



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve
az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Gyermekgyógyászati Klinika

igazgató

Dr. Szabó Attila egyetemi tanár, az MTA doktora

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Bereczki Csaba „A krónikus vesebetegség közvetett és közvetlen gyermekkori okai,, című MTA Doktori értekezéséről

Bár az értekezés címe a gyermekkori vesebetegségek témakörében született disszertációt sejtet, a munka fókuszában inkább a krónikus vesekárosodás háttérében nagyon gyakran azonosítható hipertónia és obezitás, illetve egyes genetikailag meghatározott vesebetegségek állnak. A Az elhízás és magasvérnyomás járványszerű méreteket öltött, napjainkban már obesity pandemic-ről beszélhetünk világszerte és a prevalencia folyamatosan emelkedik. Bár szinte közhelyszerű, hogy az egészségtelen táplálkozás, a csökkent fizikai aktivitás, a fokozott stressz vezet ezeknek a civilizációs betegségeknek a kialakulásához, ijesztő, hogyha mindezen nem változtatunk a mai gyermekek közel 60%-a. 35 éves korára elhízott lesz. A helyzetet tovább rontja az alapbetegségek és szövődményeik következtében jelentkező fokozott kardiovaszkuláris mortalitás, vesekárosodás, a malignitások és infekciók gyakoribb előfordulása. Mindezek nem csupán egészségügyi, hanem gazdasági és szociális szempontból is nagyon jelentős terhet rónak a társadalomra és az egészségügyi ellátórendszerre egyaránt.

A fentiek tükrében a témaválasztás időszerűsége és fontossága vitathatatlan, a korai diagnózis, intervenció és a megfelelő egészségügyi ellátás segíthet csökkenteni ezeknek a problémáknak a kockázatát és hosszútávú hatását. Az új genetikai variánsok, esetleges mutációk leírása és azonosítása jelentheti az alapját a személyre szabott terápiák kidolgozásának.

A Jelölt a téma nemzetközileg is elismert szakértője, a hazai gyermekgyógyászati szakmai irányelvek kidolgozásában jelenleg is aktív szerepet vállal. Külföldi tanulmányútjai során és hazai klinikai kutatói munkájában munkatársaival széleskörben vizsgálja a gyermekkori hipertónia és obezitás patomechanizmusát, illetve a megelőzés és a kezelés új lehetőségeit. A disszertáció kitűnő példája a klinikai kutatások és a populációsintű vizsgálatok jelentőségének.

A 131 oldalas (22 táblázatot és 43 ábrát tartalmazó) értekezés két fő részre tagolódik, az első rész tárgyalja a vesebetegség háttérében álló gyakori okok (pl. hipertónia, obezitás) indirekt hatását, míg a második részben elemzi az egyes genetikai eredetű kórállapotok közvetlen következményeit.

1. A munka terjedelme optimális, szerkezete, stílusa megfelel a tudományos közlemények nyelvezetének, jól olvasható, a Jelölt gondolatait és érveit világosan könnyen érthető módon fogalmazta meg. A tartalomjegyzéket, összefoglalás, rövidítésjegyzék, majd irodalmi áttekintés követi. Az irodalmi háttér bemutatása talán túlságosan rövid, sajnálatos, hogy nem szerepelnek

magyar vonatkozású adatok sem a krónikus veseelégtelenség, sem a diabétesz vonatkozásában, pedig erre vonatkozó hazai tanulmányok már rendelkezésre állnak.

Hagyományos értelemben vett módszerek, eredmények diszkusszió rész nincs; az egyes módszerek, az eredmények illetve azok értelmezése több szakaszban, az egyes vizsgálatokhoz kapcsolódva kerül bemutatásra. Talán ez is az oka, hogy a bírálóban marad némi hiányérzet az eredményeket szélesebb kontextusba helyező, összefoglaló szintézis iránt. Az idézett közlemények száma 163, ezzel kapcsolatban megjegyzem, hogy az idézett irodalmak több, mint fele 15 évnél régebbi. Szerencsés lett volna idősebb irodalmi áttekintés.

Néhány további formai megjegyzés:

1. A rövidítésjegyzék nem egységes írásmódú, néhány helyen angol, néhány helyen kötőjeles stb. *In vivo*, *in vitro* dőlt betűvel írandó.
2. Ábraalírásokban, ha más szerző ábrája felhasználásra kerül és akár minimálisan módosítva fordítással, akkor fel kell tüntetni a hivatkozásban, hogy xy ábrája módosítva.
3. Általánosan igaz, hogy kevésnek tűnik az irodalmi hivatkozás, sokhelyen fél, egyoldalas részletes molekuláris biológiai elemzés végén szerepel pár idézet, pl. 16.-17 oldalon ROS rendszer ismertetésénél különösen szembetűnő.
4. 27. o elhízás és oxidatív stressz bemutatásánál a szövegben az szerepel, hogy számos tanulmány igazolta, mögötte egyetlen hivatkozás. Ez több helyen előfordul.
5. A polimorfizmusok leírása nem követ egységes leírást, ezt korigálni kell.

Mindezekről a formai apróságoktól eltekintve a helyesírás és a nyelvhelyesség példaértékű igényességet mutat, elütést a dolgozat csak elvétve tartalmaz.

Tartalmi vélemény, kérdések a megjelenés sorrendjében:

1. Mi az oka, hogy az egyes vizsgálatokban eltérő volt a populáció, miért nem ugyanabban a több ezres betegszámú csoportban vizsgálták az obezitás, mint a hipertónia előfordulását, illetve miért kerültek bevonásra felnőtt végstádiumú vesebetegek az egyik vizsgálatba? Még ha a publikációkban így is szerepeltek, szerencsésebb lett volna a disszertációból kivonni, mert disztraktálja a képet és nem is diszkrét az urémia szerepe mélységében.
2. Mi történik a kiszűrt betegekkel, történik-e további szakellátásra irányítás, gondozásba vétel stb.?
3. A dohányzás az obezitás és a hipertónai ismert független rizikófaktora. Bár gyermekekről van szó, de a serdülőkori populációban ez egy releváns kérdés lehet. Milyen gyakori volt a dohányzás előfordulása a betegekben?
4. Több évet átfogó tanulmányban értékelték az obezitás előfordulását. Hogy látja, a mindennapos testnevelés bevezetése óta változott-e a betegség prevalenciája?
5. Az elhízás növeli 4.5-7-szeresére növeli az OSA valószínűségét, az pedig ismert rizikótényezője a későbbi kardiovaszkuláris morbiditás kialakulásának. Mit gondol erről, történt – e alvászvizsgálat az obez gyermekekben?
6. Egyre gyakoribb gyermekkorban is a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz, sőt a kevert ún. „másfeles” diabétesz előfordulása. Történt-e vércukormérés az egyes vizsgálatokban? pl. a 4 táblázatban vérszírértékek szerepelnek, cukor nem (a 8-as táblázatban van vércukor, 4. 68 mmol/L)

nem kóros, de szignifikánsan magasabb, mint a nem obese csoportok. Mit gondol a Jelölt, rizikócsoportnak tekinthető-e ez a populáció, indokoltnak tartja-e, az OGTT elvégzését?

7. Nagyon érdekes a hipertónia megoszlása a nemek függvényében. Mind a túlsúlyos, mind az elhízott fiúk esetében szignifikánsan magasabb ($p < 0,0001$) a magasvérnyomás előfordulási gyakorisága a lányokéhoz képest.” Ez némileg ellentmond a felnőtt adatoknak (NHANES, study, REGARDS, Framingham study), melyek szerint a hipertónia előfordulása régiótól és szocioökonómikus státusztól függetlenül magasabb obese nőkben, mint férfiakban. Mi lehet ennek az ellentmondásnak az oka?
8. A Pwv elemzések és az irodalmi adatok értékelésekor külön kiemeli: fontos, hogy a vizsgált betegek életkorának pontosan megegyezzen a kontrollcsoportok életkorával a korrekt összehasonlíthatóság miatt. Ennek fényében, mint gondol arról, hogy az 56.o- on szignifikánsan különbözött az életkor az overweight és az obese csoportban, lehet-e ennek bármilyen szerepe?
9. A leptin és a leptin receptor szintje kor és nemfüggő módon változik. Kimutatták, hogy a leptin receptor szintje obesekben magasabb volt, illetve, hogy a ramipril kezelés nem befolyásolta a szintet egyik csoportban sem. Két kérdés ezzel kapcsolatban: Milyen volt a nemi megoszlás a leptin szintekben? Van-e erre irodalmi vagy saját adatuk arról, hogy a különböző RAAS gátló kezelések eltérően hatnak a hipertónia kezelésében, ha obezitás jelen van, vagy nincs.
10. Mivel az ösztrogén emeli a leptin szintet és hipertóniában és endotél diszfunkcióban kimutatták, hogy a leptin receptor szintje aldosteron dependens módon emelkedik de csak lányokban (Huby et al. Hypertension 2016), ezért felmerül, hogy a mineralokortikoid antagonisták alkalmazandók és hatékonyabbak lányokban obezitással társult hipertóniában. Mit gondol erről?
11. Hipertónia és polimorfizmusok összefüggésében kimutatták az ET1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmus hipertóniára hajlamosító szerepét, a többivel nem találtak kapcsolatot. Vizsgálták-e, hogy egyes polimorfizmusok együttállása esetén változik-e a rizikó (ha valakinek mondjuk eNOS és ACE I mutációja is van)?
12. Az MTHFR polimorfizmusról feltételezik, hogy szerepe van a felnőttkori hipertónia kialakulásában. Van-e erre vonatkozó saját vagy irodalmi adat gyermek ill. serdülőpopulációban, különös tekintettel az obezitás jelenlétére

A Szerző és az általa vezetett munkacsoport tagjai, számos megállapítást tettek, melyek közül új tézisként az alábbiakat fogadom el:

- I. A Fit-Teszt megoldást biztosít a fizikai és a kardiovaszkuláris fitness együttes értékelésére. Lehetővé teszi a gyermek és serdülő populáció egészségi állapotának felmérését és a rizikócsoportok folytatólagos ellenőrzését. Alkalmas a maszkolt-, a pre- és a tartós hipertóniás betegek szűrésére és az vérnyomáscsökkentő kezelés hatásának monitorozására, ezért széleskörű alkalmazását javasoljuk.
- II. Nagy esetszámú kohorszban megállapították, hogy a túlsúly és az elhízás gyermek- és serdülőkorban nem jár fokozott aortamerevséggel.
- III. Az endoteliális diszfunkció a hipertóniás betegek minden típusában jelen van, de a vazoaktív mediátorok és az enzimaktivitások szintje eltérő.

- IV. Az ACEI (ramipril) terápia különböző módon befolyásolta a mediátorok és az enzimaktivitás szintjét, összhangban a serdülők esszenciális és elhízással összefüggő magas vérnyomásának különböző patomechanizmusaival.
- V. Igazolták, hogy az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél a nitrogén-monoxid biológiai elérhetősége és az ACE aktivitás, míg elhízással összefüggő hipertóniában a magas leptin, az NO szint, az ET-1 koncentráció, valamint az XO aktivitás lehet fontos kóroki tényező.
- VI. Genetikai vizsgálatokkal megállapították, hogy az Endothelin-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusa szerepet játszik a serdülőkori magasvérnyomás kialakulásában, Alport syndromások mindegyikében megtalálták a tünetekért felelős mutációkat, két új PDSS2 mutációt írtak le podocita mitochondriopathiában.
- VII. Elsőként írták le a PAX2 gén páros és oktapeptid doménjében levő nonszensz mutáció klinikopatológiai következményeit normál méretű vesében.
- VIII. Az első nemzetközi kohorsz tagjaként leírták a DGKE gén és az aHUS kapcsolatának fenotípus-genotípus vonatkozásait.

Összefoglaló vélemény:

A Jelölt disszertációja nagyfokú klinika ismeretek mutat a gyermekkori hipertónia és obezitás, illetve egyes genetikai eredetű vesebetegségek terén. A született eredmények hosszú évek koncepciózus munkájának eredménye, melyek klinikai és társadalmi haszna vitathatlan. Az értekezés szakmai színvonala, valamint a Jelölt klinikai kutatói felkészültsége alapján támogatom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását és javaslom Dr. Bereczki Csaba számára az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2024. 04. 28.

Tisztelettel:



Dr. Fekete Andrea