

VÁLASZ

Prof. Dr. Varga Gábor

MTA doktori értekezés bírálata

Tisztelt Professzor Úr!

Köszönöm, hogy elvállalta a doktori értekezésem bírálatát, köszönöm a kritikai megjegyzéseket, az elismerő szavakat, a gondolatébresztő kérdéseket, illetve azt, hogy az értekezés nyilvános vitára bocsájtását támogatta.

Valamennyi formai kritikát elfogadom, a hibákért elnézést kérek!

Ahogy Professzor Úr írta, az értekezés igen összetett, az három, egymástól elkülöníthető vizsgálati témát tartalmaz. Ezeket igyekeztem minél koherensebben bemutatni, de kétségtelen, hogy a témák megértése szempontjából célszerűbb lehetett volna a három téma egymás utáni bemutatása.

Az értekezés írása során céлом az áttekinthetőség és az olvasmányosság megtartása volt. Mivel az értekezés 20 közleményen alapult, a részletek jelentős része nem került tárgyalásra az értekezésben. Kétségtelen, hogy célszerűbb lett volna részletesebb módszertant az értekezésbe írni, illetve több, valamint jobb minőségű ábrával illusztrálni az eredményeket. Ez különösen igaz az értekezésben be nem mutatott forest-plot ábrákra. Szintén célszerűbb lett volna nagyobb számú tézist felállítani az általános következtetések helyett.

A Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek 7. pontja alatt felmerül, hogy a „diabetes mellitus valójában egy betegségcsoport, jól elkülöníthető az 1. és a 2. típusú cukorbetegség kialakulása, lefolyása, megelőzhetőségének lehetőségei, illetve ezek kezelhetősége. Ezen túlmenően a 2. típusú cukorbetegség előrehaladottságától függően jelentősen változhat a betegek adott kezelésekre, környezeti tényezők és táplálkozási módok, diéták változtatására adott válaszreakciója”. A kérdés az volt, hogy milyen mértékben vettem ezeket figyelembe kutatómunkám során. A válasz sajnos egyszerű, leginkább limitációként vettem figyelembe. Mind az értekezés, mind a közleményeink tárgyalják a tényt, hogy a cukorbetegség ténylegesen betegségek halmaza, amelyek etiológiában, kezelésben, prognózisban, stb. jelentősen eltérnek. Az elemzéseket, azok extrapolálhatóságát viszont meghatározza az input adatok jellege. Az ELEF adatok a cukorbetegségekre kérdeznék rá, nem részletezve az altípust. Ugyanakkor a GBD adatbázis alapján tudjuk, hogy összes cukorbeteg eset 96 százaléka 2-es típusú, a hullámok közötti növekedés a 2-es típusú cukorbeteg növekvő számának tulajdonítható.

8. pont állítása szerint az az állítása miszerint az összefüggés a gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakorisága és a diabetes mellitus között alaposabb vizsgálatot igényel, amennyiben az etiológiai kapcsolatot vizsgálja valaki. Egy ok-okozati kapcsolat

leírásához kohorsz vagy klinikai vizsgálat lett volna szükséges. Az értekezésben szereplő állítás egy ismételt keresztmetszeti vizsgálatból származik, annak minden limitációjával együtt. Az állításunk a szlovák populáció 2009-es, 2014-es és 2019-es eredményeire vonatkozik. A mondatban lehet, hogy utalni kellett volna a vizsgálat típusból fakadó korlátra, mert ezen korlát az értekezés más helyén szerepel.

A Professzor Úr kérdéseire a válaszaim az alábbiak:

1. Miért az angol verziót használta a szövegben az egészségügyi kulcsszavak angol verzióját, illetve ezek betűszó rövidítését a magyar megfelelő helyett? Így, például az értekezés címében a „NEM-FERTŐZŐ BETEGSÉGEK” kifejezés szerepel, míg a szövegben a „noncommunicable disease”-nek megfelelően „NCD” rövidítés szerepel, ami jelentősen zavarja a megértést a nem a szűkebb szakterülettel foglalkozók számára. A továbbiakban számos esetben ugyancsak az angol verzió rövidítése került alkalmazásra, s ez a magyar szövegben igen zavaró.

Válasz: A rövidítések kiválasztásával a tudományos irodalomhoz igyekeztem igazodni. Elnézését, ha zavaróak az alkalmazott rövidítések, a célom az ellenkezője volt: az olvasók segítése. Azt vélelmeztem, hogy az olvasók jelentős része a népegészségügy területéről kerül ki, akiket ezzel a választással tudok segíteni.

2. „...fordított összefüggést igazoltunk a DM kockázata és a rendszeres gyaloglás között a szlovák felnőtt lakosság körében...” Milyen mértékben általánosítható egyéb európai populációkra???

Válasz: 2024 májusában jelent meg a „Lifestyle and metabolic risk factors, and diabetes mellitus prevalence in European countries from three waves of the European Health Interview Survey” című közleményünk [1], amely erre a kérdésre választ ad. Általánosságban (Európai Unió átlag) elmondható, hogy azoknál a 20 év feletti résztvevőknél, akik hetente legalább 150 perc közepes intenzitású fizikai aktivitást vagy napi 10 perc gyaloglást végeztek, alacsonyabb volt a cukorbetegség (DM) életkor szerinti prevalenciája, mint azoknál, akik hetente kevesebb fizikai aktivitást végeztek. Az alábbi táblázat mutatja, hogy hogyan alakult országonként a cukorbetegség kor szerint standardizált prevalenciája a gyaloglás egyes kategóriáiban.

1. táblázat A cukorbetegség kor szerint standardizált prevalenciája országonként az Európai Lakossági Egészségfelmérés 3 hulláma során (2009, 2014 és 2019)

	Hetente legalább 10 perc folyamatos gyaloglás								
	EHIS 1 (2009)			EHIS 2 (2014)			EHIS 3 (2019)		
	soha	heti egy-hat napon	naponta	soha	heti egy-hat napon	naponta	soha	heti egy-hat napon	naponta
Bulgária	9.0	4.9	4.4	9.9	6.6	5.8	12.1	6.1	6.6
Ciprus	8.5	6.8	6.9	8.9	7.4	6.3	9.2	7.5	na
Csehország	na	8.6	6.7	12.5	8.8	6.8	12.1	9.9	7.9
Görögország	10.8	8.3	7.5	11.5	8.5	7.8	13.3	6.6	6.0

Spanyolország	7.3	6.2	7.0	10.0	7.0	7.2	10.7	7.8	7.2
Magyarország	11.2	8.2	8.0	10.6	9.6	7.6	10.3	9.6	8.6
Lettország	6.9	3.9	4.6	6.4	5.6	4.3	7.4	6.2	4.9
Lengyelország	8.3	6.7	6.8	9.5	8.2	7.1	11.6	8.9	8.7
Románia	na	3.6	3.1	na	5.9	4.7	6.4	5.9	4.8
Szlovénia	10.0	6.4	7.0	8.1	8.0	6.8	9.6	7.9	7.8
Szlovákia	10.8	8.0	7.7	11.3	8.8	7.7	13.3	9.1	7.5

na: az adatok nem álltak rendelkezésre, vagy a válaszadók száma egy korcsoportban 5-nél kevesebb volt. PR-prevalenciaarány (prevalence ratio). A PR a kimenetel (DM) előfordulási valószínűségének arányát mutatja az expozícióval érintett csoportban a nem exponált csoporthoz képest.

A többváltozós elemzés eredményei alapján a mindennapi 10 perc gyaloglás (2009: PR 0,87; 95% CI 0,79-0,94; 2014: PR 0,73; 95% CI 0,68-0,78; 2019: PR 0,71; 95% CI 0,66-0,76) vagy heti egy-hat napon (2009: PR 0,87; 95% CI 0,79-0,95; 2014: PR 0,82; 95% CI 0,76-0,87; 2019: PR 0,78; 95% CI 0,73-0,84) inverz módon kapcsolódott a DM-hez a felmérés minden hullámában.

3. „...ezért a romák magasabb korai halálozási terhének háttérében álló tényezőket tovább kell vizsgálni...” Mik ezek a tényezők?

Válasz: A „Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey” című kézirat célja az volt, hogy meghatározza a különböző egészségi állapotok, kockázati tényezők és egészséget meghatározó tényezők eloszlását a szomszédságukban élő általános lakosságéval összehasonlítva, továbbá, hogy létrehozson egy olyan adatbázist, amely felhasználható asszociációs vizsgálatokhoz, hogy feltárja a különböző környezeti és genetikai tényezők közötti kölcsönhatásokat az egészségi állapot és a különböző betegségekre való fogékonyság meghatározásában. [2]

A vizsgálat azt állapította meg, hogy az inzulinrezisztencia, valamint a metabolikus szindróma prevalenciája, amelyek a kardiometabolikus betegségek kockázatának legbiztosabb mutatói, nem különböznek jelentősen a magyar roma népesség és a magyar általános népesség között. Ezek az értékek mindkét csoport esetében közel egyformán kedvezőtlenek, de a romák korai halálozása jóval magasabb, amit a 65-X éves korosztály igen alacsony reprezentációja jelez a romák körében korábbi vizsgálatunkban. A tényezők, amelyeket tovább kellene vizsgálni, a romák egészségügyi szolgáltatásokhoz (beleértve mind a megelőző, mind a gyógyító szolgáltatásokat) való hozzáférést jelenti, hiszen ezen egyenlőtlenségeket hatékony beavatkozásokkal kezelni lehet.

4. „...Igazoltuk, hogy összességében növekvő ECC betegségteher jellemzi a tagállamokat...” Mi ennek az oka??

Válasz: A kora gyermekkori fogszuvasodás (ECC), a társadalmi-gazdasági státusz és a cukorfogyasztás közötti összefüggések a lehetséges szakpolitikai következmények miatt rendkívül fontosak. Tanulmányunk célja az volt, hogy az Európai Unió (EU) tagállamaiban az 5 év alatti gyermekek ECC-terhének időbeli tendenciáit azonosítsuk, és értékeljük a kockázati tényezőkkel való kapcsolatot. Tanulmányunk főbb eredményei azt mutatják, hogy az ECC okozta betegségteher összességében növekszik az EU tagállamaiban, és csak mérsékelt összefüggést mutat akár a cukorfogyasztással, akár a társadalmi-gazdasági tényezőkkel.[3]

Hipotézisünk szerint a társadalmi-gazdasági egyenlőtlenségek, az alacsonyabb GDP, a magasabb urbanizáció és a megnövekedett cukorfogyasztás a fő okai az ECC növekvő terhének az EU-ban, különösen a kelet-európai országokban. Az egyenlőtlenségek csökkentése és a kisgyermekek orális egészségi állapotának javítása érdekében célzott népegészségügyi politikára és beavatkozásokra van szükség, amelyek ezeket a tényezőket kezelik.

5. „...állatkísérlet-mentes alternatívák esetén használt validálási eljárás részben alkalmazható állatmodellek esetén is...”. Mekkora mértékben, milyen korlátokkal és milyen módszertannal alkalmazhatók ezek?

Válasz: Az állatkísérlet-mentes alternatívák esetében alkalmazott validálási eljárás részben alkalmazható állati modellekre, de jelentős korlátozásokkal és módszertani kiigazításokkal. Az állatkísérlet-mentes alternatívák validálásának legfontosabb szempontjai közé tartozik a megbízhatóság, a laboratóriumon belüli és a laboratóriumközi reprodukálhatóság és a laboratóriumon belüli megismételhetőség értékelése a konzisztens eredmények biztosítása érdekében, valamint a relevancia, annak értékelése, hogy a modell értelmes és hasznos-e egy adott célra, és hogy mennyire pontosan méri vagy jelzi előre a kívánt biológiai hatást (érzékenység és specificitás).[4,5]

Állatmodellek esetében a validálási folyamat magában foglalná a retrospektív elemzést, az állatmodell-vizsgálatokból származó meglévő adatok felülvizsgálatát és összehasonlítását az embereken kapott referenciaadatokkal, valamint a prospektív validálást, új kísérletek elvégzését az állatmodell prediktív érvényességének tesztelésére, összehasonlítva annak eredményeit az embereken végzett vizsgálatok eredményeivel. Az állatkísérlet-mentes alternatívák validálási eljárás állatmodellekre történő alkalmazása azonban jelentős kihívásokkal és korlátozásokkal jár, beleértve az adatok elérhetőségét, a publikációs torzítást, etikai aggályokat és módszertani különbségeket. E kihívások kezelése érdekében az állatkísérlet-mentes alternatívák validálási eljárás részleges alkalmazása az állatmodellekre magában foglalhatná a retrospektív adatelemzést, az állatmodell-vizsgálatokból származó meglévő adatok felhasználását, nyilvánosan hozzáférhetővé tételét és retrospektív elemzés elvégzését, a kísérletek lefuttatására vonatkozó azon stratégiák meghatározását, amelyek biztosítják, hogy az adatok gyűjtése olyan módon történjen, amely lehetővé teszi az értelmes retrospektív elemzést, valamint a módszertani kiigazításokat, a validálási módszertan kiigazítását az állatmodellek egyedi jellemzőinek figyelembevételével.[6]

6. „A súlyossági értékelésre példákat mutattunk be referenciaként, azonban azokat rendszeresen felül kell vizsgálni.” Pontosan mit kell felülvizsgálni és milyen gyakorisággal?

Válasz: A kérdés a Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report című közlemény kapcsán merült föl.[7] A 2010/63/EU irányelv bevezette az állatok tudományos célú felhasználására irányuló projektek engedélyezési eljárása során alkalmazandó eljárások súlyosságának osztályozására vonatkozó követelményeket, valamint az ilyen eljárásokban felhasznált minden egyes állat által tapasztalt tényleges súlyosságról szóló jelentést. Ezek a követelmények lehetőséget nyújtanak arra, hogy az eljárások tervezése, lefolytatása és jelentése során figyelembe vegyék az eljárások ártalmas hatásait, és azt, hogy ezek hogyan csökkenthetők az állatok jóllétére gyakorolt következmények minimalizálása érdekében.

Cikkünkben a súlyossági osztályozás kivitelezésének példái szerepelnek. Ezen példák a kézirat kidolgozása során voltak aktuálisak, és tényleges példák voltak arra, hogyan lehet megközelíteni a súlyossági osztályozást és a jelentéskészítést.

Tisztában vagyunk azzal, hogy a 3R-rel kapcsolatban módosítások történhettek, és bizonyosan történtek is a publikáció óta, ezért ezeket az illusztrációkat soha nem szántuk arra, hogy a kutatók változatlan formában használják. Egy példát említve: az egereket gyakran érzéstelenítés nélkül vetették alá fájdalmas eljárásoknak, például a fark levágásának. Az érzéstelenítési technikák fejlődésével azonban a kutatók ma már regionális érzéstelenítést alkalmaznak annak biztosítására, hogy az egereket megfelelően érzéstelenítsék az ilyen eljárások során, ezáltal csökkentve fájdalmukat és diszkomfortérzetüket.[8]

Minden egyes projekt eltérő, különösen a tudományos célkitűzések tekintetében, amelyek jelentősen befolyásolhatják az eljárás általános súlyosságát. A közlemény szándéka az volt, hogy elmagyarazzuk a súlyossági vizsgálat fokozatos megközelítését. Ha a szándéknak megfelelően alkalmazzák, a kívánt eredmények, azaz a tudomány és a jólét javítása, valamint a tényleges súlyosság következetes értékelése és jelentése biztosítható.

A válasz tehát röviden az, hogy Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report című közleményben szereplő illusztratív példákat kell aktualizálni. Az aktualizálás gyakoriságára vonatkozóan azt gondolom, hogy tulajdonképpen valamennyi engedélyezési eljárás során át kell gondolni a súlyossági példák használatát.

7. „...amihez az állatok által átélt szenvedést célszerű használni...” Milyen összehasonlító módszertannal? Hogyan standardizálhatóak ezek? Mi a szenvedés skálája a jelölt értelmezésében?

Válasz: Ahogy a disszertációban írtam, az 2010/63/EU irányelv 38. cikke tartalmazza, hogy az állatkísérletes projekteket elemezni kell ártalom és haszon szempontjából, azaz fontos annak meghatározása, hogy az állatoknak szenvedés, fájdalom vagy félelem formájában okozott károkat igazolja-e a várható eredmény, figyelembe véve az etikai megfontolásokat. Az irányelv szerint az etikai engedélyezést a nemzeti hatáskörrel rendelkező hatóságok (etikai bizottságok) végzik el. A disszertáció tézisei között szerepel, „hogy a nemzeti hatáskörrel rendelkező hatóságok tevékenységét az eredmények szempontjából is értékelni szükséges, amihez az állatok által átélt szenvedést célszerű használni”.

A szakirodalomban egyetértés van abban, hogy az etikai bizottságok munkájának értékelése szükséges annak biztosításához, hogy a kutatásban felhasznált állatok védve legyenek a szükségtelen szenvedéstől, hogy a kutatási projektek tudományosan megalapozottak és az állatok felhasználása indokolt legyen, valamint hogy e bizottságok gyakorlata átlátható, elszámoltatható és összehangolt legyen a különböző országokban és intézményekben, elősegítve a döntéshozatal és az állatjóléti protokollok folyamatos javítását.

Az értékelésre szolgáló kimeneti mutatók kiválasztása azonban nem egyszerű, és konszenzus hiányában (a nemzeti jogszabályok néha eltérő célokat határoznak meg) feltételezhető, hogy az etikai felülvizsgálat fő célja az állatoknak okozott ártalmak csökkentése. Tanulmányunkban az ilyen eredménydimenzió vizsgálatának lehetséges módszereként az állatok szenvedésére összpontosító tényleges súlyossági jelentést javasoltuk.[9]

Az EU-ban bevezettek egy egységesített rendszert az állatkísérleti eljárások súlyosságának értékelésére (2010/63/EU irányelv a tudományos célokra felhasznált állatok védelméről), amely potenciálisan lehetővé teszi a várható és a tényleges szenvedésre vonatkozó adatok összekapcsolását, hozzájárulva az etikai bizottságok működésének értékeléséhez. Az irányelv 15. cikke úgy szól: „A tagállamok biztosítják, hogy az összes eljárást eseti alapon, a VIII. mellékletben foglalt besorolási kritériumok alapján besorolják az „érzéstelenítéssel-túlaltatásos”, „enyhe”, „mérsékelt” vagy „súlyos” kategóriába.” Súlyos klasszifikáció esetén és/vagy főemlős állatok felhasználásával járó eljárásokat tartalmazó és az illetékes hatóságok által a projektértékelés során kiválasztott projekteket az illetékes hatóság visszamenőleges értékelésnek veti alá, amely értékeli a projektcélok elérését, az állatoknak okozott kárt, és azonosít minden olyan tényezőt, amely hozzájárulhat a 3R folyamatos alkalmazásához.

8. „...az etikai engedélyek az eljárások eredményeivel összekapcsolhatók...”. Milyen módszertannal javasolja a jelölt ezt végrehajtani?

Válasz: Legalább három különböző módon lehet kapcsolatot teremteni a közzétett eredmények és a bizottságok korábbi engedélyezése között, amelyeket egy 2010-es véleménycikkben mutattak be. A három módszer közül kettő a jelenlegi közzétételi gyakorlat viszonylag egyszerű módosításával járna, míg a harmadik egy jelenleg nem létező, összetettebb infrastruktúra létrehozását igényelné. Az első módszer azon a követelményen alapul, hogy a folyóiratcikkekben fel kell tüntetni az engedélyt megadó etikai testület nevére és a projektre való teljes jogi hivatkozást, ami lehetővé tenné más

személyek számára, hogy kapcsolatba lépjenek az engedélyező testülettel, és minden egyes vizsgálathoz megkapják az engedélyhez kapcsolódó dokumentumokat. A második lehetőség ezt a terhet a szerzőkre hárítaná, és az engedélyezési dokumentumokat a tudományos folyóiratok kiegészítő online anyagának részeként kellene feltüntetni. A harmadik stratégia magában foglalná az állatkísérletek átfogó, prospektív adatbázisának létrehozását, amely tartalmazná az etikai engedélyek adatait, valamint a később megjelent cikkeket és egyéb, a vizsgálat eredményeit ismertető anyagokat.[10]

9. A jelölt által vizsgált két betegségcsoport, a felnőttkori cukorbetegség és a gyermekkori fogszuvasodás között kimutatható-e valamilyen kapcsolódási pont, akár a genomikai és/vagy környezeti tényezők, akár progressziójuk sebessége és/vagy kezelhetőségük kapcsán?

Válasz: A felnőttkori cukorbetegség és a gyermekkori fogszuvasodás közötti kapcsolat genetikai és környezeti tényezőket egyaránt magában foglal. Az 1-es típusú cukorbetegsége (T1DM) való genetikai hajlam növeli a fogszuvasodás kockázatát, ami a kettő közötti okozati összefüggésre utal. A cukorbeteg gyermekek szájhygiéniája rosszabb, és potenciálisan fogszuvasodásnak és parodontális betegségeknek vannak kitéve, főként akkor, ha az anyagcsere zavaruk nem kontrollált.[11] Az olyan környezeti tényezők, mint a korai életkori expozíció, az anyai elhízás és a magas cukortartalmú anyai étrend hozzájárulnak a fogszuvasodás kialakulásához, és befolyásolhatják a cukorbetegség kialakulásának kockázatát is.[12] A nyálműködési zavarok csökkentik a nyál fogakat védő hatását, és hozzájárulhatnak a fogszuvasodás kialakulásához. Ez a diszfunkció a szájüregi mikrobiom megváltozásához is vezethet, ami befolyásolhatja a cukorbetegség kialakulásának kockázatát.[12]

10. A jelölt saját megállapítása szerint vizsgálatuk e hiányosságai, korlátjai a bemutatott kutatásoknak. ezekről a limitekről igen keveset olvashatunk a disszertációban.

Válasz: A disszertációt megalapozó közlemények többfajta módszertanon alapultak, amiből a keresztmetszeti és ökológiai vizsgálatok, szisztematikus áttekintéseket és meta-analízisek, illetve a kvalitatív vizsgálatok limitációt jellemzem röviden.

A keresztmetszeti vizsgálatok fő korlátja, hogy nem tudják meghatározni az expozíció és a kimenetel közötti ok-okozati összefüggést, mivel a vizsgálatban résztvevőket egyetlen időpontban értékelik. Az ökológiai vizsgálatok a keresztmetszeti vizsgálatok korlátain túlmenően hajlamosak az „ökológiai hibára”, amikor a csoport szintjén megfigyelt összefüggések nem érvényesek az egyén szintjén, és a zavaró hatásokat gyakran nehéz kontrollálni. A szisztematikus áttekintéseket és meta-analíziseket természetüknél fogva korlátozza a bevont tanulmányok minősége és heterogenitása, ami torz vagy pontatlan becsléseket eredményezhet. A kvalitatív tanulmányok korlátai, hogy nem általánosíthatók a vizsgált konkrét kontextuson túlra (korlátozott mintanagyság), és az adatgyűjtés és értelmezés során a kutatók esetleges elfogultsága is problémát jelent.

Az egyes közlemények további limitációi az alábbi táblázatban részletezve szerepelnek:

Közlemény címe	Limitációk
Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey	<ul style="list-style-type: none"> • A nők felülreprezentáltsága a vizsgálati mintában (a nők inkább voltak otthon napközben, amikor az adatgyűjtési látogatásokra került sor). • Az idősebb (65 év feletti) lakosság alulreprezentáltsága a mintában. • A romák és az általános népesség közötti valódi különbségek alulbecslése, mivel az utóbbi csoportban magas a túlsúly/elhízás előfordulása.
Patent Landscape Analysis of Dental Caries in primary teeth	<ul style="list-style-type: none"> • A tejfogak szuvasodásával kapcsolatos szabadalmak tényére összpontosít, anélkül, hogy értékelné a találmányok tényleges klinikai hasznosságát vagy alkalmazhatóságát. • A szabadalmak megadása nem terjed ki minden találmányra.
Childhood caries management in the European Union: A cross-sectional study	<ul style="list-style-type: none"> • Korlátok az adatgyűjtési folyamat során: <ul style="list-style-type: none"> ○ Helyi rendelkezések megléte, amelyek korlátozzák a hivatalos szerveket bizonyos adatok szolgáltatásában. ○ A nyilvános e-mail címek elérhetetlensége vagy azok korlátozott száma. ○ Szakmai testületek és karok korlátozott száma. ○ Csak egy általános e-mail cím megadása, amely esetben előfordulhat, hogy az e-mailt nem kapják meg az érintett személyek. • Az adatok nemzeti hatósági megerősítésének hiánya, ami esetlegesen torzíthatja a beszámolókat. • A nemzeti gyakorlatok és az egyes országok egészségügyi rendszereinek sokfélesége miatt nem lehet bemutatni a válaszadó országok gyermekkori fogszuvasodás-kezelési gyakorlatát. • Kevésbé általánosítható megállapítások a hiányos adatkészletek, a korlátozott pénzügyi adatok és az országokon belüli területi különbségek miatt. • Kizárólag az állami szolgáltatásokból származó adatokra összpontosítottunk.
The Burden of Early Childhood Caries in Children under 5 Years Old in the European Union and Associated Risk Factors: An Ecological Study	<ul style="list-style-type: none"> • A korlátozottan rendelkezésre álló adatok miatt viszonylag rövid időszak (2014-2017) elemzése. • Az adatgyűjtési módszerek eltérései az egyes országokban, ami néhány országban adatváltozásokhoz vezethetett. • A longitudinális adatok korlátozott elérhetősége miatt több tényező beépítésének hiánya: az anya iskolai végzettsége,

	<p>az anya nemzetisége, a fogászati ellátáshoz való hozzáférés és a fluorid-expozíció.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az összesített (aggregált) adatok elemzése nem biztos, hogy teljes mértékben megragadja a kockázati tényezők és a kora gyermekkori fogszuvasodás társadalmi-gazdasági szempontjai közötti összetett kapcsolatot, figyelembe véve az országok közötti eltéréseket. • Az ebben a tanulmányban használt „5 év alatti” korcsoport nem feltétlenül egyezik meg pontosan a más kora gyermekkori fogszuvasodással foglalkozó szakirodalomban használt korcsoportokkal, ami megnehezíti az összehasonlítást a meglévő adatokkal.
<p>Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A tanulmányok alacsony száma miatti underpowered elemzés befolyásolhatja az eredmények megbízhatóságát. • A rekombináns humán epidermális növekedési faktor (rhEGF) valódi hatásának értékelése a diabéteszes lábfekély kezelésében a megfelelő minőség és az elfogultsági kockázat értékelése miatt túl- vagy alulbecsültnek bizonyult. Ez kérdéseket vet fel az eredmények érvényességével, valamint a rhEGF-kezeléssel kapcsolatos egyes vizsgálatok tervezésével és kivitelezésével kapcsolatban. • A GRADE-megközelítés a rhEGF-kezelésre vonatkozóan alacsony szintű bizonyítékot talált, ami arra utal, hogy a valódi hatás jelentősen eltérhet a becsült hatástól. • A fontos klinikai szempontok, mint például a rhEGF optimális beadási módja, dózisa és a kezelés időtartama, nem voltak figyelembe véve. • Korlátozott mértékben állnak rendelkezésre adatok a mellékhatásokról, ami megakadályozza a rhEGF-kezelés leggyakoribb mellékhatásainak azonosítását. • A vizsgálatban nem vettük figyelembe a lehetséges új genetikai gyógyszer-célpontokat és kezelési módokat.
<p>Burden of non-communicable disease studies in Europe: a systematic review of data sources and methodological choices</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A folyamatban lévő betegségteher tanulmányok vagy a már lefolytatott, de szakmailag lektorált cikkekben vagy szürke szakirodalomban nem dokumentált betegségteher tanulmányok kizárása. • A keresési stratégia angol nyelven történő kivitelezése, és a nem angol nyelvű keresési kifejezéseket csak a szürke szakirodalmi kereséseknél vettük figyelembe.
<p>Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Oral-Health Promotion in Dental Caries Prevention among Children: Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az orális egészségfejlesztési programok (OHPP) gazdasági értékelése nehezen általánosítható, mivel évenként változó. • Egyes tanulmányok a költséghatékonyságot a beavatkozás előtti fogszuvasodás alapján mérték, ami korlátozza az általánosíthatóságot.

	<ul style="list-style-type: none"> • Az áttekintés különböző helyszíneket és beavatkozásokat tartalmazott, ami befolyásolhatja az eredményeket. • A gazdasági elemzéseket korlátozza az egyes országok költségeinek különbsége. Nem világos, hogy egy nemzeti egészségügyi szolgáltató mennyit hajlandó fizetni bizonyos egészségügyi eredményekért.
Assessing Scientific Soundness and Translational Value of Animal Studies on DPP4 Inhibitors for Treating Type 2 Diabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • A jó minőségű, randomizált, kontrollált vizsgálatok mintájának elégtelen száma, ami befolyásolhatja a szisztematikus áttekintés információs értékét. • Az elegendő, nem rágszálókra vonatkozó modell hiánya megakadályozta a leggyakrabban használt rágszálófajokon kívüli értékelést. • Az állatjóléti normák értékelésének korlátozott képessége az elégtelen adatok miatt.
Impact of Policies in Nutrition and Physical Activity on Diabetes and Its Risk Factors in the 28 Member States of the European Union	<ul style="list-style-type: none"> • Az elemzés 2014-es adatokat használt fel, amely a kézirat elkészítésekor az EHIS legfrissebb rendelkezésre álló adatsora volt. • A felmérés önbevalláson alapuló kérdőívekre támaszkodott, ami potenciálisan pontatlanságot eredményezhet az adatokban és a levont következtetésekből. • A fizikai aktivitással kapcsolatos változókra vonatkozó adatokat nem lehetett értékelni a Hollandiából és Belgiumból hiányzó adatok miatt. • A szakpolitikai adatbázisok nem feltétlenül tartalmazzák a 2014-ben hatályos összes szakpolitikát, és a szakpolitikák teljes potenciáljának megvalósításához hosszabb időre lehet szükség. • A kézirat az elemzés során csak a DM általános kategóriáját használta fel, az altípusokat nem.
Diabetes Mellitus and Associated Factors in Slovakia: Results from the European Health Interview Survey 2009, 2014, and 2019	<ul style="list-style-type: none"> • A foglalkoztatási státuszt nem vettük figyelembe az elemzésben, ami potenciálisan a DM-hez kapcsolódó fontos tényező lehetett. • A statisztikai célú területi egységek nomenklatúrájának (NUTS2) 2. szintjéhez tartozó régiók csak 2019-ben álltak rendelkezésre, ezáltal a tanulmány kizárólag erre az évre vonatkozóan tudta elemezni a DM és a Szlovákia különböző régiói közötti összefüggést. • A tanulmányban használt EHIS önbevalláson alapul, ami szubjektív válaszokhoz vezet, ami befolyásolhatja a közölt adatok és a becsült összefüggések pontosságát és megbízhatóságát. • A tanulmány nem tett különbséget a különböző típusú DM-ek között az EHIS hullámaiban használt homogén

	<p>kategória miatt, bár az egyes típusok eltérő háttér-kórtünetei eltérőek.</p>
<p>Preventive Metformin Monotherapy Medication Prescription, Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2018–2019: A Cross-Sectional Study</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A T2DM vonatkozó érvényes járási szintű adatok hiányában Magyarországon nem lehet felmérni a T2DM megbetegedési teher területi eloszlását. • Az olyan nem mért zavaró tényezőket, mint az egészségtelen táplálkozás, a magas alkoholfogyasztás és a fizikai inaktivitás, amelyek Magyarországon a T2DM kialakulásának elterjedt kockázati tényezői, a vizsgálatban nem vettük figyelembe. • Bizonytalanság a deprivációs index értékeinek és a változókra gyakorolt hatásainak értelmezésében, mivel a deprivációs index kiszámítása 2011-es népszámlálási adatokra támaszkodik, míg a T2DM-halandóság és a metformin felhasználási adatok 2018-as, illetve 2019-es évekből származnak.
<p>Analysis of Content, Social Networks, and Sentiment of Front-of-Pack Nutrition Labeling in the European Union on Twitter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A Twitter karakterkorlátozása korlátozza a nézőpontok és háttérinformációk kifejtését, ami hatással van a tartomelemzésre. • A különböző nyelveken közzétett tweetek korlátozhatják az országok közötti kapcsolatokat, a gépi fordítások pedig torzíthatják az eredeti jelentéstartalmat. • A QRS Nvivo szoftverrel végzett hangulatelemzés nem rendelkezik megfelelő kontextussal, és nem biztos, hogy pontosan osztályozza a hangulatot, különösen a szarkazmus, a nyelvjárási változatok, a szleng és a kétértelműség tekintetében. • Az országok felhasználói azonosítók és koordináták segítségével történő ábrázolására irányuló hálózatelemzés szabálytalanságokkal szembesült, mivel sok tweetből hiányoztak a helymeghatározási adatok. • A felhasználói jellemzőkhöz, például a követők számához való korlátozott hozzáférés akadályozta a fiókok jellemzését és a hamis fiókok kiszűrését.
<p>Critical Analysis of Assessment Studies of the Animal Ethics Review Process</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az értékelés eleve előnyben részesítheti a súlyos klasszifikációjú kísérleteket, mivel csak ezen projektek esetében elvárt összehasonlítani az előre jelzett ártalmakat a visszamenőlegesen értékelt ártalmakkal.
<p>Validating Animal Models for Preclinical Research: A Scientific and Ethical Discussion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az állatmodellek validálása költséges és időigényes. • Etikai problémák merülhetnek fel, ha az állatokat kizárólag validálási célokra használják.
<p>Estimating the predictive validity of diabetic animal models in rosiglitazone studies</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A humán és az állatkísérletek eltérő jellemzői miatt kihívást jelent a kettőből származó adathalmazok közvetlen összehasonlítása.

	<ul style="list-style-type: none"> • Az állatkísérletekben a kezelés hatását a kezelt és a placebocsoportok között hasonlítottuk össze, míg számos humán vizsgálatban nem volt placebokontrollcsoport, így az adatokat csak a kiindulási mérésekkel hasonlítottuk össze. • A vizsgálati populációk életkorukban is különböztek: az emberi betegek jellemzően késő felnőttkorban voltak, míg az állatok serdülőkorban vagy korai felnőttkorban.
<p>Contribution of animal models to the understanding of the metabolic syndrome: a systematic overview.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A metabolikus szindróma (MetS) egységes definíciójának hiánya a különböző modellszervezetekben kihívást jelent, mivel a MetS fiziológiai paraméterei és tulajdonságcsoportjai jelentősen eltérnek a fajok között. • A MetS azonosítására szolgáló abszolút kritériumok hiánya tovább bonyolítja a MetS állatmodellekben történő értékelését. • A humán MetS kritériumok korlátozott használata, ami potenciálisan korlátozza az emberi állapotokkal való összehasonlíthatóságot. • A szindróma összetettsége és a konszenzusos definíciók hiánya valószínűleg hozzájárul az áttekintett kísérletekben megfigyelt nagyfokú változatossághoz.

11. A cukorbetegség kialakulásában a párhuzamosan kialakuló morbiditások feltehetően jelentős szerepet játszanak. Ennek tükrében milyen lehetséges korrekciós, kompenzációs mechanizmusok nehezítik a diabetesről egy egységes kép kialakulását, illetve ezek felhasználását a betegek javára?

Válasz: A komorbiditás fogalma egy vagy több olyan kiegészítő állapot jelenlétére utal, amely egy elsődleges állapottal együtt jelentkezik, legyen az fiziológiai vagy pszichológiai. A komorbiditás leírhat olyan állapotokat, amelyek egyidejűleg, de egymástól függetlenül fordulnak elő, vagy olyan állapotokat, amelyek egymással kapcsolatban állnak.[13] A komorbiditás rosszabb egészségügyi eredményekhez, a klinikai kezelés összetettebbé válásához és magasabb egészségügyi kiadásokhoz vezethet. Továbbá megnehezítheti a cukorbetegség hatékony megértését és kezelését. Ennek oka, hogy a különböző egészségi állapotok összetett módon kölcsönhatásba léphetnek egymással és a cukorbetegséggel, ami olyan korrekciós és kompenzációs mechanizmusokhoz vezethet, amelyek elfedhetik vagy megváltoztathatják a cukorbetegség hatásait. A magas vérnyomás például az erek összeszűkülésével jár, ami csökkentheti a vesék vérellátását, és vesekárosodáshoz vezethet. Ez megnehezítheti a cukorbetegség vesebetegségének diagnosztizálását és kezelését. Hasonlóképpen, más egészségügyi állapotok jelenléte befolyásolhatja a szervezet vércukorszint-szabályozási képességét, ami megnehezíti a cukorbetegség kezelését.[14,15]

Ugyanakkor nem csak a betegek kezelése, hanem a népegészségügy számára is fontos a komorbiditás megjelenítése, vagyis az epidemiológiai vizsgálatok minél pontosabban

tükrözzék a valóságot. A komorbiditás mérése történhet különálló állapotok, egyszerű számlálás, szervrendszeri diszfunkció/funkció, súlyozott és indexekbe kombinált állapotok vagy más megközelítések szerint.[16] A komorbiditás értékelésére általánosan használt mérőszámok vannak, többek között a Charlson komorbiditási index, az Elixhauser komorbiditási index, a Chronic Disease Score, az ACG (Adjusted Clinical Group) indexek és a diagnózisok száma komorbiditási mérőszám.[17]

Jelenleg egy cikken dolgozunk, amelynek célja, hogy leírja a DM-hez társuló komorbiditások gyakoriságát és a kapcsolódó rokkantsággal korrigált életéveket az Európai Unióban, országonként, illetve a különböző társadalmi-gazdasági helyzetű alpopulációkban.

12. Kérdésem, hogy a jelölt a disszertációban megjelölt főbb vizsgálati irányok közül melyikben folytat kutatómunkát, s ez a korábbi megfigyelésekre hogyan épül?

Válasz: Köszönöm a kérdést! Jelenleg a FK OTKA projektem keretében a cukorbetegség projekciójával foglalkozom az EU tagállamokban. Tulajdonképpen a jövőben is az NCD az EU-ban témakörrel szeretnék foglalkozni, azonban jóval inkább a szakpolitikai intervenciók hatását szeretném szimulálni. A következő, tervezett projektünk célja olyan átfogó szimulációs modellek (mikroszimuláció és agent based modelling) kidolgozása, amelyek 2050-ig regionális szinten előre jelzik a kardiometabolikus betegségek terhét az EU országokban, kimenetként figyelembe véve a betegség terhén túl a hatékony megelőzési és kezelési stratégiákhoz kapcsolódó pénzügyi következményeket.

Szeretném még egyszer megköszönni az alapos bírálatot és a kedvező véleményt.



Üdvözlettel: Varga Orsolya

Debrecen, 2024. 07. 12.

Irodalom:

1. Kovács N, Shahin B, Andrade CAS, Mahrouseh N, Varga O. Lifestyle and metabolic risk factors, and diabetes mellitus prevalence in European countries from three waves of the European Health Interview Survey. *Sci Rep* [Internet]. 2024 [idézi 2024. június 9.];14. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11109107/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11109107/>
2. Ádány R, Pikó P, Fialat S, Kósa Z, Sándor J, Bíró É, és mtsai. Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. július;17(13):4833. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370128/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370128/>
3. Bencze Z, Mahrouseh N, Andrade CAS, Kovács N, Varga O. The Burden of Early Childhood Caries in Children under 5 Years Old in the European Union and Associated Risk Factors: An Ecological Study. *Nutrients*. 2021. január 29.;13(2):455. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911369/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911369/>
4. Balls M, Fentem JH. The Validation and Acceptance of Alternatives to Animal Testing. *Toxicol In Vitro*. 1999. augusztus 1.;13(4):837–46. Elérhető: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233399000673>"<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233399000673>
5. Griesinger C, Desprez B, Coecke S, Casey W, Zuang V. Validation of Alternative In Vitro Methods to Animal Testing: Concepts, Challenges, Processes and Tools. *Adv Exp Med Biol*. 2016;856:65–132. Elérhető: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-33826-2_4
6. Varga OE, Hansen AK, Sandøe P, Olsson IAS. Validating Animal Models for Preclinical Research: A Scientific and Ethical Discussion. *Altern Lab Anim*. 2010. június 1.;38(3):245–8. Elérhető: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/64509/1/Validating%20animal%20models%20for%20preclinical%20research%20-%20a%20scientific%20and%20ethical%20discussion.pdf>"<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/64509/1/Validating%20animal%20models%20for%20preclinical%20research%20-%20a%20scientific%20and%20ethical%20discussion.pdf>
7. Smith D, Anderson D, Degryse AD, Bol C, Criado A, Ferrara A, és mtsai. Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group report. *Lab Anim*. 2018. február;52(1_suppl):5–57. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987990/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987990/>
8. Vichare AS, Kamath SU, Leist M, Hayes AW, Mahadevan B. Application of the 3Rs principles in the development of pharmaceutical generics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021. október 1.;125:105016. Elérhető:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230021001574>"<https://www.science-direct.com/science/article/pii/S0273230021001574>

9. O V. Critical Analysis of Assessment Studies of the Animal Ethics Review Process. Anim Open Access J MDPI [Internet]. 2013. április 9. [idézi 2024. június 9.];3(3). Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494455/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494455/>
10. Varga O, Hansen AK, Sandøe P, Olsson IAS. Improving transparency and ethical accountability in animal studies. EMBO Rep. 2010. július;11(7):500–3. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897124/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897124/>
11. Ferizi L, Bimbashi V, Kelmendi J. Association between metabolic control and oral health in children with type 1 diabetes mellitus. BMC Oral Health. 2022. november 16.;22(1):502. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9670584/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9670584/>
12. Mohan D, Bhuvaneshwar Y, Jeyaram RM, Saravanan S, Amutha A, Research Team. Dental Caries and their Relation to HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J Public Health. 2022. június;66(2):206. Elérhető: https://journals.lww.com/ijph/fulltext/2022/66020/dental_caries_and_their_relation_to_hba1c_in.24.aspx"https://journals.lww.com/ijph/fulltext/2022/66020/dental_caries_and_their_relation_to_hba1c_in.24.aspx
13. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. Ann Fam Med. 2009. július;7(4):357–63. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713155/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713155/>
14. Bell DSH, McGill JB, Jerkins T. Management of the ‘wicked’ combination of heart failure and chronic kidney disease in the patient with diabetes. Diabetes Obes Metab. 2023;25(10):2795–804. Elérhető: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15181>"<https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15181>
15. Pentakota SR, Rajan M, Fincke BG, Tseng CL, Miller DR, Christiansen CL, és mtsai. Does Diabetes Care Differ by Type of Chronic Comorbidity? Diabetes Care. 2012. június;35(6):1285–92. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357228/>"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357228/>
16. Sarfati D. How Do We Measure Comorbidity? In: Koczwara B, szerkesztő. Cancer and Chronic Conditions: Addressing the Problem of Multimorbidity in Cancer Patients and Survivors [Internet]. Singapore: Springer; 2016 [idézi 2024. június 9.]. o. 35–70. Elérhető: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-1844-2_2"https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-1844-2_2

17. Monterde D, Carot-Sans G, Cainzos-Achirica M, Abilleira S, Coca M, Vela E, és mtsai. Performance of Three Measures of Comorbidity in Predicting Critical COVID-19: A Retrospective Analysis of 4607 Hospitalized Patients. Risk Manag Healthc Policy. 2021. november 23.;14:4729–37. Elérhető:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8627311/>