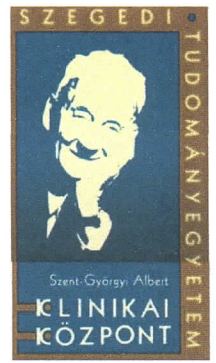




SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar és Klinikai Központ
REUMATOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI KLINIKA

Igazgató: Dr. Kovács László, tanszékvezető egyetemi tanár
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57. Tel./Fax: 62/341-520
E-mail cím: office.reumak@med.u-szeged.hu
www.klinikaikozpont.u-szeged.hu/reuma



Opponensi szakvélemény
Dr. Bhattoa Harjit Pal

A csontanyagcsere és a D-vitamin-háztartás biokémiai markerei. Analitikai kihívások, klinikai alkalmazások című MTA doktori értekezéséről

Dr. Bhattoa Harjit Pal doktori értekezése 17 db, 2003. és 2021. között megjelent közleményben publikált kutatások eredményeit foglalja össze. Általánosságban véleményem, hogy a témaválasztás és a kutatási tevékenység egy nagyon fontos területen adott sok értékes új információt. Az említett időszak során vált egyre szélesebb körben ismertté és elfogadottá a csontanyagcsere vizsgálatának, a D-vitamin megfelelő szupplementációjának fontossága, került be a köztudatba, hogy a megfelelő D-vitamin-ellátottságnak nemcsak a csontok anyagcsereje, hanem a gyulladásozó folyamatok, az immunológiai működések, az izom-, kötőszöveti és idegrendszeri folyamatok pontos szabályozása területén is alapvető fontossága van. Ezen ismereteknek a népegészségügyi gyakorlatba történő átültetéséhez kiemelt jelentőségű volt, hogy megalapozott epidemiológiai adatokkal rendelkezünk a D-vitamin- és a csontanyagcsere jellemzőiről egészséges nőkben és férfiakban, valamint több, ezen a téren kevésbé vizsgált betegségben. Hasonlóan kulcsfontosságú, hogy a napi gyakorlatban világszerte egységesen a legpontosabb, leginformatívabb markereket alkalmazzuk, és azok mérését egységes színvonalon és interpretációval végezzék a laboratóriumok. Dr. Bhattoa Harjit Pal tevékenysége ezért az adott időszakban korszerű, világszerte vezető, innovatív kutatásokat eredményezett. Igaz ez akkor is, ha egyes eredményeket később nem minden kutatócsoport erősített meg, hiszen pontosan a téma globális népegészségügyi jelentősége miatt egy időben illetve később számos munkacsoport is vizsgált hasonló kérdéseket, több populáción, más laboratóriumi módszereket használva. A diszkusszióban a szerző is korrektül bemutatja az övével egybecsengő illetve különböző eredményeket hozó kutatásokat. Ennek ellenére az eredmények jelentős része kiállta az idő próbáját és joggal hivatkozható a mai kutatók által is.

A jelölt munkásságának fontos erénye, hogy nagyon precíz, elméletileg jól megalapozott és kiemelkedő metodikai pontosságú laboratóriumi vizsgálatokon alapulnak eredményei. Mindemellett mindegyik kutatásának közvetlen klinikai gyakorlati jelentősége van, akár az egyes betegségek pathomechanizmusának megismerése, akár napi klinikai laboratóriumi diagnosztika szempontjából. Magam részéről metodikai kifogásokat szinte nem is tudtam találni a dolgozatban, azt, ahol a bevont esetszám viszonylag alacsony volta vagy más klinikai kimeneti mutatókkal kapcsolatban felmerülő kérdéseim, kételyeim alapján az eredmények jelentőségét kevésbé nagyra értékeltem, az egyes kutatási programok elemzésénél említettem meg. Klinikusként kérdéseim, a fentiek alapján, többnyire nem a mérések technikai kivitelezésére, hanem az eredmények értékelésére, a betegségek kórfolyamatainak jobb megértésére törekedve kerültek megfogalmazásra.

Formailag a dolgozat 256 oldalas, ebből az értekezés tudományos szöveges része 213 oldalas, meglehetősen terjedelmes, ez részben a szerző alaposságának elismerése, de enyhe formai kritika is. A dolgozat tagolása arányos, az irodalomjegyzék is hatalmas hivatkozás-gyűjteményt, összesen 732 referenciát tartalmaz, jelezve a szerző elhivatottságát és szakirodalmi tájékozottságát. A problémafelvetés és háttér rész a kutatómunka szempontjából fontos kérdések részletezésére fókuszál, jól világítja meg az addigi ismereteket, vitatott kérdéseket, a megoldandó problémákat. Meggyőzően ismerteti kutatói munkásságának egyik alapvető motivációját és értékét, hogy a csont képzőképző módszerekkel mért denzitása nem kellően korrelál a csonttörési rizikóval, és vázolja a csontanyagcsere turnover-markerek klinikai jelentőségét, a mérési eredmények változásából levonható gyors és erős prognosztikai információkat.

A kutatói pálya eredményeinek ismertetése során 11 független projektre lehet bontani a szerző tevékenységét: Klinikai kohorszok epidemiológiai-klinikai és biokémiai vizsgálata, mint a Posztmenopauzális nők tanulmánya, a HunMen tanulmány, a Terhességi és laktációs tanulmány, a Férfi cukorbetegség tanulmánya és az Arthritis psoriatica-s betegek csontanyagcseréjének tanulmányai. Betegség-mechanizmust feltáró célú a csontanyagcsere szabályozásának kulcsfontosságú mediátorait tanulmányozó Sclerostin, OPG és RANKL tanulmány, valamint a Kereskedelmi forgalomban levő csontforgalmi markerek vizsgálata. Szerepel továbbá egy randomizált, kettős-vak vizsgálat, a Menopauzális hormonterápia és SLE tanulmány, egy szakirodalomban fellelhető adatok kigyűjtésével és azok felhasználásával végzett korreláció-analízis, az Étrendi és földrajzi szélesség nemzetközi tanulmány, egy narratív review a COVID-19 járvány és a D-vitamin ellátottság kapcsolatáról, és végül a jelölt részt vett az IFCC/IOF Joint Committee on Bone Metabolism nemzetközi bizottság munkájában a csontanyagcsere-markerek mérésének standardizálásával kapcsolatban, és a bizottság ajánlásait megfogalmazó közlemények elkészítésében. A továbbiakban az egyes tanulmányok rövid értékelését és a velük kapcsolatban felmerülő kérdéseimet – amennyiben voltak – a projekteknek az értekezésben bemutatott sorrendjében pontonként ismertetem:

1. A csontmarker epidemiológiai (**postmenopausalis**) **vizsgálatban** a nőket eleve a csontsűrűségmérésre beutaltak közül választották ki, a férfiakat viszont a teljes népesség körében aktívan gyűjtötték, kampányszerűen, pl. betegborzoló plakát stb. A szerző korrektül diszkutálja a HunMen vizsgálat beválasztási metodikájának egyes korlátait, de kérdésem, hogy véleménye szerint a postmenopausalis és férfi kohorsz beválasztási körülményeinek különbözősége befolyásolhatta-e a férfi és női populáció eredményei közötti egyes különbségeket?
2. A 9. táblázatból kimaradtak a szignifikancia értékek.
3. A BMD értékek mind a postmenopausalis, mind a **HunMen** csoportban szignifikáns fluktuációt mutattak az évszakok során. A szerző véleménye és irodalmi adatok alapján elképzelhető-e, hogy a csontdenzitás ilyen gyorsan, az évszakok változását követve ingadozik, vagy a vizsgálat metodikája befolyásolta indirekt tényezőkön át a kapott szignifikáns fluktuációt?
4. Mi lehet a magyarázata annak, hogy a D hypovitaminosis szignifikánsan korreál a FRAX index értékével? Hiszen az index jellemzően statikus értékeket tartalmaz, melyek az aktuális D-vitamin ellátottsággal nem hozhatók általában közvetlen kapcsolatba. Indirekt összefüggések (pl. az indexben szereplő korábbi törés, secunder osteoporosis, rheumatoid arthritis) állhatnak-e a háttérben vagy más mechanizmus?
5. A fenti megfontolások alapján mi lehet a magyarázata a FRAX érték és az évszakok közötti korrelációnak a HunMen kohorszban?
6. HunMen vizsgálatban az alacsony LS BMD-jű betegekben mindegyik csontanyagcsere-marker szintje alapján fokozott csont turnover volt a normál LS BMD-jűekhez képest, míg az FS BMD vonatkozásában nem volt semmi különbség a két csoport között. Mi a szerző véleménye, lehetséges-e, hogy erősebben korreáljanak a csontanyagcsere-markerek az axialis csontsűrűséggel, mint a femurnyakéval? Esetleg, mivel a postmenopausalis kohorszban nem volt hasonló eltérés, ez a férfiakra jellemzőbb jelenség lehet?
7. A **sclerostin** ellenes antitestekkel kapcsolatban jelenleg már több mint 10 éves irodalmi hivatkozásokat említ (138, 139), azóta már számos későbbi tanulmány, fázis III. vizsgálat is publikálásra került, ill. törzskönyvezés utáni közlemények is vannak már, pontosabb lett volna ezekre történő hivatkozást is beilleszteni.
8. Ahogy a szerző röviden taglalja is, némileg váratlan eredmény, hogy a sclerostin szint nem korreál a BMD-vel többváltozós modellben, ill. az LS BMD-vel és FM BMD-vel egyváltozós modellben egyenes arányosságot mutatott, valamint normál LS BMD esetén a sclerostin szint magasabb volt, mint a csökkent BMD-jű csoportban. Tekintve, hogy a csontképződést negatívan befolyásoló vegyületről van szó, elméletileg akár inverz korrelációt is várhattunk volna? Kérem, a dolgozatban írtaknál kicsit bővebben diszkutálja a szerző, mi lehet ennek a látszólagos ellentmondásnak az oka? Lehetséges, hogy a szérumszintek mérése nem megfelelő tükrözi a csontszövetben zajló biológiai folyamatoknak? Esetleg nem a sclerostin termelésben, hanem a sejtek sclerostinra történő válaszában lehet az eltérés egyik oka osteoporosis esetén? Van-e arra irodalmi adat, hogy a gerinc illetve a combnyak területén eltérő biológiai reakció állhat fenn a sclerostinra történő reakcióban?
9. Ugyan a szerző részletesen taglalja az **OPG és RANKL** szintek és az életkor ill. csontdenzitás kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményeit, ellentmondásait, de megkérdezem, hogy véleménye szerint mi lehet a biológiai háttere annak, hogy alacsony RANKL (csontrezorptív vegyület) és magas OPG (csontrezorpciót

gátló vegyület) szintek fordulnak elő idősödőkben a középkorúakhoz képest, illetve alacsony BMD-jű betegekben normális BMD-jű személyekhez képest?

10. Az **SLE-s tanulmány** során a fő kérdés véleményem szerint, hogy a postmenopausalis oestrogén terápia fokozza-e az SLE aktivitását ill. a thromboemboliás események kockázatát, különösen antifoszfolipid antitest-pozitív betegekben. A viszonylag alacsony esetszám alapján ennek igazolására nem volt lehetőség, de célszerű lett volna a betegség-aktivitási jellemzőket (SLEDAI, anti-dsDNS antitesttiter), valamint az antifoszfolipid antitesttitereket grafikusán ábrázolni, így könnyebben képet kaphattunk volna a szövegben elszórtan leírt szignifikáns változások kinetikájáról, mértékéről.

11. **PsA pQCT tanulmány**: A disszertációnak ez a része kiemelkedik a nagy esetszámon, precízen tervezett, színvonalas metodikával gyűjtött eredmények alapján. Külön érdeke, hogy rheumatoid arthritis-szel szemben PsA-ban jóval kevesebb adat áll fenn a csontanyagcsere és csontdenzitás vonatkozásában, illetve az, hogy itt ez olyan kórképről van szó, ahol a csontbontó folyamatok mellett csontépítő folyamatok fokozott aktivitása is része a betegségnek, ami még érdekesebbé teszi a kérdés vizsgálatát. A dolgozat említi, hogy a csontdenzitás és csontmarker értékeket a BMI-vel is korreláltatták, de erre vonatkozó részletes adatok, nyilvánvalóan területi okokból, nem szerepelnek. Újabban került fókuszba a PsA betegek metabolikus zavarának fontos szerepe, az obesitas, insulin-rezisztencia, adipokinek gyakorisága és kihatása a klinikai kimenetelre, valamint ezek komplex összefüggése a csontanyagcserevel. A 31. táblázat adataiból feltételezhető, hogy az obesitas előfordulása viszonylag magas volt a betegcsoportban. Saját eredményeikben találtak-e összefüggést a D-hypovitaminosis és obesitas, valamint a csont-metabolizmus markerek és a BMI között?

12. Van-e adatuk arra, hogy a vizsgált betegek közül hánynál volt axialis, spondylitises érintettsége a betegségnek, esetleg arra, hogy a lumbalis vagy felsőbb gerinc felvételeken hány betegnél voltak kimutathatók fokozott csontképződés jelei, parasyndesmophyták, szalagmeszesedések, melyek az LS gerinc területi BMD értékeket torzíthatták?

13. A 32. táblázat adatai alapján konvencionális DMARD kezelés negatív korrelációt mutat a várható FRAX értékkel mindkét testtáj vonatkozásában, biológiai DMARD-dal összehasonlítva. Ugyanakkor a betegség-aktivitás egyenes arányosságban áll a major osteoporotikus törésekkel tanulmányuk szerint, és biológiai DMARD mellett általában alacsonyabb betegség-aktivitást lehet elérni, valamint több vizsgálat szerint, legalábbis rheumatoid arthritisben, a biológiai DMARD-ok jótékony hatást fejtenek ki a csontdenzitásra. Kérem, értékelje ezt a kérdéskört PsA vonatkozásában.

14. A **földrajzi szélesség és D-vitamin ellátottság** kapcsolatát vizsgáló közleményt a szerző is kritikusan értékeli a diszkusszió részben. A kérdéskör fontos, és a módszertan – 15 ill. 19 ország adatainak összevetése – áttekintő, széles látószögű képet adhat a D-vitaminszint ellátottság meghatározóiról. Ugyanakkor az irodalmi hivatkozásokból és további forrásokból, pl. UV-B sugárzásra vonatkozó NASA adatok – gyűjtött információk együttes értékelése sok buktatóval jár, a szerző által is felvázolt problémák mellett nem ismert a vizsgált személyek BMD értéke, komorbiditásai, akár a nemi megoszlás, vagy egyes országokon belül a lakóhelyek hosszúsági fokok szerinti variabilitása is kihatással lehet érendi, kulturális és egyéb különbségekre. Ezért ezen eredmények, bár érdekes adalékkal és tanulsággal szolgálnak, de korlátozottan használhatóak csak.

A szerző kutatási eredményei közül az alábbiakat fogadom el új, eredeti tudományos eredménynek:

1. A D-hipovitaminózis prevalenciája Magyarországon magas (tavasszal még inkább) a közösségben élő posztmenopauzális nők körében, valamint az alacsony 25OHD szintek és a kevés kalcium-felvétel magyarországi vizsgált populációban is kapcsolatban van a combnyak alacsony ásványianyag-sűrűségével, ill. férfiakban az emelkedett FRAX értékkel.
2. Az első sclerostin-szinteket vizsgáló tanulmány, amelyben egyidejűleg cisztatin C meghatározások is történtek a veseműködés vizsgálatára. A cisztatin-C korrelál a sclerostin szinttel, valamint szignifikáns előjelzője az OPG szintek változásának függetlenül az életkor, a szabad tesztoszteron index és az ösztradiol hatásaitól.
3. Megerősítette és kiegészítette korábbi vizsgálatok eredményét több csontanyagcsere-marker terhesség és szoptatás idején történő változásával kapcsolatban. Több csontképzési marker szintje emelkedik a terhesség folyamán. Az OC és PICP szintek a szülés után 6 hónappal is emelkedett szinten maradnak szoptató anyákban. A csontrezorpciós marker deoxipirilidin szintje pedig terhesség középidejéig csökken, majd a szülésig emelkedik és a szülés után, a laktáció alatt kiindulási értékig csökken.

4. Részt vett az IFCC/IOF Joint Committee on Bone Metabolism kollaborációs munkájában, melynek során kereskedelmi forgalomban levő PICTP és béta-CTx tesztek standardizációját végezték el, és a bizottság ezek alapján megfogalmazott módszertani ajánlásainak kidolgozásában és publikálásában
5. Korábbi esetkontrollos és retrospektív vizsgálatok után az első randomizált, kontrollált vizsgálat során megállapították, hogy az ösztrogénhiányos kellemetlen tünetek csökkentésére alkalmazott transzdermális ösztrogén tapasz védhet a csontvesztés ellen posztmenopauzális SLE-beteg nőkben az ágyéki gerinc-csigolyákban és a combnyak állományában. A kiesési hányad magas volt, többnyire a hormonkezelés ismert lehetséges mellékhatásai miatt, és a kezelés toleranciája összességében nem volt kedvező
6. Az irodalomban közölt egyik legnagyobb létszámú férfi pikkelysömörös arthritises betegcsoportot vizsgálták, amelyben közölték a D-hipovitaminózis növekedett prevalenciáját, egyidejűleg a csont turnover fokozott voltát egy szisztematikusan kiválasztott egészséges, kor és nem szerint illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva. A PsA-pQCT tanulmány az irodalomban elsőként hasonlította össze PsA-betegekben az aBMD-t és a volumetrikus denzitást, és igazolt szignifikáns korrelációt a két módszerrel kapott eredmények között. Szignifikánsan megnövekedett 10 éves törési kockázatot számítottak PsA betegekben FRAX-módszerrel, mind a csípőre, mind pedig az összes jelentős törésfajtákra. A vizsgált PsA betegcsoportban a betegség-aktivitás független előjelző tényezője volt a FRAX által jelzett jelentős oszteoporotikus töréseknek.
7. Gyakorlatban használható megközelítést javasoltak a 25OHD értékek standardizációjára oly módon, hogy a DEQAS felmérés eltérését használják a NIST teljes célértéktől, ezáltal a nyers adatok azonnali korrekciójára és kiadására nyílik lehetőség, valamint egy további alternatívát javasolunk az RPM - VDSP követelményekhez olyan környezetben, ahol a teljes módszer, vagy annak finanszírozása nem elérhető.
8. A szezonális ingadozás és egyéb biológiai torzító tényezők miatt a 25OHD vizsgálatra a jelölt részvételével az IFCC Committee on Bone Metabolism új megközelítést javasolt: a mérési bizonytalanság (measurement uncertainty, MU) használatát.
9. Review közleményében áttekintette 25OHD vitamin és az akut légúti fertőzések, benne a COVID-19 betegség közötti kapcsolatot. A nemzetközi irodalomból származó adatok alátámasztják a magasabb 25OHD koncentrációk ismert szerepét az akut légúti fertőzések és következményes halál kockázatának csökkentésében, köztük az influenza, SARS-CoV2 és pneumonia vonatkozásában. Bár a védelem mértéke általában növekszik a 25OHD koncentráció emelkedésével, optimálisnak a 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L) sávot jelölte meg.

Összefoglalva, Dr. Harhjit Bhattoa Pal akadémiai doktori disszertációját széles körű, precíz munkával végzett, számos hasznos gyakorlati relevanciával bíró kutatói tevékenység színvonalas összefoglalásának értékelem, és alkalmasnak találom nyilvános vitára tűzését és sikeres védés esetén az MTA Doktora cím odaítélését.

Szeged, 2023. június 11.

Dr. Kovács László
tanszékvezető egyetemi tanár
az MTA doktora