

Posudek dizertační práce RNDr. Marcely Vedralové „Některé molekulární mechanizmy kalcium-fosfátového metabolismu u diabetu mellitu“

Dizertační práce RNDr. Marcely Vedralové (dle WOS: H-index 2; 24 citací s vyloučením autocitací) zahrnuje 116 stran včetně použité literatury a dvou klíčových prací, publikovaných ve významném (druhokvartilovém) nefrologickém časopise. Práce je napsána srozumitelně. V úvodním literárním přehledu se autorka ve zkratce věnuje patogenezi a dědičnosti obou základních typů diabetu (DM1 a DM2) a jejich komplikací se zaměřením na diabetickou nefropatii. Další část je věnována vztahům mezi diabetes mellitus a metabolismem vápníku (s krátkým přehledem klíčových „hráčů“ kalciofosfátového metabolismu) a následně autorka podrobně popisuje různé klinické stavy spojené s aktivačními či inaktivačními mutacemi Calcium-sensing receptoru (CaSR).

V rámci dizertační práce ověřovala autorka hypotézu, zda určité polymorfizmy genu CaSR nejsou predisponujícími faktory pro rozvoj diabetu a polymorfizmy genů PTH, CaSR a vitamínu D nepredisponují k rozvoji chronických komplikací (konkrétně diabetické nefropatie). Jednotlivé cíle dizertační práce jsou jasně definovány. Metody jsou adekvátně zvoleny. K ověření hypotéz srovnává autorka frekvenci vybraných polymorfizmů/alel výše uvedených genů u různých skupin pacientů (pacienti s nediabetickou nefropatií, pacienti s diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, pacienti s diabetickou nefropatií a zdravých kontrol).

Výsledky, zpracované podle cílů, lze shrnout následovně: 1. Byly zjištěny statisticky významné rozdíly v distribuci genotyp polymorfismu FOKL genu VDR u pacientů s DM1 a diabetickou nefropatií. Alela F je predispoziční pro rozvoj diabetické nefropatie. 2. Polymorfismu genu PTH BstBI byl statisticky významně rozdílný u skupiny pacientů s diabetickou nefropatií, kdy alela B se zdá být predispoziční pro rozvoj diabetické nefropatie a taktéž polymorfismus Drall genu PTH se významně lišil u pacientů s nediabetickou nefropatií, diabetiků 1. typu, diabetiků 2. typu a pacientů s diabetickou nefropatií. 3. Určité haplotypy genu VDR (BBFFAATt a BbFFAaTt) jsou predispoziční pro rozvoj diabetické nefropatie, haplotyp bbDd genu PTH má protektivní účinek před rozvojem diabetické nefropatie a samotného diabetu a haplotyp BBDD je rizikový pro rozvoj diabetu i diabetické nefropatie. 4. Polymorfismus rs3804594 genu CaSR je rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu a jeho ledvinných komplikací (ne zcela přesně, polymorfismus je rizikovým faktorem pro rozvoj diabetu a nediabetického onemocnění ledvin, ale nikoli diabetické nefropatie). 5. Polymorfismus rs7652589 je predispoziční pro rozvoj diabetu 1. typu. V diskuzi konfrontuje autorka vlastní výsledky s dosud publikovanými pracemi. Seznam literatury čítá adekvátních 217 citací.

Z formálního hlediska je práce zpracovaná kvalitně, se zcela ojedinělými překlepy. Za velmi vhodné považuji úvodní začlenění seznamu zkratk. Jako určitý nedostatek vnímám absenci odkazů na obrázky v textu (jsou sice logicky do textu zařazeny, ovšem bez odkazu). Ač byly zkoumány polymorfizmy 3 klíčových regulátorů kalciofosfátového metabolismu (VDR, PTH, CaSR), je v teoretickém úvodu věnován značný prostor dominantně CaSR, nikoli však vitamínu D a PTH, což považuji za určitou nevyváženost textu. Jako, do jisté míry, problematické vnímám rozdělení skupiny dle typu nefropatie – rozdělení bylo provedeno dle běžné klinické praxe na základě klinicko-laboratorních parametrů, nikoli bioptických nálezů (což není výtka autorce, která jako preklinik jistě pacienty do skupin nerozdělovala). Neboť v současné době se mění pohled na diabetickou nefropatii a tzv. non-proteinuric diabetic nephropathy je jasně uznávanou (a zdá se, relativně častou) jednotkou, což samozřejmě může zásadním způsobem zkreslit zjištěné výsledky. Dále není v textu jasně uvedeno, jaký typ diabetu měli pacienti s diabetickou nefropatií. Překvapující pro mne dále byla normální hladina fosforu ve skupinách s nediabetickou nefropatií a u nediabetiků s chronickým

onemocnění ledvin (při udávaných hladinách sérového kreatininu). Jinak k práci nemám zásadnějších připomínek (krom drobných nomenklaturních a faktických nepřesností (např. že jsou kalcilytika používání v léčbě osteoporózy, kalcimimetika 1., 2. a 3. třídy místo generace atd.).

K práci mám následující dotazy:

1. Jak si vysvětľujete, že polymorfizmus rs3804594 je rizikový pro vznik diabetu a nediabetické nefropatie, ale nikoli nefropatie diabetické?
2. Který ze studovaných polymorfizmů považujete za nejperspektivnější z hlediska event. použití v klinické praxi jako prediktoru vzniku komplikací?

Celkové hodnocení

Jedná se o kvalitní práci, která přispěla k odhalení dalších genetických faktorů, které mohou být predisponující pro rozvoj nejen diabetu, ale i jeho chronických renálních komplikací. Aktuálnost zvolené problematiky vzhledem k pandemii diabetu a závažným klinickým konsekvencím jeho nejen renálních komplikací je zřejmá. Za důležitou považuji též kontinuitu práce ve skupině školitelky prof. Černé.

Dizertační práce prokázala předpoklady autorky k samostatné vědecké práci a na jejím podkladě doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu Ph.D.

V Praze, dne 27.1.2020

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Diabetologické centrum II. interní klinika FNKV a 3. LFUK Šrobárova 50 100 34 Praha 10

