

B Í R Á L A T

Dr. Bereczki Csaba „A krónikus vesebetegség közvetett és közvetlen gyermekkori okai” című akadémiai doktori értekezéséről

A 21. században a várható élettartam növekedésének és a krónikus betegségek (elhízás, hipertónia, cukorbetegség) járványszerű terjedésének következtében a krónikus vesebetegség gyakorisága is emelkedik, jelenleg közelíti a 15%-ot. A rizikófaktorok és a betegségek mielőbbi és minél pontosabb felismerése hatékonyan hozzájárulhat a korán bevezetett, személyre szabott kezeléshez, mely a betegek életminőségét és életminőségét is növeli. Ezek alapján minden nefrológia témájú, de az obezitást és a hipertóniát is érintő munka jelentősége nagy, különösen, ha az a fiatal életkort érinti. Összegezve **a jelölt témaválasztása rendkívül aktuális.**

A doktori mű - a kiegészítő fejezetekkel együtt - 131 oldalból áll. Tagolása nem teljesen szokványos, hisz egy magas színvonalú és részletes irodalmi áttekintést tartalmazó „Bevezetés” fejezetet követően munkáját 3 fő témára bontja. A részek elején felsorolja az adott fejezetet megalapozó közleményeinek listáját. Ezt követően témánként külön szerepelnek „Célkitűzések”, „Vizsgálati populáció és módszerek” fejezetek, melyet az „Eredmények és megbeszélés” fejezet követ. A dolgozat 22 táblázatot és 43 ábrát tartalmaz. A jelölt irodalmi jártasságát a 163 tételből álló irodalomjegyzék támasztja alá. Fentiek alapján **a dolgozat a formai követelményeknek megfelel.**

Észrevételek, kérdések:

1. A fenti tagolás természetesen lehetséges, azonban - a bíráló véleménye szerint - az eredmények és a megbeszélés együttes tárgyalása nehezíti az olvasó dolgát annak az elkülönítésében, hogy a megállapítások, következtetések, gondolatmenetek mennyire a jelölt saját eredményeiből és mennyire az irodalmi adatokból következnek.
2. A táblázatok és ábrák mérete rendkívül kicsi, így gyakran azok tartalma nagyon nehezen olvasható, mely nehezíti azok értelmezését.
3. A mű magyar nyelven készült, azonban az ábrák és táblázatok jelentős része angol nyelvű.
4. A jelölt munkájában következetesen esszenciális hipertóniáról beszél. Ez az angol 'essential' szó téves fordítása, mely sajnos gyakran máshol is olvasható. Az elsődleges vagy a primer hipertónia a helyes megnevezés.
5. A 4. oldal egyik mondata pontosítást, magyarázatot igényel: „Az endotél-független vazodilatáció szignifikánsan kisebb a sovány és az elhízott csoportokban a kontrollhoz képest, ellentétben a túlsúlyos betegeknél tapasztaltakkal.”
6. Dolgozatának 30. oldalán írja: „A vese- és a húgyutak veleszületett betegségei (CAKUT) a leggyakoribb születéskor észlelt fejlődési rendellenesség. Saját vizsgálatunk alapján a magyar populációban előfordulása 4% körül van.”
Bíráló számára meglepően magas ez az arány a magyar populációra

vonatkoztatva. Hogy viszonyulnak ezen adatok a nemzetközi eredményekhez?

7. A 33. oldalon azt írja: „a 3-18 éves korosztályban az életkor és a nemek függvényében és a magyar populációra jellemző reprezentatív mintában”. Néhány sorral lentebb „Szolnok város és környékének”, a „részvevők 53,82% fiú”. A Szolnok és környékén szerzett tapasztalatok mennyire tekinthetők reprezentatívnak Magyarországra? Valóban ilyen jelentős eltérés észlelhető hazánk serdülőit illetően a nemek vonatkozásában?
8. A 34. oldalon jelzi, hogy a 2.1.2. vizsgálatban 8624 fiatal vizsgálata történt meg. Később írja, hogy az emelkedett vérnyomásértékek tovább, pontosabb vizsgálata 24 órás vérnyomás monitorizálás (ABPM) segítségével történt. Ez nagyon pozitív. A bíráló nem talált adatot arra vonatkozóan, hogy hány főnél, a fenti populáció hány százalékánál végezték el az ABPM-t?
9. Szintén a 34. oldalon írja: „Magasvérnyomás-betegnek tekintettük azokat az egyéneket, akiknek az átlagos szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomása a korra, nemre és testhosszra vonatkoztatott 95 percentilis feletti volt és ennek hátterében szekunder ok nem állt.” Bíráló véleménye szerint ezen állítás nem a hipertóniára, hanem annak a primer formájára vonatkozik.
10. A 35. oldalon írja: „... a vizsgálatot 2007 és 2018 között minden tanév elején...” „A vérnyomást és a pulzusértéket validált vérnyomásmérővel mértük, az iskolai szűrés napi gyakorlatának, a nemzetközi (ESC/ESH) és a MHT protokolljának megfelelően.” Valószínűleg itt elírás történnhetett, mert a hivatkozott ESC/ESH ajánlás 2018-ban, míg a hivatkozott hazai ajánlás 2011-ben jelent meg.
11. A 36. oldalon írja: „A vérnyomásmérést minden időpontban, egyszer végeztük el.” Az egyszeri mérésből levonható következtetések mértékét nem gondolja-e limitálnak?
12. A 38. oldal második táblázatában két túlsúllyal, illetve elhízással foglalkozó vizsgálatban is (HELENA és IDEFICS) a hazai adatok kedvezőbbek (pontosabban kevésbé kedvezőtlenek), mint az európai adatok. Ezen oldalon a szöveges magyarázatában is jelzi, hogy hazánkban a túlsúly prevalenciája a 7-14 éves korosztályban csökkent, a normál testsúlyúak aránya szignifikánsan emelkedett. Mivel magyarázza ezen adatokat, hisz felnőttkorban hazánk európai viszonylatban „első” (legkedvezőtlenebb) helyen áll a túlsúly és elhízás vonatkozásában?
13. A 38. oldalon azt írja: „a p-érték megközelíti a szignifikancia szintet”, ez a bíráló megítélése szerint nem jelent különbséget. Hasonló megállapítás több helyen is észlelhető.
14. 39. oldalon az alábbi pontatlanságok korrekcióra szorulnak: valamennyi súlycsoportban emelkedett a testsúly... Később: „A testsúly, a BMI és a szisztolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt a túlsúlyos és elhízott fiúkban és lányokban...” Fenti mondatból csak a szisztolés vérnyomás és a túlsúly összefüggése hordoz érdemi információt.
15. A 39. oldalon definiálja: „... emelkedett vérnyomás (90-95 percentil életkor, nem és testmagasság alapján)”. Néhány sorral később jelzi: „Az emelkedett vérnyomás aránya 0,6% volt a normál súlyú, 17,3% a túlsúlyos, 7,2% az elhízott fiúk között”. Ugyanakkor meglepő módon a lányoknál „ez az érték

0,1% a normális súlyú lányok között, míg a túlsúlyos és az elhízott lányok között ilyen nem találtunk”. Hogyan lehetséges, hogy a 90-95 percentilis vérnyomás intervallumba szinte senki nem tartozott a lányok közül? Mivel magyarázza ezt a jelenséget?

16. 39. oldal: „Kutatásunk egyedülálló a tekintetben is, hogy a hipertónia diagnózisát nem csupán az általános gyakorlat szerint elvégzett 3 egymást követő vérnyomásmérés alapján... hanem ... magában foglalta az ABPM-t is.” Az ajánlás értelmében a diagnózis felállításához nem csak egy időpontban, hanem legalább 3 különböző időpontban elvégzett 3-3 mérés szükséges. Az ABPM nagyon fontos vizsgálat, de sajnos az esetszámokról nem talált a bíráló adatot, melynek részletezése fontos adat.
17. A fiúk magasabb, a lányok alacsonyabb vérnyomását keringés élettani különbségekkel, nagyobb testmagassággal, testsúllyal, „intenzív anabolikus hatással” magyarázza. Nem gondolja, hogy a lányok / hölgyek alacsonyabb vérnyomásában a hormonális különbségek is szerepet játszhatnak, hisz a két nem közötti különbség menopauzában kiegyenlítődik, míg utána a nőknél gyakoribb a magasvérnyomás-betegség?
18. Történt-e és ha igen hogyan a Fit-Teszt reprodukálhatóságának a validálása?
19. A 44. oldalon azt írja: „A10 perc pihenést követően az ajánlott pulzus 10%-kal meghaladja a terhelés előtti értéket.” Célszerű lenne ezt az állítást irodalmi hivatkozással alátámasztani.
20. Mit tekint „elvárt mértékű” vérnyomáscsökkenésnek? Mivel magyarázza, hogy a 10 perc „megnyugvást” követően az „elvárt mértékű” vérnyomáscsökkenés 61%-ban következett be, míg az „elvárt mértékű” pulzusszám csökkenés csak a fiatalok 16,5%-ánál?
21. A szöveges részben szereplő saját irodalmak egységes hivatkozása szükséges (kisbetű / nagy betű konzekvens alkalmazása, az újság nevének elfogadott rövidítése, keresztnevek egységes alkalmazása)
22. Mivel magyarázza, hogy a 4. táblázatban a nem túlsúlyos ('lean') hipertóniások vérnyomása magasabb volt, mint a túlsúlyos és az elhízott hipertóniás fiataloké? Nem lehet esetleg, hogy mégis valamilyen szekunder hipertóniájuk volt?
23. A 62. oldalon jelzi, hogy az oxidatív stressz biokémiai vizsgálatban a hipertóniások között 37 fiú és 15 lány, a normális vérnyomású kontroll csoportban 20 fiú és 28 lány vett részt. A nemek közötti számottevő különbség befolyásolhatta-e az eredményt?
24. Szintén a 62. oldalon írja: „BMI alapján mind a hipertóniás, mind a kontrollcsoportot normál (<25 kg/m) és túlsúlyos (>25 kg/m) alcsoportra osztottuk.” A hatványkitevő elmaradása nyilván gépelési hiba. Néhány sorral lentebb azt írja: ... „tápláltsági kategóriákat alakítottunk ki a statisztikai elemzés szempontjából. BMI < 20 kg/m² – normál, BMI = 20-25 kg/m² – túlsúlyos (overweight), BMI > 30 kg/m² – elhízott (obese). Kérem pontosítsa fenti ellentmondásosnak tűnő információkat.
25. Miért a fenti csoportbontást – „normál (<25 kg/m²) és túlsúlyos (>25 kg/m²) alcsoportra osztottuk” - alkalmazta az átlagosan 14-15 éves fiatalok (szórás 2,5-5,1 év) esetén? Nem lett volna szerencsésebb a nemzetközi ajánlásban

- szereplő percentilis görbék alkalmazásának a segítségével meghatározni, hogy ki tekinthető normális BMI-jűnek és ki túlsúlyosnak?
26. 63. oldalon a 3. vizsgálat kapcsán azt írja: „Az elhízás definíciója: testtömeg-index (BMI) > 25 kg/m²”, mely a 64. oldalon szó szerint ismét szerepel. Helyes-e ez így? Amennyiben igen, akkor ezen „definíciónak” irodalmi hivatkozással való alátámasztása szükséges, hisz a serdülőknél percentilis görbéket alkalmaznak és a felnőtteknél sem a 25 kg/m², hanem a 30 kg/m² feletti érték jelzi az elhízást.
27. Primer vagy szekunder formának tartja-e az „obezitás indukálta” hipertóniát? Esetleg a kettő közötti speciális típusnak?
28. A 74. oldalon azt írja, hogy az OBH (obez és hipertóniás) csoportban mért plazma HDL-koleszterin szignifikánsan magasabb volt a sovány hipertóniásokhoz képest. Mivel magyarázza ezt az érdekes megfigyelést?
29. A 83. oldalon endothelin-1 génnel kapcsolatos eredményeiről számol be. Szignifikáns különbséget észlelt az 50 hipertóniás (G:73%, T:27%) és a 81 kontroll (G: 77%, T:23%) között. Milyen statisztikai próbát alkalmazott?
30. A 101. oldalon a 40/D ábra helyesen 40/C ábra. A 40/D-hez tartozó szöveges rész a 102. oldalán található.
31. Az irodalomjegyzék egységes szerepeltetése szerencsés lett volna (szerzők száma, keresztnevek feltüntetése egységes formában).

Fenti észrevételek és kérdések mellett a bíráló érdekesnek és értékesnek tartja a jelölt akadémiai doktori disszertációját. Fontosnak tartja hangsúlyozni, hogy egy gyermekgyógyász klinikai nefrológus a fiatalkori hipertónia és obezitás témáit is intenzíven kutatta, összefüggéseket keresve a különböző változók között.

Széleskörű tudományos munkáját jellemzi, hogy nem csak nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatot végzett, hanem fentiek mellett egyénre szabott genetikai analízisek is a munka részét képezik. A bíráló nem csökkentve a többi munka értékét, az Alport szindrómával kapcsolatosan tett megfigyeléseket kifejezetten értékesnek tekinti. Fentiek alapján - a bíráló megítélése szerint - **a dolgozat megfelel az MTA doktori fokozat tartalmi követelményeinek.**

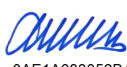
Az értekezés főbb megállapításai közül új eredménynek az alábbiakat javaslom (szöveg szerinti átvételek az „Értekezés főbb megállapításai” fejezetből)

1. Egy nagyszámú gyermek- és serdülőkorú mintában meghatároztuk a túlsúly prevalenciáját, nemek és életkor szerinti eloszlását, valamint kapcsolatát a magasvérnyomás betegséggel.
2. Egy alacsony költségvetésű, teljes populációs szűrővizsgálat (Fit-Teszt) segítségével elsőként hoztunk létre életkor és nemek szerinti nagy adatbázist, a normál testtömegű tanulók iskolai futásteszt során bekövetkező hemodinamikai változásairól.
3. Az endotelialis diszfunkció szerepet játszhat a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában, elsősorban normál testsúlyú betegekben, de jelenléte kimutatható obezitásban és obezitáshoz társuló esszenciális hipertóniában is.

4. Juvenilis esszenciális hipertóniában fokozott oxidatív stressz jelenléte igazolható a testsúlytól függetlenül. Az obezitás önmagában (hipertónia nélkül) fokozott oxidatív stressz állapottal jár.
5. Az endoteliális diszfunkció a hipertóniás betegek minden típusában jelen van, de a vazoaktív mediátorok és az enzimaktivitások szintje eltérő.
6. 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.
7. Genetikai vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy az Endothelin-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusa szerepet játszik a serdülőkori magasvérnyomás kialakulásában, Alport szindrómások mindegyikében megtaláltuk a tünetekért felelős mutációkat, két új PDSS2 mutációt írtunk le podocita mitochondriopathiában.
8. Elsőként írtuk le a PAX2 gén páros és oktapeptid doménjében levő nonszensz mutáció klinikopatológiai következményeit normál méretű vesében.

Fentiek alapján a bíráló javasolja az akadémiai doktori értekezés nyilvános vitára történő bocsájtását, illetve sikeres védelem esetén javasolja a jelöltnek az MTA doktora fokozat adományozását.

Debrecen, 2024. március 27.

DocuSigned by:

0AE1A683052B43C...

Dr. Pál Dénes
az MTA doktora