

Dr. Nagy Endre egyetemi tanár opponensi véleményére adott válasz

Megtisztelő számomra, hogy az értekezésem világosnak, áttekinthetőnek, logikusnak, új megfigyeléseimet pedig nagy jelentőségűnek tartja.

Véleménye alapján a disszertáció gépelési hibát, elírást csak néhány helyen tartalmaz. Az ezeket felsoroló valamennyi példa valódi hibákat tárt fel.

Az értekezés megállapításaival kapcsolatos megjegyzésekre adott válaszaim a következők:

- Az osteoporosis gyógyszeres kezelését általában nem lehet a környezeti tényezők közé sorolni. Az értekezés logikája alapján az osteoporosis kialakulását befolyásoló tényezőket két csoportra (belső és külső) osztottam. Valóban, ebben az esetben szerencsésebb lett volna a külső tényező megfogalmazás a környezeti tényező helyett.

- Az 1. ábra az osteoporosisok beosztását mutatja be a kóreredet alapján, ezért valóban csak a fő csoportok láthatóak rajta és ezekhez mutat be példákat.

- Messzemenően egyetértek az opponens véleményével. A női hormonpótló kezelés megítélése az osteológiában valóban az egyik legaktuálisabb kérdése az utóbbi évtizednek. Véleményem szerint is a nőihormon pótlásnak fontos szerepe lehetne a postmenopausás osteoporosis kezelésében. Ennek ellenére a többi kezelési formánál rövidebben jelent meg az értekezésben, mert sajnos napjainkban osteoporosis indikációval nem adható ez a kezelés.

- A 38. oldalon a rachitis csont-eltéréseinek részletes ismertetése olvasható. Ezek nagyrészt valóban tankönyvi adatok. Azonban ez az oldal tartalmazza azt az új felismerést is, mely szerint az osteoid szigeteken belül a csontszövet mineralizációja kifejezetten fokozódik és ez a változás a csontszerkezetet gyengíti, a csontok törékenységét a denzitás értéktől függetlenül fokozza. Ez rendkívül fontos új megállapítás, mert döntően ez magyarázza a D-vitamin-hiányban megjelenő fokozott csonttörékenységet.

- Egyetértek az opponens azon megállapításával, miszerint a hypothyreosis prevalenciája egy nagyságrenddel kisebb, mint a D-vitamin-hiány prevalenciája. Ugyanakkor fenntartom a

véleményem, hogy azokat a klinikai vizsgálatokat nem lehet megfelelően értékelni, amelyekben csak a klinikai választ vizsgálják a 25OHD szint változásának ismerete nélkül. A pajzsmirigyhormon-pótlás analógiája csupán ezekre a vizsgálatokra vonatkozott.

Az opponens kérdéseire adott válaszaim a következők:

- A 42. oldal 18. sorában arról ír, hogy „Az utóbbi években megjelent metaanalízisek a colon és colontumor esetében találtak összefüggést...”. Milyen két betegség esetében találtak összefüggést?

A 42. oldal 18. sorában található mondat helyesen a következő: „Az utóbbi években megjelent metaanalízisek az emlő és a colontumor esetében találtak összefüggést”

- A 43. oldalon található mondatokhoz hivatkozás megadása szükséges. „Tizenöt percig az arcot és a fedetlen végtagokat érő, nyári, 10 és 18 óra közötti UV-B sugárzás körülbelül 2-3000 NE D-vitamin képzéséhez elegendő*. Szerencsére ez az UV-B adag még nem fokozza a bőrrák kockázatát*.”

Ez a kijelentés a Magyarországi D-vitamin Konszenzus álláspontját tükrözi, amely egy 13 orvostársaság által kidolgozott és elfogadott ajánlás, az erről megjelent összefoglaló tekinthető a fenti kijelentés forrásának. [1] Magam a Konszenzus szervezője és az erről megjelent ajánlás első szerzője voltam, így bátran mondhatom, hogy az ajánlásnak ez a része volt a legtöbb vita forrása.

Valójában a bőr D-vitamin-termelő képességét számos külső és belső tényező befolyásolja, melyek közül számos igen széles határok között változik. A bőrtípus mellett a szabadon lévő bőrfelszín aránya, az UV-B sugárzás erőssége és a besugárzás ideje van hatással a termelt D-vitamin mennyiségére. Az UV-B sugárzás mértéke függ a fény beesési szögétől, az időjárási viszonyoktól és alapvetően az évszakoktól. Egy ajánlás természetesen nem tartalmazhat ennyi változót. Ezért a minimálisan szükséges, de még biztosan nem káros napozás mértékét próbáltuk meghatározni. Ebben segítségünkre volt, hogy a legtöbb tudományos adat Bostonban született erről a kérdésről. [2, 3] Boston pedig közel azonos szélességi fokon terül el, mint Magyarország. Ez az ajánlás a Magyar Bőrgyógyász Társaság álláspontját is tükrözi. Ennek irodalmi háttérét részben a következő cikkek jelentették:[4-6]

- A 43. oldal 11 sorában a 16-18 óra közötti időt nem tartja megfelelőnek D-vitamin-termelő hatás szempontjából, ugyanakkor a 16. sorban a napozásra ajánlott időtartam ezt az időszakot is tartalmazza.

Valójában a D-vitamin-képzés szempontjából ideális időszak 10-16 óra között van. [2, 3] A Magyarországi D-vitamin Konszenzus szövegébe (16.sor) a szakmai társaságok közös nevezőjeként került a hosszabb időszak. Ez az oka az ellentmondásnak.

- A 48. oldalon utal rá, hogy fibrogenesis imperfecta ossiumban a melphalan kezelés kedvező hatású lehet. Ez felveti a csont-eltérésekben vérképzőszervi eredetű humorális mediator szerepét. Elképzelhetőnek tartja-e ezt?

A fibrogenesis imperfecta ossiumban szenvedő beteg plazmaferézisének megkezdésekor az volt a munkahipotézisünk, hogy a betegnél meglévő monoklonális gammopathia a betegség oka. Ebben a rendkívül ritka betegségben szenvedő betegek jelentős részénél találtak monoklonális gammopathiát. Véleményem szerint a betegség hátterében humorális mediátor áll.

- A hosszú távú gyógyszeres kezelés hatékonyságáról szóló fejezetben felhasznált OEP adatok mennyire megbízhatóak? Biztosra vehető-e, hogy a kiváltott gyógyszereket minden esetben bevették a betegek?

Az OEP adatok lekérdezésében egy erre szakosodott informatikai cég segítségét vettük igénybe. A beválasztási és kizárási kritériumok jól körül írható adatokat tartalmaztak, mint például az életkor, a bekövetkezett csonttörés és az osteoporosis kezelésében használt gyógyszer szedése. A betegek gyógyszer kiváltási szokásait tudtuk vizsgálni. Két csoportot hasonlítottunk össze, akik az első gyógyszer kiváltása után a többi gyógyszert több mint 80 %-ban vagy kevesebb, mint 20 %-ban váltották ki. Természetesen abból a feltételezésből indultunk ki, hogy a már kiváltott gyógyszereket a két csoport ugyanolyan arányban szedte be. Nem tételeztük fel a számítás során, hogy minden gyógyszert beszedtek.

Összességében véleményem szerint a számításokban felhasznált adatok megbízhatóak voltak.

- A 127. oldalon megállapítja, hogy az osteoporosisos betegek mortalitása kisebb, mint a teljes populációé. Kérem, fejtse ki, hogy milyen következtetést lehet levonni ebből.

Vizsgálatunknak ez volt a legmeglepőbb eredménye, mert jól ismert és többször megerősített tény, hogy az osteoporosis fennállása önmagában is növeli a halálozást. Annak oka, hogy vizsgálatunkban az osteoporosisos betegek halálozása kisebb, mint a teljes populációé,

jelenleg nem ismert. Az egyik lehetséges magyarázat a magyarországi osteoporosis hálózat működése lehet. Az osteoporosis miatt gondozott betegek orvosi kivizsgáláson esnek át, így számos nem csontrendszeri betegségre is fény derül, amit időben kezelni tudnak. A másik lehetséges ok, az osteoporosis kezelésében alkalmazott gyógyszerek halálozási kockázatot csökkentő hatása nem bizonyított.

Köszönöm dr. Nagy Endre egyetemi tanár elismerő opponensi véleményét és minden részletre kiterjedő bírálatát.

Kérem, hogy az opponensi bírálatra adott válaszomat elfogadni szíveskedjék.

1. Takacs, I., et al., [*Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases*]. Orv Hetil, 2012. **153 Suppl**: p. 5-26.
2. Holick, M.F., *The Photobiology of Vitamin-D and Its Consequences for Humans*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1985. **453**: p. 1-13.
3. Terushkin, V., et al., *Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **62**(6): p. 929-934.
4. Armstrong, B.K. and A. Kricker, *The epidemiology of UV induced skin cancer*. Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology, 2001. **63**(1-3): p. 8-18.
5. Corona, R., et al., *Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population - Role of recreational sun exposure early in life*. Archives of Dermatology, 2001. **137**(9): p. 1162-1168.
6. Tang, J.Y., et al., *Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men*. Cancer Causes & Control, 2010. **21**(3): p. 387-391.