

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Martiny Peiskerové, doktorský studijní program Biochemie a patobiochemie

## **Oxidační a karbonylový stres, mikrozánět a kardiovaskulární riziko u pacientů s onemocněním ledvin**

Vedoucí disertační práce: Prof.MUDr. Marta Kalousová, PhD., konzultant: doc. MUDr. Vilém Danzig, PhD.

Doktorská disertační práce MUDr. Martiny Peiskerové řeší velmi aktuální téma kardiovaskulárního rizika (KV) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Vzhledem ke složitosti tématu a jeho multifaktoriální etiologii si autorka vzala za cíl shrnout současné poznatky v dané problematice s širokým biochemickým zázemím, přičemž hlavním vědeckovýzkumným podkladem disertace jsou dvě publikace zaměřené na FGF23, matrix-metaloproteinázy(MMP) a kardiovaskulární anamnézu u osob s CKD 1-5 (průřezová studie) a PIGF, matrix-metaloproteinázy, EN-RAGE a echokardiografické parametry u osob s CKD 2-4 (prospektivní observační studie). Cílem obou prací bylo popsat dynamiku změn vybraných nových biomarkerů KV rizika (FGF23, MMP-2, MMP-9 a PIGF) v různých stádiích CKD a hledat jejich asociace s tradičními markery KV rizika. Současně analyzovat vztah těchto markerů a echokardiografických parametrů u nemocných s CKD 2-4.

Do průřezové studie bylo zahrnuto 80 nemocných ve stádiích CKD 1-5 a 44 zdravých kontrol. V prospektivní studii bylo sledováno 62 nemocných po průměrnou dobu  $36 \pm 10$  měsíců. K detekci nezávislých korelací byla použita multivariantní regresní analýza. Hladiny FGF23, MMP-2, MMP-9, PIGF byly měřeny metodou ELISA.

Z hlediska výsledků, v průřezové studii byly hladiny FGF23 a MMP-2 vyšší u CKD nemocných než u kontrol. Byly zjištěny nezávislé korelace mezi hladinou FGF23 a MMP-2, mezi FGF23 a parathormonem, MMP-2 a fosfatemíi, inverzní korelace mezi FGF23 a kalcitriolem. FGF23 bylo vyšší u osob s anamnézou KV onemocnění.

V prospektivní studii byl sledován vývoj echokardiografických parametrů se zhoršováním renální funkce. Počáteční vs konečné parametry byly následující: zvýšení hmotnosti levé komory u 37,1% nemocných z původních 29%, diastolická dysfunkce u 74,1 vs 75,8 % nemocných. Dále byly zjištěny následující nezávislé korelace: zvýšení hmotnosti levé komory s hladinou PIGF, cholesterolu, BNP, sérovým kreatininem a krevním tlakem. Hladina EN-RAGE korelovala s rozměrem levé síně a inverzně s poměrem E/A.

Získaná data u nemocných s CKD 1-5 ukazují na nezávislou korelaci hladin FGF 23, MMP-2 a MMP-9 s fosfatemíi. Hladiny FGF23 byly vyšší u osob s anamnézou KV onemocnění. Hladina PIGF nezávisle koreluje s hmotností LK u nemocných s CKD 2-4, zatímco hladina EN-RAGE koreluje těsněji s diastolickou dysfunkcí LK. Tyto výsledky svědčí pro úzkou souvislost minerálové dysbalance a zánětu s KV anamnézou nemocných s CKD. Dosud však nebyla prokázána jasná kauzální souvislost ani jednoznačně potvrzeno, zda uvedené terapeutické možnosti vedoucí k změně hladin popsanych biomarkerů mohou snížit KV riziko.

Po stránce formální je předložená doktorská disertační práce velmi pečlivě zpracována, má celkem 115 stran textu včetně 5 obrázků, 11 tabulek, 8 grafů a anglického souhrnu. Text je doprovázen 435 citacemi a také přehlednou tabulkou seznamu zkratk, která umožňuje

orientaci v bohatě členěném textu. Autorka uvedla a doložila in extenso 2 publikace, které jsou vlastním podkladem disertační práce (BMC Nephrol 2013, IF 1,64 a KBPR 2009, IF 1,596). Jsou uvedeny i dvě další publikace se spoluautorstvím s IF bez přímého vztahu k tématu (Lancet 2011, IF 33,6 a Endocr. Res.2000, IF 0,77).

Vzhledem k širě pojatému tématu má úvodní část předložené disertace 54 stran s velmi podrobným výkladem patobiochemických metabolických vazeb u nemocných s CKD vč. podrobné metodiky biochemických stanovení, na kterých se nepochybně podílelo vedení školitelky prof. M. Kalousové. Přínosné je hodnocení echokardiografických nálezů s garancí konzultanta doc.V. Danziga.

K předložené práci nemám významnější připomínky a uvádím jen dvě drobné chyby v textu: str.34...jeden bilion osob má deficit vit.D...správně jde o miliardu

str.38...Witko-Sarsat popsal...protože jde o autorku, tedy popsala

### **Otázky recenzenta k předložené disertační práci.**

1. Dle uvedených údajů představuje obezita významný rizikový faktor v rozvoji kardiovaskulárních i cévních změn při CKD. Jaký je předpokládaný mechanismus a role FGF23, osteokalcinu a adiponectinu. Představoval by tedy úbytek viscerálního tuku významné zlepšení v prognóze u těchto nemocných ( a u kterých nemocných)?
2. Jakým mechanismem - z hlediska uvedených získaných dat – se může účastnit proteinurie na rozvoji progresse kardiovaskulárních komplikací u CKD pacientů ?
3. Je uvedený rizikový faktor vyššího věku přijímaný jako riziko věku kalendářního či věku biologického ? Jaké jsou přídatné faktory urychlující akceleraci změn podmíněných věkem ?

### **Závěrečné hodnocení doktorské disertační práce**

Jedná se o originální velmi významné téma s pečlivým relevantním statistickým a grafickým zpracováním dosažených výsledků. Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce i publikacemi v zahraničních impaktovaných časopisech.

### **Závěr**

**Doktorská disertační práce MUDr. Marty Peiskerové obsahuje prioritní vědecké nálezy, je velmi pečlivě zpracována a autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Splňuje tedy všechny předpoklady k úspěšné obhajobě před vědeckou komisí. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu PhD za jménem.**

V Praze dne 29.5.2015

Prof MUDr. Vladimír Teplan, DrSc  
Klinika nefrologie IKEM

