

Vélemény Dr. Bhattoa Harjit Pal

„A CSONTANYAGCSERE ÉS A D-VITAMINHÁZTARTÁS BIOKÉMIAI MARKEREI. ANALITIKAI KIHÍVÁSOK, KLINIKAI ALKALMAZÁSOK”

című MTA doktori értekezéséről.

Az áttekintett értekezés megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai és tartalmi követelményeknek. A 257 oldalas értekezés jól tagolt, megfelelő mértékű a bevezetés és saját eredmények, illetve a következtetések levonásának aránya. A megfogalmazás közérthető, nyelvtanilag helyes, élvezetes olvasmány, amely lényegében nem tartalmaz nyelvtani hibákat, elütéseket. Az ábrák jól szerkesztettek, érthetőek.

Dr. Bhattoa Harjit Pal mind Magyarországon, mind nemzetközileg is ismert szaktekintély. Szűkebb szakterületének, a laboratóriumi medicinának, de tágabb értelemben az osztéoporózisnak is a közéletében aktívan részt vesz, fejlesztéséhez jelentősen hozzájárult, elsősorban a csontanyagcsere biokémiai markereinek vizsgálatával. Számos hazai és nemzetközi irányelv fejlesztésében vett tevékenyen részt.

A tömör és kiválóan szerkesztett élettani bevezető után, amely a szakterületben nem elmélyült olvasó számára is nyilvánvalóvá teszi a kérdések kiemelt fontosságát és időszerűségét, a vizsgálati célkitűzéseket egyértelmű pontokba foglalta össze.

A célkitűzésekben megfogalmazott kérdésekkel kapcsolatos vizsgálatok feltárják a csontanyagcsere markerek laboratóriumi paramétereit, a mérések standardizálásának lehetőségeit és számos esetben ezen markerek, valamint a D vitamin által tükrözött patofiziológiás helyzetet különböző egészséges és beteg csoportban.

Összességében a megállapítások alapvetőek, sok esetben első megfigyelések, amelyek jelentősen hozzájárulnak a szakterület előreviteléhez. Mindazonáltal az opponensben felvetődnek kérdések, amelyek a következők:

1. Miért hagyta ki a vizelet kalcium vizsgálatát? Akár a reggeli kalcium/kreatinin hányadosét, akár a 24 órás vizelet kalcium ürítését?
2. Nem gondolta-e megvizsgálni a vér és/vagy vizelet Ca-44/42 izotóp arány változását, mivel sokan ezt egy nagyon érzékeny kalciumanyagcsere markernek tartják?
3. Mi a véleménye az osteocalcin szénhidrát anyagcserére kifejtett hatásáról? Lehet ez még a gyakorlatban felhasználható?
4. A csontanyagcsere biokémiai markerei ambivalens módon vannak jelen a napi klinikai rutinban. Ennek az egyik oka a beta-crosslaps assay-k jelentős szórása, így nagy, esetenként 35-40%-os változás szükséges ahhoz hogy azt valós változásnak gondoljuk.

Milyen módon lenne csökkenthető sz assay-k szórása, hogy a beavatkozási határok meghatározhatóak legyenek?

5. Véleménye szerint alkalmasak a BTM-ek a terápia monitorozására?
6. 28. oldal: Ahogy írja, valóban, egy nem régen közölt I. fázisú tanulmány szerint statisztikailag jelentős növekedést mutattak ki az ágyéki gerinc és teljes csípő csontásványanyag denzitásában szklerosztin monoklonális antitest-kezelésben részesült egészséges egyéneknél - ezt követően a II. fázisú vizsgálatok is elkezdődtek. Nem említi azonban, hogy III. fázisú vizsgálatok is történtek, sőt, befejeződtek és az anti-sclerostin antitest, romosozumab (Evenity) néven forgalomba is került osteoporotikus betegek kezelésére.
7. A D vitaminnal kapcsolatos randomizált kontrollált tanulmányok és a Mendeli randomizációs elven végzett vizsgálatok eredményei változóak, ellentmondásosak, szükség van korszerű adatokra. Ezért is jó, hogy Bhattoa doktor ezekkel kapcsolatban új adatokat gyűjtött. A D-vitaminhiányos állapot gyakoriságának, évszaki változásainak és csontanyagcsere paraméterekkel való kapcsolatának vizsgálatát menopauza utáni 319 nőben 2002. január és december között, 229 férfin pedig 2009 szeptembere és 2010. szeptembere között végezte. Mivel ezek az időpontok a teljes évet felölelik, melynek során a napsugárzás változik, azaz a D vitamin képződés is, ez a szezonális nem zavart be az adatok értékelésébe?
8. A tanulmányokban hol 50 nmol/l, hol 75 nmol/l határértéket vettek a normális alsó határának. Miért nem volt ez egységes?
9. 90. oldal: „Statisztikailag jelentős különbség volt a tavaszi és nyári, valamint őszi FN BMD értékekben ($p < 0,05$).” Ez hogy értendő? Évszaki hullámozás volt a combnyak denzitásának?
10. 91. oldal: „Az életkor és BMD voltak csak szignifikáns független meghatározói a LS BMD-nek ($r^2 = 0,148$, $p < 0,001$).” A BMD volt a meghatározója a BMD-nek?
11. 101. oldal: „Férfiakban az LSBMD normál T-score ($> -1,0$) esetén ($n=125$) a szérumban szklerosztin szintek szignifikánsan magasabbak voltak, hasonlítva az alacsony LS BMD ($n=69$) T-score ($\leq -1,0$) értéket mutató társaikhoz ($n=69$) ($67,5$ vs. $62,2$ pmol/L; $p=0,027$).” Ez hogyan magyarázható, hiszen a magasabb sclerostin szintnek csökkent BMD-vel kellene járnia? Ezért alkalmazunk anti-sclerostin antitestet az osteoporotikus betegek kezelésére.
12. 105. oldal: „A középkorúakhoz viszonyítva az idősödők OPG szintje szignifikánsan magasabb, a RANKL szintje és RANKL/OPG hányadosa viszont szignifikánsan alacsonyabb volt (16. táblázat).” Nem fordítva kellene ennek lennie? De legalábbis furcsa, hogy idősekben a RANKL és a RANKL/OPG csökken, mikor éppen a korban nő a csontvesztés. Ha ezek csökkennek, akkor csökkenne a csontbontás is, nem?
13. A 25-hidroxivitamin D meghatározások standardizációja során 2009-es mintákat mértek 2014-ben, 5 évvel később. Változott-e a minták 25OHD tartalma?

Véleményem szerint a következő új megállapítások fogadhatóak el:

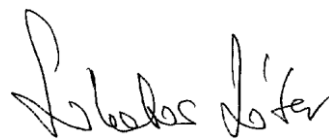
1. Megállapította, hogy a D-hipovitaminózis prevalenciája Magyarországon magas a posztmenopauzális nők körében, valamint hogy az alacsony 25OHD szintek és a kevés kalcium-felvétel kapcsolatban van a combnyak alacsony ásványianyag-sűrűségével. A D-hipovitaminózis prevalenciája férfiak körében alacsonyabb volt, mint amit a posztmenopauzális nőkben találtak. A férfiakban a FRAX érték, és nem a BMD társul a D-vitamin vérszintekkel.
2. A veseműködés és csontanyagcsere kapcsolatának vizsgálata során kimutatta, hogy a szérum szklerosztin-szintek az életkorral emelkednek egészséges, 50 évnél idősebb férfiakban. Azt is megállapította, hogy férfiakban normális FN és/vagy LS csontdenzitás/T-score esetén idősebb férfiakban magasabbak a szklerosztin szintek, mint a középkorúakban. A veseműködés növekvő életkorral bekövetkező hanyatlása fontos tényező lehet az idős férfiak emelkedett szérum szklerosztin-szintjének létrejöttében.
3. Megállapította, hogy a csontképzési markerek szintjei emelkednek a terhesség folyamán. Az OC és P1CP szintek a szülés után 6 hónappal is emelkedett szinten maradnak szoptató anyákban. A rezorpciós markerek szintje pedig terhesség középidejéig csökken, majd a szülésig emelkedik és a szülés után, a laktáció alatt kiindulási értékig csökken.
4. Korszerű klinikai vizsgálatban megállapította, 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.
5. Szignifikáns kapcsolatot talált a D-hipovitaminózis és a 2-es típusú cukorbetegség, valamint a PsA között. A D-hipovitaminózisos személyek esélye jelentősen nagyobb volt T2DM betegségre, mint a kontrolloké. A jelölt által végzett vizsgálat az egyik legnagyobb létszámú tanulmány pikkelysömörös artritiszes férfiakon, amelyben közölte a D-hipovitaminózis megnövekedett prevalenciáját, valamint a csont turnover fokozott voltát.
6. Megállapította, hogy a D-vitamin ellátottságot csökkentő már eddig is ismert tényezőkön túl, mint az öltözködés, az élelmiszerek dúsításának hiánya és a hiányos

napsugár-expozíció, további hatásokkal kell számolnunk, mint például a különböző régiókban kialakult érendi szokások, amelyeknek fontos szerepe lehet a D-hipovitaminózis gyakoriságának alakításában.

7. A nemzetközi irodalomból származó adatok összegzése alapján alátámasztotta, hogy a magasabb 25OHD koncentrációk mellett csökken az akut légúti fertőzések száma és halálózása, így az influenza, SARS-CoV2 és pneumonia vonatkozásában. Az optimális 25OHD koncentrációja 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L).
8. A jelölt hangsúlyosan hozzájárult a jelenleg forgalomban lévő PINP és β -CTx vértesztekkel nemzetközi együttműködésben végzett tanulmányok eredményeinek összehasonlításához, illetve harmonizációjához.
9. A jelölt szintén hozzájárul jelentős mértékben a 25OHD mérés standardizációjához.

Összefoglalva: A fenti kérdésektől függetlenül a benyújtott értekezés alaposan kidolgozott, több önálló tudományos megfigyelést bemutató munka, amely megfelel az MTA doktora fokozat kritériumainak. Ezek alapján javaslom, hogy a disszertáció nyilvános vitára kerüljön, és sikeres védés esetén az MTA doktora fokozat odaítélésre kerüljön.

Budapest, 2023-04-27



Dr. Lakatos Péter András

egyetemi tanár, az MTA doktora