

Bírálati vélemény Varga Orsolya Edit "KRÓNIKUS NEM-FERTŐZŐ BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ EURÓPAI UNIÓ SZEREPÉRE ÉS LEHETŐSÉGEIRE" című MTA doktori értekezéséről

A nem-fertőző betegségek, ezek között is a cukorbetegség és a fogszuvasodás igen gyakori előfordulásúak és komoly kihatásuk van az általános egészségi állapotra. Így a jelölt témaválasztásai aktuálisak és népegészségügyi szempontból is jelentősek.

Formai és tudományometriai megjegyzések

A disszertáció tudományos tartalommal rendelkező része 149 oldal terjedelmű, mely 13 ábrát, 16 táblázatot és 318 hivatkozást tartalmaz, a formai követelményeket teljesíti.

A benyújtott disszertáció alapját 20 nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény képezi, amelyek többségében első vagy utolsó szerző a jelölt. A jelölt független idézettsége a doktori mű benyújtásakor 421 volt, Hirsch indexe 12, g indexe pedig 23 volt. Az értékelés időpontjában ezek az értékek az MTMT adatai szerint 610-re, 14-re és 27-re emelkedtek.

Ez a teljesítmény a népegészségügyet művelő kutatók között figyelemre méltó. Mindezek alapján a jelölt teljesíti az MTA doktori követelményeket. Külön ki kell emelni, hogy a jelölt MTA doktori munkáját hazai környezetben végzett és nemzetközi együttműködésben elért eredmények kombinációjával érte el.

A munka az MTA doktori értekezések elvárásainak megfelelően szerkesztett és felépített szakaszból áll. Témája igen összetett, gyakorlatilag három, egymástól elkülönülő körű vizsgálatcsoportot tartalmaz. Ezeket a jelölt az adott lehetőségekhez képest igyekezett koherens formában bemutatni.

A dolgozat nyelvezete szabatos, érthető, ugyanakkor az ábrák és táblázatok száma alacsony, több és részletesebb magyarázattal szolgáló ábra és táblázat jobban szolgált volna a munka jó megérthetőségét.

A kutatómunka széles spektruma miatt a jelöltnek nehéz döntést kellett hoznia. Ennek során azt a megoldást választotta, hogy egységes szerkezetben tárgyalja a Módszereket, Eredményeket és Megbeszélésüket. Ez azonban nem változtat azon a tényen, hogy a jelölt gyakorlatilag három minidisszertációt írt, formailag egységes szerkezetet hozva létre, tartalmilag azonban az egyes fő

részeket fragmentálva. Ennek alapján, talán helyesebb lett volna az egyes főbb célkitűzések szerint bontva megírni az értekezést, ami így is gyakorlatilag három minidisszertációt képezett.

Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek

1. A dolgozat címe kissé félrevezető, ugyanis a nem-fertőző betegségek megelőzését és kezelési lehetőségeit ígéri, elsősorban az Európai Unióban. Ezzel szemben két betegségcsoporttal foglalkozik behatóan a felnőttkori cukorbetegség és a gyermekkori fogszuvasodás egyes speciális népegészségügyi, illetve általános egészségügyi kérdéseivel. Ezekről tematikájában és módszertanában jelentősen elkülönülnek az elsősorban a felelős állatkísérletekre vonatkozó módszertani vizsgálatok az Európai Unióban, amelyek időben is megelőzik a másik kutatási blokkot. A bíráló megítélése szerint helyesebb lett volna ezt a harmadik blokkot elhagyni.

2. Az ismertetett eredmények számos új információval szolgálnak, eredeti eredményeket tartalmaznak, ugyanakkor ezek nem állnak össze egységes képpé a három vizsgált kutatási terület egyikében sem.

3. Az értekezés három részdisszertációra oszlik, s ezek is alapvetően egymással nagyrészt nem összefüggő, tematikailag elkülönült részekre bomlanak, miután a vizsgálatok nem képeznek egységes ívet. Ennek egyik folyamodványa, hogy a Módszertan fejezet rendkívül elnagyolt, csupán konkrétumokat nem tartalmazó két oldalra szorítkozik. Így ebből a fejezetből a munka kutatómódszertanát gyakorlatilag nem lehet megítélni, bírálat alá venni, s különösképpen is az amúgy a munka kutatómódszertanának egységességét megítélni.

4. Az értekezésben az ábrák és táblázatok száma alacsony, s ezek minősége is kívánivalót hagy maga után. Talán a vizsgálatba bevont kutatások adatainak táblázatos bemutatása helyett helyesebb lett volna informatívabb, az eredményeket vizuálisan jól bemutatható, önmagukban is megérthető, azaz az ábraszöveggel együtt önmagyarázó, nagyszámú ábra és táblázat prezentációja.

5. A szerző több meta-analízis vizsgálatot is végzett, azonban ezek eredményeinek ismertetése során nem mutatja be a Forest plot-okat pedig ezek megjelenítése és értelmezés feltétlenül szükséges az értelmezéshez és kapott adatok magyarázatához. A meta-analízisek szerves része kell legyen a vizsgálati eredmények korlátainak részletes ismertetése, ezek szintén hiányoznak az értekezésből vagy csak nagyon elnagyoltan, egy-egy mondat formájában szerepelnek.

6. A munka számos apróbb elemre bomlik, amelyekből általános következtetéseket vont le a jölt, gyakran nem-konklúzív eredményekre jutva. Feltételezhető, hogy nagyobb számú szisztematikus összefoglalás és az ezekhez kapcsolódó meta-analízis jelentősen segítheti a jövőben a jölt által tett

kérdések pontosabb, és orvosbiológiai szempontból erősebb evidenciákkal megalapozott következtetések levonását.

7. 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-- Milyen mértékben vette a jelölt ezeket figyelembe kutatómunkája során?

8. „...nem volt egyértelmű összefüggés a gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakorisága és a diabetes mellitus között...”

Ez a tézis ebben a formájában nem tartható. Alátámasztása sokkal részletesebb vizsgálatokat igényel, nagy figyelemmel a bevont populációk heterogenitására, mind a cukorbetegség aktuális típusa és előrehaladottsága, mind a vizsgált táplálékkomponensek mennyisége és minősége tekintetében.

Bírálati kérdések a jelölthöz:

1. Miért az angol verziót használta a szövegben az egészségügyi kulcsszavak angol verzióját, illetve ezek betűszó rövidítését a magyar megfelelő helyett? Így, példaként 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.

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

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

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

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

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

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

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

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?

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

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?

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

Varga Orsolya Edit eredeti tudományos eredményeiként a következőket javaslom elfogadni:

Cukorbetegség megelőzésének és kezelésének vonatkozásában:

1. Megfigyelte, hogy a nem-fertőző betegségekre-specifikus, rokkantsággal korrigált életévek mennyisége mérőszámot (is) alkalmazó betegségteher vizsgálatok túlnyomó többsége a daganatok egészségügyi hatásaira összpontosított, a diabetes mellitust is magában foglaló tanulmányok száma minimális Európában.

2. Az Európai Lakossági Egészségfelmérés három hullámát elemezve fordított összefüggést igazolt a cukorbetegség kockázata és a rendszeres gyaloglás között a szlovák felnőtt lakosság körében, de nem volt egyértelmű összefüggés a gyümölcs- és zöldségfogyasztás gyakorisága és a diabetes mellitus között.

3. Megállapította, hogy az inzulinrezisztencia prevalenciája hasonlóan kedvezőtlen az általános magyar és a vizsgált roma csoportban, ezért a romák magasabb korai halálozási terhének hátterében álló tényezőket tovább kell vizsgálni.

4. Meta-analízis vizsgálatok során megállapította, hogy a diabéteszes lábfekélyek kezelésében használt rhEGF alkalmazása a standard sebkezeléssel együtt jelentősen javítja a gyógyulási arányt a placebokontrollhoz képest, megalapozva a terápia szélesebb körű elérhetővé tételét.

5. Megállapította, hogy a gyógyszerkiváltás összefügg a halálozással, ezt az összefüggést a metformin és trombozisztatók gyógyszerek esetén igazolták.

6. Az állatmodellek prediktív validitásának vizsgálhatóságát retrospektív módon, szisztematikus tanulmányok és meta-analízisek során igazolta.

A gyermekkori fogszuvasodás terhének vonatkozásában

7. Igazolta, hogy összességében növekvő kora gyermekkori fogszuvasodás betegségteher jellemzi az Európai Unió tagállamait.

8. Felhívta a figyelmet arra, hogy a gyermekkori fogszuvasodás megelőzése a legtöbb EU tagállam fogászati ellátásában államilag finanszírozott, de a megelőzést célzó szolgáltatásokhoz való hozzáférés korlátozott, és gyakran nem ingyenes.

A tudományos célokra felhasznált állatok védelméről szóló 2010/63/EU irányelv engedélyezési eljárásának vonatkozásában

• 9. Felhívta a figyelmet arra, hogy állatkísérlet-mentes alternatívák esetén használt validálási eljárás részben alkalmazható állatmodellek esetén is.

10. Kimutatta, hogy az etikai engedélyek az eljárások eredményeivel összekapcsolhatók.

Összefoglaló javaslat

Varga Orsolya Edit munkája három szakmai részterület eredményei alapján összeállított, ábrákkal és táblázatokkal illusztrált dolgozat. A disszertációban bemutatja kutatásait, melyek elsősorban európai vizsgálatokra épülnek. Munkájával érdemben hozzájárul a tárgyalt népegészségügyi összefüggések jobb megértéséhez.

A munkát az értekezés és a tézisek áttekintése alapján gyengeségei mellett is az MTA doktori fokozat elnyerésére elegendőnek tartom, s a nyilvános vita kitűzését javaslom.

Budapest, 2024. 02. 22.



Dr. Varga Gábor
egyetemi tanár
az MTA doktora