombinált ösztrogén+progesztogén MHT közel 5 éves alkalmazása során a várt kedvező hatások helyett kedvezőtlen szervrendszeri hatásokat mutatott ki a nők nagyobb hányadában [Roussow JE et al. JAMA 2002;288:321-333.]. Ilyenek voltak a szív-érrendszeri betegségek és a thromboemboliás szövődmények gyakoribb száma és magasabb halálozás a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ezek a komplikációk azonban főleg azokban jelentkeztek, akiknek terhelő előzményi adatai voltak, így a MHT alkalmazók előzetes vizsgálata, a fokozott kockázatúak kiszűrése esetén ez a ráadás-kockázat jelentősen csökkenthető, akár megszüntethető volt. Ezt a fáradságos procedurát azonban érdemes volt vállalni, mivel a menopauzába jutó nők több, mint fele éveken át szenved az ösztrogénhiány okozta tünetektől, közülük kiemelkedően a vazomotor tünetektől (hőhullámok, éjszakai izzadási rohamok), valamint a kapcsolódó alvászavaroktól. Ugyanakkor ezek hatékony csökkentésére nem állt rendelkezésre más gyógyeljárás. Csak az idén közölt klinikai vizsgálatok és gyógyszerfejlesztés [fezolinetant –Johnson KA et al. J Clin Endocrinol Metab 2023;108:1981-1997.] adott egyenértékű alternatívát a MHT alkalmazásával szemben ebben a javallati körben. Vizsgálatunk idején azonban nem volt más, mit a MHT, ennek legkíméletesebb formáját a transzdermális tapasz alkalmaztuk vizsgálatunkban. Posztmenopauzális SLE betegeink kórtörténetét gondosan elemeztük és kizártuk a tanulmányból akinél ellenjavallatot

állapítottunk meg. Az MHT kedvező csonthatásai mellett az ösztrogénhiány miatti vazomotor tünetek javulása járulékos előnynek bizonyult.

4. Sajnos a 121o. 4.6.1. fejezet első bekezdés utolsó mondata nem érthető teljesen, ezért nem világos, hogy milyen adatból vonta le a szerző azt a megállapítását, hogy a „FRAX algoritmus által mért törési kockázat alulbecsüli a valódi kockázati szintet 2-es típusú cukorbeteg férfiakban és indokolják a cukorbetegségnek, mint önálló kockázati tényezőnek integrálását a FRAX algoritmusba”. Kétségtelen, hogy vannak az idézett hivatkozásokban ezt alátámasztó közlemények is.

A FRAX rendszer nem képes a törési kockázat minden létező elemét integrálni, pl. a T2DM esetében kimutatható csontminőség-romlást, ami nyilván hozzájárul a törési kockázat növekedéséhez, felülírva a magasabb BMD értéktől várható törés elleni védő hatást.

T2DM betegcsoportnál mért magasabb BMD értékek fals módon kedvezőbb FRAX értékeket képeznek. Ezzel a megfigyeléssel indokoltuk a T2DM bevonásának javaslatát a FRAX algoritmusba, mint kockázati tényezőt, mivel ott csak a T1DM szerepel, mint kockázati tényező a FRAX algoritmusban.

5. Bár az irodalmi adatok is megerősítik, hogy a 25OHD tartósan stabil marad -70°C -on tárolva, a szerző mégis fenntartásokat fogalmazott meg, a 6 éves, -70°C -on tárolt minták stabilitásával kapcsolatban. Végeztek stabilitási mérést is a korábban alkalmazott módszerrel?

A vizsgálatunk idejében (2017-ben) bizonytalan voltam a minták stabilitásában -70°C -on tárolva. Később az IFCC C-BM tagjaként alkalmam volt Cavalier Professor Úrral megosztani a bizonytalanságomat, és ő 2021-ben publikálta a saját tapasztalatait miszerint -80°C fokon 5 éves tárolás során minimális, elhanyagolható változás tapasztalható a mért 25OHD vitaminszintekben [Clin Chem Lab Med 2021;59:e389-e391.]. Sajnos nem volt lehetőségünk a stabilitási mérést végezni a korábbi alkalmazott HPLC módszerrel, mivel a vizsgálatot 2014 júniusában megszüntettük.

6. Mi a szerző véleménye arról, hogy a 75 nmol/l alatti értéket az irodalom mégis hypovitaminózisnak tartja, és milyen magas 25OHD szint esetén jön szóba a D vitamin intoxikáció megállapítása?

Lausanne-ban (Svajc) 2003-ban a 5th International Symposium on the Nutritional Aspects of Osteoporosis egyik kerekasztali megbeszélésen javasolták először a 75 nmol/L határértéket. A bizottság tagjai Bess Dawson-Hughes, Robert Heaney, Michael Holick, Paul Lips (aki korábban a 50 nmol/L határértéket javasolta), Pierre Meunier és Reinhold Vieth voltak és ezt a határértéket találták, mint az az optimális határ ami felett maximálisan szupprimált a vér PTH koncentrációja, legnagyobb a kalcium felszívódás, legmagasabb a csont ásványianyag sűrűség, csökkent az elésések gyakorisága és a csonttörések rátája.

Az Endocrine Society irányelve szerint extrém ritka a D vitamin intoxikáció, és legalább egy 357 nmol/L 25OHD vitaminszint tartós fennállása szükséges intoxikációval összefüggő tünetek kiváltására [Holick MF et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911–1930.].

7. A kilencedik célkitűzése a diéta és a földrajzi szélesség kapcsolata volt a 25OHD koncentrációk értékével Közép-Kelet Európában. Az adatok ismertetése alapján talán helyesebb lett volna, ha vizsgálati régióként a célkitűzésben a Közel-Kelet és Európa szerepel, - hasonlóan az értekezés alapjául szolgáló közleményhez-, mivel a feldolgozott adatok ebből a lényegesen nagyobb régióból származtak.

Köszönöm az észrevételt.

8. Azonban ha elfogadjuk a szerző 7 és nyolcadik pontban tett megállapításait 25OHD szintek meghatározásának nagy szórásáról, akkor ebben a régióban elvégzett 25OHD mérések nagy szórása megkérdőjelezi az értékek használhatóságát.

A tanulmányunkban nem történt adatmódosítás a 25OHD mérésre használt módszer szerint, bár tanulmány korai időszakában az eredmények jelentős ingadozást mutattak az alkalmazott assay-től függően. Azonban a BioSource reagensekkel kapott adatokat kizártuk, mert ez a módszer a többiekénél sokkal magasabb értékeket adott.

9. Az étrend vizsgálatára egy FAO adattárból a népesség átlagos táplálékfelvételét használták. Jól ismert tény, hogy a napjainkban fogyasztott táplálékokból csak a tengeri halak, az erdei gomba ill. a szabadban tartott állatok teje, tojása tartalmaz természetes D vitamint olyan mértékben, ami befolyásolja a vérszintet. Nem szerepelt ugyanakkor a lakosság D vitamin pótlásának figyelembe vétele a vizsgálatban.

Milyen összefüggést ismer a szerző a FAO adattárban megadott ételek és azok kalória, zsír, fehérje stb. tartalma és a D vitamin tartalmuk között?

Az értekezés 140. oldal utolsó sorában szerepel, hogy a D-vitamin pótlás a vizsgált országokban alacsony szintű volt. Valóban igaz, hogy a táplálékok csak csekély mértékben járulnak hozzá a vér 25OHD szintekhez, azokat több más tényező, mindenek előtt az UVB sugárzás mértéke és az azt módosító faktorok eredője befolyásolja. Ugyanakkor a tápanyagok összetétele befolyásolhatja a D-vitamin anyagcserét, pl. előanyagok bevitelével, a tápcsatornából történő felszívódás befolyásolásával (zsírok), és természetesen az étkezési szokások, a fogyasztott ételek összetétele által. Közleményünkben [435] a tápanyagok országok/régiók szerint változó zsír, fehérjetartalma helyett inkább a különböző tápanyagok mennyiségi aránya, energia-adó hányada és a 25OHD vitamin szintek korrelációit vizsgáltuk, bemutatva pl. a 40-43. sz. táblázatokon és a 16-19 sz. ábrákon. Megállapítottuk, hogy a D-hypovitaminózis jelentős mértékű a vizsgált régiókban. Célunk volt, hogy keressük ennek a jelenségnek okait és megelőzési lehetőségeit. Következtetésünk szerint az étrendi és életmódbeli változtatások ezt csekély mértékben befolyásolhatják. Ezért javasoltuk a D-vitamin bevitel kiegészítését a gabonából készült ételek és tejtermékek D-vitamin fortifikációval, mint költséghatékony és gyorsan megvalósítható eljárást.

10. Milyen feltételezés alapján választották a téli napfordultót az UVB sugárzás és a D vitaminszint változása közti korreláció vizsgálatára?

Az UVB sugárdózisok egy olyan közleményből származnak, amely az UVB sugárdózis és a pancreas carcinoma incidenciájának kapcsolatát elemzi országokként [Garland CF et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2016;155:257–263.]. A közleményben az effektív UVB

sugárexpozíció számolásának forrása a NASA adatbázisa volt, amely az atmoszféra külső határán mért napsugárzás mérésén alapult a szoláris dél időpontjában minden résztvevő ország tanulmányi centruma felett a téli napforduló napján. Egyéb adat nem állt rendelkezésünkre.

11. Milyen feltételezés alapján merült fel, hogy lehet összefüggés az étrend és a földrajzi szélesség között?

Tanulmányunk megvizsgálta a hipotézist, mely szerint az állati termékek az étrendben fontos forrásai a D-vitaminnak és hogy a kevés állati terméket tartalmazó étrend a Közel-Kelet és Észak-Afrika (MENA) régióban jelentős oka lehet az itt mérhető alacsony 25OHD vérszinteknek. Utalok még a 9. kérdésre adott válaszomra a táplálék-komponensek D-vitamin anyagcserét befolyásoló hatásáról. Továbbá vizsgálatunk kapcsolatot tárt fel a földrajzi szélesség, az UVB-kitettség valószínűsége és a 25OHD vérszintek között Közel-Keleten és Európában.

12. A szerző melyik saját vagy irodalmi adatról gondolta, hogy bizonyítja a D-vitamin adás hatékonyságát a COVID-19 fertőzések és halálozás kockázatának csökkentésében?

Közleményünket a Nutrients folyóirat 2020. március 12-én fogadta el. Természetesen akkor még D-vitamin terápiais, vagy preventív hatásairól COVID-19 esetében közvetlen adatok nem álltak rendelkezésre. Viszont más vírusfertőzések és D-vitamin vérszintek, illetve terápiais/megelőző vizsgálatokról igen. A COVID tekintetében fontosnak tartottuk, hogy Wuhanban a járvány kitörése télen történt amikor a 25OHD szintek alacsonyak. Jó modellt jelentettek az influenza-fertőzésben mért D-vitamin vérszintje és a D-vitamin adás hatásairól szóló közlések, vagy pl. az RSV fertőzések kapcsán szerzett tapasztalatok. Különösen fontosnak látom a pro-inflammatorikus citokinek hirtelen tömeges megjelenését súlyos vírus, vagy bakteriális fertőzések során („citokin-vihar”). Ismeretes, hogy a COVID-járvány gyors terjedése és a súlyos, halálos esetek szaporodása idején ezt a jelenséget hamar azonosították. A COVID-ra vonatkozó közvetlen adatok hiányában feltevésekkel, analógiák keresésével tudtuk a D-vitamin hiány szerepét valószínűsíteni a betegség folyamatában, illetve D-vitamin adás lehetséges akár halálozást csökkentő preventív vagy kuratív szerepét. A későbbi történések sok feltevésünket igazolták.

Tisztelettel:



Dr. Bhattoa Harjit Pal

Debrecen, 2023.08.24.