



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 771 26 Olomouc

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Jiří Orság, lékař III. interní kliniky – nefrologické, revmatologické a endokrinologické LF UP a FNOL, student kombinované formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „Asociace vybraných adipokinů s markery inzulinové rezistence, endoteliální dysfunkce a subklinické aterosklerózy“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 31. srpna 2018 v 13:00hod.

předseda: prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc. ✓

místopředseda: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc. ✓

členové: prof. MUDr. Edgar Faber, CSc. ✓

doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. ✓

doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D. OMLUVEN ✓

doc. MUDr. Jiří Špác, Ph.D. ✓

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D. ✓

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc. ✓

doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D. OMLUVEN ✓

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D. ✓

doc. MUDr. dan Marek, Ph.D. ✓

Oponenti: prof. MUDr. Peter Galajda, Ph.D. OMLUVEN

I. interní klinika JLF UK a FN v Martině

doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D. OMLUVEN

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. ✓

I. interní klinika - kardiologická LF UP a FNOL

Školitel: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D. ✓

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo ...9... členů komise. Kladně hlasovalo ...9... členů, záporně ...0... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno ...0... .

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Jiří Orság** obhájil disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
předseda komise

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

3. interní klinika

– nefrologická, revmatologická a endokrinologická

Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Jiří Orság

doktorský studijní program Vnitřní nemoci P5171

**ASOCIACE VYBRANÝCH ADIPOKINŮ
S MARKERY INZULÍNOVÉ REZISTENCE,
ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A SUBKLINICKÉ
ATEROSKLERÓZY**

Odpovědi na otázky oponentů

Školitel: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

**3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická
Fakultní nemocnice Olomouc**

Olomouc 2018

Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

1.interní klinika Jesseniovy LF UK a MFN v Martině

OTÁZKA 1

Ako autor konštatuje pri FGF-21, aj pri iných organokínoch sa zatiaľ nedá vždy jednoznačne rozhodnúť, či zvýšenie ich hladín je známkou metabolického a vaskulárneho rizika alebo naopak protekcie. Dokonca sa zisťujú aj paradoxné výsledky, ako napr. v prípade adiponektínu sú známkou mortalitného rizika nižšie hladiny u chorých s metabolickým syndrómom, ale naopak vyššie hladiny u chorých s akútnymi závažnými, život ohrozujúcimi, stavmi. Preto by ma zaujímalo, či boli takéto paradoxy opísané aj pri autorom sledovaných ďalších organokínoch?

Odpověď:

U A-FABP jsou výsledky studií a pozorování konzistentní, ukazující zejména jeho roli jako ukazatele celkové adipozity. Dle současných poznatků má důležitou úlohu při rozvoji metabolických a kardiovaskulárních onemocnění, zejména metabolického syndromu, inzulínové rezistence a aterosklerózy. Elevace hladin cirkulujícího A-FABP je asociována s obezitou, inzulínovou rezistencí, diabetem a kardiální dysfunkcí.

U FGF 21 je situace složitější vzhledem k absenci mnohých potřebných dat u lidí, které jsou navíc častěji zaměřena přímo na jeho farmakologické použití.

Na jedné straně stojí poznatky o farmakologickém působení FGF 21, které vede ke snížení inzulínové rezistence, lipolýze, na druhé straně pak skutečnost nálezů elevovaných koncentrací FGF 21 u jedinců s poruchou glukózového a lipidového metabolismu.

Četné kontroverze jsou také zaznamenávány při srovnání účinků FGF 21 u myší a lidí. Dále jsou zkoumány otázky odlišného působení endogenního FGF 21 oproti exogenně podávanému.

Zdroje:

- Steiger H et al. Fibroblast Growth Factor 21 – Metabolic Role in Mice and Men. Endocrine Reviews 2017, 38: 468-488.
- Kharitonov A et al. Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field. Journal of Internal Medicine, 2017, 281:233-246.

Doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

OTÁZKA 1

Na straně 21 v kapitole A-FABP v adipocytech popisuje autor zvýšenou tvorbu A-FABP po dexametazonu. Toto lze jistě zobecnit na kortikoidy. Mohl by hrát A-FABP důležitou roli v tvorbě tukové tkáně u Cushingova syndromu?

Odpověď:

Dle jediné provedené klinické studie se jeví spíše obrácený vztah, tj. tuková tkáň u Cushingova syndromu je zdrojem A-FABP, který jednak slouží jako marker adipozity, jednak má vliv na rozvoji přidružených metabolických abnormit, zejména inzulinové rezistence.

Zdroj:

- Ďurovcová V. et al. Plasma concentrations of adipocyte fatty acid binding protein in patients with Cushing's syndrome. *Physiol Res.* 2010;59(6):963-71

OTÁZKA 2

V předkládané práci je uvedeno, že se jedná o pacienty v primární prevenci, resp. se subklinickou aterosklerózou, ale v kapitole 1 v experimentální části koreloval A-FABP u asymptomatických jedinců s NT-proBNP, což je marker srdečního selhávání, tedy klinické manifestace. Průměrné hodnoty podsouborů byly v normě. Proč byl vybrán ke korelaci tento parametr a jak si autor tento výsledek vysvětluje?

Odpověď:

V naší studii jsme nepoužívali NT-proBNP jako marker srdečního selhání, ale jako parametr včasné detekce sklonu ke vzniku kardiovaskulárních příhod v budoucnosti. Inspirací byla práce Zhou M et al. prokazující asociaci A-FABP s NT proBNP u pacientů s diabetem 2. typu léčených rosiglitazonem. Podobně jako v této studii byla i v našem souboru prokázána korelace A-FABP s NT-proBNP. To napovídá o možnosti vzájemného působení tukové tkáně a srdce. Můžeme rovněž spekulovat o zvýšené produkci A-FABP ve zmnoženém epikardiálním tuku, který pak parakrinně působí zvýšenou tvorbu a sekreci BNP kardiomyocyty. A-FABP může mít také vliv na kardiální funkci prostřednictvím akcelerace prozánětlivých dějů.

Zdroje:

- de Lemos JA et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides: testing in general populations. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):16-20.
- Zhou M et al. Serum A-FABP Is Increased and Closely Associated with Elevated NT-proBNP Levels in Type 2 Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone. *PLoS ONE* 2011; 6(10): e27032.

OTÁZKA 3

V experimentální části 5 je popisována pozitivní korelace FGF 21 s kouřením u obou skupin dyslipidemických pacientů, což považuji za důležitý rizikový faktor při vyšetřování IMT karotid. Nicméně o kouření není zmínka v předchozí kapitole 4, kde byl sledován vztah A-FABP a IMT. Nebyly tyto korelace významné a proto nejsou uváděné?

Odpověď:

Ve studii vztahu A-FABP a C-IMT nebyla nalezena signifikantní korelace kouření s hladinami A-FABP u jednotlivých skupin pacientů, signifikance byla nalezena pouze při spojení obou dyslipidemických skupin. Ovšem při LASSO analýze nebylo kouření identifikováno jako nezávislý regresor pro modelování C – IMT.

- Chakraborty T et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are associated with carotid intima-media thickness independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(4):844-849.
- An JY et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid intima-media thickness. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 96:196-200.
- Yang DCF et al. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Were Independently Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:1796-1802.
- Piepoli M et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2313-2331.

OTÁZKA 1

Aktivita při výstavbě intramuskulárního krevního a svalového tlaku, aktivita krevního tlaku v rámci primární prevence kardiovaskulárních onemocnění nebo považujete tento parametr za významný?

Odpověď:

Dle doporučení poradců a mezinárodních studií není doporučováno měření krevního tlaku u zdravých lidí. Měření krevního tlaku je doporučováno u lidí s kardiovaskulárním onemocněním a u lidí s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Ovšem u lidí s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění je doporučováno měření krevního tlaku.

Doc. MUDr. Martin Hutyra, Ph.D., FESC

I. interní klinika-kardiologická LF UP a FN v Olomouci

OTÁZKA 1

Jakou přidanou hodnotu ke stávajícím rutinně stanovovaným laboratorním markerům může představovat vyšetření adipokinů ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění?

Odpověď:

Přidanou hodnotou vyšetření adipokinů, zejména FGF 21 a A-FABP se zdá být jejich asociace se subklinickou aterosklerózou, nezávislá na klasických rizikových faktorech. Společné vyšetření sérových hladin těchto látek společně s intimomediální tloušťkou a. carotis a příp. dalších tepen by mohlo patřit k faktorům modifikujícím riziko KV příhod s reklasifikačním potenciálem (dle definice a doporučení European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016). V současné době však adipokiny představují spíše potenciál k hlubšímu porozumění patofyziologickým mechanismům reakce organismu na působení klasických rizikových faktorů.

Zdroje:

- Chow WS et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013, 24:54e2459.
- An SY et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012, 96: 196e203
- Yeung DCY et al. Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Were Independently Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007, 27:1796-1802
- Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 2016, 37 (29): 2315–2381

OTÁZKA 2

Mělo by být měření intimomediální tloušťky a. carotis com. součástí komplexu vyšetření v rámci primární prevence kardiovaskulárních onemocnění nebo považujete tento parametr za obsolentní?

Odpověď:

Dle recentních poznatků a metaanalýz studií není doporučováno rutinní izolované měření intimomediální tloušťky a. carotis communis v rámci primární prevence kardiovaskulárních onemocnění u jednotlivých pacientů. Ovšem svou úlohu dále plní v rámci epidemiologických studií a sledování.

Nicméně měření může mít význam i u jednotlivců v rámci komplexnějšího zhodnocení více úseků a. carotis společně s posouzením ateroskler. plátů a ev. stenóz.

(2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.)

Toto doporučení vychází ze závěrů recentních prací a metaanalýz studií, které ukazují, že ačkoliv je vyšší intimomediální tloušťka společné karotidy asociována s budoucími kardiovaskulárními příhodami, její zařazení do klasických modelů predikce kardiovaskulárního rizika nezvyšuje signifikantně jejich přesnost. Svou roli hrají také absence globálních standardů měření intimomediální tloušťky. Nicméně užitečným se jeví zhodnocení intimomediální tloušťky i z dalších úseků a. carotis a také ev. Aterosklerotických plátů.

Zdroje:

- Goff DC et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2935-2959.
- Bots ML et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. Hypertension, 2014, 63: 1173-1181.
- Den Ruijter HM et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USEIMT initiative. Diabetologia, 2013, 56: 1494-1502.
- Polak JF et al.: The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc, 2013, 2: e000087.

ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A SUBKLINICKÉ
ATEROSKLERÓZY

Odpovědi na otázky oponentů

Školitel: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

3. Interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická
Fakultní nemocnice Olomouc

Olomouc 2014