

Oponentský posudek dizertační práce

Asociace vybraných adipokinů s markery inzulinové rezistence, endoteliální dysfunkce a subklinické aterosklerózy

MUDr. Jiří Orság

Školitel: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., 3.interní klinika, UNIVERZITA PALACKÉHO v OLOMOUCI

Dr. Orság se ve své práci zabýval výzkumem vztahu vybraných organokinů a subklinické aterosklerózy, resp. markerů kardio-metabolického rizika. Předkládaná práce jasně prokazuje, že tuková tkáň není pouze tepelným izolantem organismu a zásobárnou energie, ale i, resp. zejména endokrinně (parakrinně) aktivní tkání, která se spolupodílí na regulaci metabolických pochodů v organismu. Podobně i další orgány, zejména játra, sval, atd. Asi bych se bál použít tak silná slova, jako kolega (str. 20, 22,...), že tyto molekuly jsou klíčové či ústřední v regulaci metabolických pochodů. Dle mého jistě hrají důležitou roli, ale v mozaice složitých metabolicko-endokrinních pochodů. Ale plně chápu jeho plné nadšení ze své vědecké práce, které z textu číší. Jako klinik hodnotím kladně, že ve své práci pouze nekoreluje výstupy biochemických měření mezi sebou, ale spojuje nálezy i s klinickým vyšetřením a to vztah A-FABP a FGF21 s IMT společné karotidy. Z předkládané práce plyne, že A-FABP a FGF 21 lze použít jako další markery k zpřesnění kardiovaskulárního rizika daného pacienta. Zda půjde jejich farmakologickou intervencí změnit jejich hladiny, resp. zlepšit rizikový profil daného pacienta (jak uvádí jako myšlenku autor) ukážou další výzkumy a studie.

Po formální stránce je hodnocená práce zpracována podle požadavků kladených na dizertační práce a splňuje všechna formální kritéria. Členění i rozsah jednotlivých kapitol jsou správné a adekvátní. Celkově je text velmi dobře a čtivě zpracován, snadno se v něm lze orientovat, za zvláště zdařilé z tohoto hlediska považuji sekce úvodu díky jejich systematickému zpracování. Metodická část je zpracována přehledně. Zvolené metody byly správně vybrány k ověření stanovených hypotéz. Výsledky pozorování jednoznačně podporují závěry práce. Použitá literatura je adekvátní, citace vhodné a aktuální.

Práce je pozoruhodná z několika aspektů. Kombinuje biochemické vyšetření spolu s klinickým. Velice podrobně popisuje a vysvětluje fyziologické a biochemické pochody v průběhu syntézy a funkce jednotlivých organokinů. Výsledky rozdílných nálezů statistických zpracování poukazují na složitou vzájemnou regulaci jednotlivých sledovaných látek a samozřejmě, ač zprvu reprezentativní soubory,

se jednotlivě rozmělní na drobnější, kde se následně statistická významnost může ztrácet. Ale zvolené soubory jsou jinak dostatečné.

Oceňuji také spektrum vědecké práce, do které se doktorand během studia zapojil od přípravy a plánování experimentů, přednáškovou a edukační činnost a prezentaci výsledků na odborných domácích i zahraničních kongresech ze širokých podoborů vnitřního lékařství. Autora nálezy shrnují originální publikace jednak v časopisech s uváděným impact factorem a v dalších recenzovaných časopisech.

Doktorandovi bych položil následující otázky.

1. Na str. 21 v kapitole A-FABP v adipocytech popisuje autor zvýšenou tvorbu A-FABP po dexametazonu. Toto lze jistě zobecnit na kortikosteroidy. Mohl by hrát A-FABP důležitou roli v tvorbě tukové tkáně u Cushingova syndromu?
2. Ve své práci pan doktor uvádí, 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 si tedy autor vybral ke korelaci tento parametr a jak si tento výsledek autor vysvětluje?
3. V experimentální části 5 doktorand popisuje pozitivní korelace FGF 21 s kouřením ať u pacientů s MS či nikoliv, což považuji za důležitý sledovaný rizikový faktor při vyšetřování IMT karotid. Nicméně o kouření nepíše v předchozí kapitole 4, kde sledoval vztah A-FABP a IMT. Nebyly tyto korelace významné a proto nejsou uváděné?

Celkové hodnocení:

Dizertační práce MUDr. Jiřího Orsága splňuje všechny formální i věcné podmínky doktorandské dizertační práce a zcela jistě ji lze doporučit k obhajobě. Je jistě významná pro obor vnitřní nemoci.

Autor splňuje i další kritéria pro udělení vědeckého titulu „Philosophiae Doctor (Ph.D.)“ a jako oponent doporučuji, aby tento titul byl kandidátovi udělen.

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Uchazeč: MUDr. Jiří ORSÁG

Pracoviště: 3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Studijní program: Vnitřní nemoci

Forma studia: Kombinovaná

Dizertační práce: ASOCIACE VYBRANÝCH ADIPOKINŮ S MARKERY INZULÍNOVÉ REZISTENCE, ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A SUBKLINICKÉ ATERO SKLERÓZY

Školitel: doc. MUDr. David KARASEK, Ph.D.
3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Oponent: doc. MUDr. Martin HUTYRA, Ph.D.

Pracoviště: 1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

TEXT POSUDKU

Dizertační práce čítá celkem 145 stran, 15 tabulek, 8 grafů/tabulek a 223 citací odborné literatury. Vlastní práce je rozčleněna do 6 kapitol, které zahrnují úvod, cíle práce a teoretická východiska detailně popisující patogenetické aspekty organokinů, adipokinů a hepatokinů. Dále, v rozsáhlé experimentální části dizertační práce, jsou uvedeny dílčí cíle dizertační práce, včetně charakteristik analyzovaných souborů pacientů, použitých metodik, výsledků a rozsáhlá fundovaně vedená diskuze k výsledkům práce s adekvátní citovaností použitých zdrojů. Zásadní kapitoly jsou přehledně členěny na řadu podkapitol.

I. Aktuálnost zvoleného tématu práce

Kardiovaskulární onemocnění jako důsledek aterotrombózy jsou v rozvinutých zemích jednou z hlavní příčin mortality populace a představují závažný socioekonomický problém. Vysoká mortalita a tedy dlouhodobý nepříznivý prognostický dopad na následnou prognózu a kvalitu života pacientů s akutními koronárními syndromy (zejména s prognosticky nepříznivými formami akutního infarktu myokardu), cévními mozkovými příhodami a jejich chronickými důsledky jsou důvodem snahy o zavedení nových diagnostických metod, na které navazuje řada moderních farmakologických algoritmů primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. K optimalizaci péče o tyto pacienty je nutné analyzovat přesnost a efektivitu diagnostických algoritmů a laboratorních metod v nich použitých.

Výsledky prezentované v dizertační práci MUDr. Jiřího Orsága mohou výrazným způsobem ovlivnit další management pacientů v rámci primární a sekundární prevence aterotrombózy i v celorepublikovém měřítku. Proto lze považovat téma dizertační práce za vysoce aktuální.

II. Metodika zpracování

Užité pracovní metody (včetně statistické analýzy výsledků) byly velmi dobře zvoleny s logickou návazností, jsou adekvátně rozčleněny i aplikovány.

Na zvolených metodách výzkumu se ukazuje výborná orientace nejen v problematice patofyziologie a diagnostiky aterosklerózy včetně laboratorních aspektů, ale také v analýze

klinických dat, organizaci a managementu péče o pacienty v rámci oboru preventivní kardiologie a klinicky aplikované biochemie. Spis je po formální i vědecké stránce adekvátně zpracován a je provázen přehlednou dokumentací s grafy a tabulkami.

Analýza získaných dat, i ve srovnání s dostupnými literárními údaji, v kontextu znalostí uchazeče v oblasti preventivní kardiologie, klinicky orientované laboratorní medicíny a dostatečně velké soubory nemocných ve srovnání s literárními daty, umožnily dosažení pozoruhodných a validních závěrů.

III. Výsledky dizertační práce

Práce přinesla některé prioritní výsledky, mezi které patří průkaz pozitivní asociace adiponektinu s A-FABP a zejména pozitivní reciproční asociace mezi hladinami FGF 21 a A-FABP u asymptomatických dyslipidemických pacientů s dominancí ve skupině s metabolickým syndromem.

Dále byla potvrzena asociace A-FABP s markery inzulínové rezistence a nově nezávislá asociace s hemostatickým markerem vWF u asymptomatických dyslipidemických pacientů přispívající k vysvětlení patofyziologického postavení A-FABP v procesu vzniku endoteliální dysfunkce a aterosklerózy. Na souboru pacientů zařazených do studie byla verifikována nezávislá asociace FGF 21 s C-IMT u dyslipidemických pacientů bez přítomnosti metabolického syndromu. Dalším nálezem je průkaz nezávislé asociace poměru ApoB/ApoA1 s C-IMT u dyslipidemických pacientů bez metabolického syndromu, což doplňuje dosud známé údaje podporující užití tohoto poměru jako užitečného parametru pro určení rizika aterosklerózy a kardiovaskulárního rizika.

Tyto výsledky mohou v konečném důsledku zásadním způsobem přispět ke zlepšení diagnostiky a v konečném důsledku i péče o pacienty v rámci primární i sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

IV. Splnění cíle dizertační práce

Hodnocená dizertační práce jednoznačně splnila stanovené cíle a dokresluje tímto odborné, vědecko-výzkumné a pedagogické schopnosti autora.

IV. Přínos práce pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Významným pozitivem práce je kromě získání řady patofyziologických poznatků i skutečnost, že přináší hluboký a fundovaný pohled na některé nové aspekty primární a sekundární prevence aterotrombózy, což v konečném důsledku může ovlivnit praktický přístup v rutinní klinické praxi.

Přínos výsledků dizertační práce tkví i v tom, že jsou aplikovatelné na ostatních klinických pracovištích zabývajících se prevencí a léčbou pacientů s kardiovaskulárními onemocněními.

V. Otázky

1. Jakou přidanou hodnotu ke stávajícím rutinně stanovovaným laboratorním markerům může představovat podle Vašeho názoru přinést vyšetření adipokinů ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění?
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?

VI. Doporučení k obhajobě

Student prokázal nadstandardní vědecko-výzkumné tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na dizertaci v daném oboru. Na základě výše uvedeného doporučuji disertační práci MUDr. Jiřího Orsága “ **ASOCIACE VYBRANÝCH ADIPOKINŮ S MARKERY INZULÍNOVÉ REZISTENCE, ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A SUBKLINICKÉ ATEROSKLERÓZY**” k obhajobě a po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. ve smyslu § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouc dne 27. 7. 2018

doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., FESC

1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice
Olomouc

**Oponentský posudok na dizertačnú prácu MUDr. Jiřího Orsága
„ASOCIACE VYBRANÝCH ADIPOKINŮ S MARKERY INZULÍNOVÉ
REZISTENCE, ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE A SUBKLINICKÉ
ATEROSKLERÓZY“**

Formálna stránka:

Práca je napísaná na 111 stranách textu a ďalších stranách prílohy vo forme kópií 5 prác publikovaných v renomovaných impaktovaných časopisoch. Je členená na požadované časti, zahŕňajúce abstrakt, ciele práce, 3 teoretické kapitoly s ďalšími podkapitolami, experimentálnu časť vo forme realizovaných 5 projektov s charakteristikou súboru pacientov a metodikou výskumu, výsledkami, diskusiou a záverom. Skratky sú vysvetlené v zozname použitých skratiek na konci práce. Prehľadnosť práce zvyšuje 8 obrázkov a 15 tabuliek, ktoré sú uvedené správne. Zoznam literatúry obsahuje 223 citácií zo zahraničnej a domácej renomovanej literatúry, pričom sú citované aktuálne a nosné publikované práce. Literárne citácie sú uvedené jednotne a správne. Práca je napísaná iba s minimálnym množstvom preklepov, a pokiaľ to môžem posúdiť aj jazykovo a gramaticky správne. Formálna stránka spĺňa kritériá dizertačnej práce a nemám k nej závažnejšie pripomienky.

Odborná stránka:

Dizertačná práca sa venuje aktuálnej problematike výskumu nových biomarkerov ako potenciálnych individuálnych rizikových faktorov kardiovaskulárnych chorôb. Je známe, že jednotlivé komponenty metabolického syndrómu (prediabetické stavy, centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia) sa synergicky podieľajú na zvýšenom riziku kardiovaskulárnych chorôb, ale zároveň existuje určitá heterogenita v dobe vzniku a závažnosti cievnych komplikácií u týchto pacientov. Preto sa v súčasnosti v rámci tzv. "omiksovej" medicíny hľadajú nové molekulové biomarkery, ktoré by mohli lepšie posúdiť individuálne riziko konkrétneho pacienta. Jednou z možností sú aj organokíny, produkované metabolickými tkanivami - adipokíny z tukového tkaniva a hepatokíny z pečene, regulujúce metabolický stav organizmu, vrátane inzulínovej rezistencie, metabolizmu cukrov a tukov.

Tým môžu ovplyvniť aj výskyt obezity, prediabetických stavov a dyslipidémie a ovplyvňovať kardiovaskulárne riziko. Práve tejto problematike je venovaná dizertačná práca.

V teoretickej časti práce sa autor v úvodnej kapitole stručne venuje problematike organokínov. Jedným z dôležitých poznatkov z posledných rokov je, že aj tkanivá, ako sú tukové tkanivo, pečeň, kostrový sval produkujú signálne látky, podobné hormónom, regulujúce energetický metabolizmus a imunitný stav organizmu. V ďalších dvoch kapitolách sa autor zameriaval na organokíny produkované v tukovom tkanive (adipokíny) a pečeni (hepatokíny), z ktorých podrobnejšie rozoberá adiponektín, adipocytárny proteín viažuci mastné kyseliny (A-FABP) a fibroblastový rastový faktor-21 (FGF-21), ktorých význam bližšie skúmal v experimentálnej časti.

Autor si vo vlastnej práci stanovil cieľ analyzovať vzťah vybraných adipokínov a hepatokínov (adiponektín, A-FABP, FGF-21) k štandardným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych chorôb (dyslipidémia, inzulínová rezistencia) a ku známkam včasnej subklinickej aterosklerózy u asymptomatických pacientov s dyslipidémiou. Vo vlastnej práci vo forme 5 observačných prierezových štúdií autor komplexne zhodnotil súbory asymptomatických pacientov s dyslipidémiou z Lipidovej poradne III. internej kliniky FN v Olomouci, u ktorých analyzoval vzťah vybraných organokínov (adiponektín, A-FABP, FGF-21) k antropometrickým parametrom (BMI, obvod pásu, tlak krvi), laboratórnym metabolickým parametrom (lipidogram, markery inzulínovej rezistencie – kalkulovaný HOMA-IR), laboratórnym parametrom subklinickej zápalovej reakcie (C-reaktívny proteín - hsCRP), hemostázy a endotelovej dysfunkcie (von Willebrandov faktor – vWF, tkanivový plazminogénový aktivátor – tPA, inhibítor plazminogénového aktivátora – PAI-1, adhezívne vaskulárne proteíny ICAM-1, VCAM-1) a parametrom včasnej aterosklerózy, vyšetrených pomocou sonografie (intimomediálna hrúbka spoločnej karotídy; C-IMT).

Analýzou tohto súboru pacientov autor dospel k viacerým dôležitým výsledkom z hľadiska poznania a ich využitia v klinickej praxi. Asymptomatickí pacienti s dyslipidémiou a metabolickým syndrómom v porovnaní s kontrolnou skupinou mali znížené hladiny adiponektínu a zvýšené hladiny A-FABP a FGF-21. Hladiny A-FABP mali vzťah k parametrom inzulínovej rezistencie a vWF, markera endotelovej dysfunkcie. Hladiny FGF-21 korelovali s parametrami endotelovej dysfunkcie (vWF, tPA) a C-IMT, parametra subklinickej aterosklerózy. Hladiny adiponektínu a A-FABP korelovali aj NT-proBNP, parametrom srdcového zlyhania v zmysle zníženej kontraktility myokardu. Autor tak v práci dokázal vzťahy sledovaných organokínov k navodeniu inzulínovej rezistencie, endotelovej dysfunkcii a ateroskleróze, ako aj ich podiel na rozvoji myokardiálnej dysfunkcie.

Práca po odbornej stránke spĺňa kritériá dizertačnej práce a hodnotím ju pozitívne. Zvolená téma je aktuálna, dizertačná práca splnila sledovaný cieľ a prináša nové poznatky zo sledovanej oblasti dôležité pre klinickú prax. Hodnotenie dizertačnej práce uľahčuje aj skutočnosť, že výsledky výskumu doktoranda boli publikované v renomovaných impaktovaných časopisoch. Doktorand podľa uvedeného zoznamu publikačnej aktivity bol celkovo autorom alebo spoluautorom 8 vedeckých prác in extenso publikovaných v impaktovaných časopisoch s IF 0,932 – 2,835 a 9 prác uverejnených v iných recenzovaných vedeckých časopisoch, z ktorých bol 5-krát prvým autorom. Okrem toho publikoval 2 prehľadové práce, kapitolu v monografii a 13 vedeckých prác in abstracto. K práci nemám závažnejšie pripomienky, skôr iba komentár a otázku dopĺňujúceho charakteru:

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?

Záver:

Práca MUDr. Jiřího Orsága „Asociace vybraných adipokinů s markery inzulinové rezistence, endoteliální dysfunkce a subklinické aterosklerozy“ spĺňa kritériá dizertačnej práce, preto odporúčam po jej úspešnej obhajobe udelenie titulu PhD.

V Martine 26. 7. 2018


Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.
I. interná klinika, JLF UK Martin