

Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci MUDr. Hany Pospíšilové nazvanou

„Metabolický syndrom a steroidní spektrum“

Doktorská dizertační práce MUDr. Hany Pospíšilové z 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, ve studijním oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, shrnuje a analyzuje vztahy androgenů a metabolického syndromu. Je podložena kvalitními publikacemi, z nichž tři byly uveřejněny v impaktovaných časopisech. Zmíněné publikace se zabývají dosud nevyjasněnými názory na vliv cirkulujících androgenů, jejich prekurzorů a metabolitů na metabolické účinky těchto hormonů a jejich souvislostmi s antropometrickými parametry a rozvojem metabolického syndromu u mužů.

Zvolené téma dizertační práce je v současnosti velmi aktuální. Metabolický syndrom (MS) je dosud definovaný přítomností alespoň tří společně se vyskytujících faktorů z pěti dále uvedených: abdominální obezita, hypertenze, vysoká hladina triacylglycerolu, nízká hladina HDL a diabetes melitus 2. typu. MS tak představuje řadu rizikových stavů, které vedou k předčasným závažným komplikacím zdravotního stavu. V české populaci byla prevalence MS u osob v rozmezí 24-65 let vyšší u mužů (32%) než u žen (24%) a ještě vyšší u starší generace. Proto studium role volných i vázaných androgenů v rozvoji MS otvírá nové možnosti pro výzkum i klinickou praxi.

Vytyčené cíle práce:

1. Analyzovat sérové hladiny volných frakcí testosteronu a dihydrotestosteronu (DHT) a případné změny v jejich vzájemném poměru v závislosti na věku v populaci českých mužů.
2. U definovaného rozsáhlého souboru zdravých mužů hledat vztah mezi těmito androgeny a metabolickými parametry.
3. Analyzovat metabolity DHT u menšího souboru zdravých mužů a jejich vztah k antropometrickým údajům.
4. Analýzou prekurzorů a produktů androgenních hormonů sledovat změny enzymů steroidogeneze a jejich závislosti na nárůstu hmotnosti.

Zvolené metody zpracování jsou vysoce sofistikované a adekvátní těmto vytyčeným cílům. Pro sledování změn hladin androgenů v průběhu života byly vyhodnoceny výsledky vyšetření androgenů a SHBG u 2665 mužů z období 1994 až 2007. K analýze byly použity standardní metody RIA a IRMA a volné frakce byly stanoveny výpočtem. Ke studiu rozdílů mezi vlivem testosteronu a DHT byla použita skupina 232 zdravých mužů, u kterých byly stanoveny steroidní a gonadotropní hormony a antropometrické parametry. Ke stanovení DHT byla použita unikátní RIA metoda. Rozdíl mezi vlivem DHT a jeho metabolitů byl sledován u 25 náhodně vybraných vzorků z předchozí skupiny, u kterých mohlo být pomocí GC-MS vyšetřeno celé steroidní spektrum. Poslední část dizertace se zabývá korelací mezi hladinami jednotlivých steroidů se stupněm obezity. Změny aktivity enzymů steroidogeneze byly odvozovány z poměru jejich prekurzorů nebo metabolitů. Získaná data byla kvalitně statisticky vyhodnocena pomocí vícerozměrné regrese.

Výsledky dizertační práce s uvedením nových poznatků:

Práce prokázala, že v populaci českých mužů poměr hladin volného DHT k hladinám volného testosteronu je v podstatě konstantní s výjimkou puberty, kde hladina volného DHT je výrazně vyšší. Statisticky významná změna tohoto poměru ve prospěch volného DHT byla pozorována jen ve věku kolem 40 let. Další, statisticky ale nevýznamné zvýšení tohoto poměru, bylo pozorováno u mužů nad 75 let. Hypotéza, že tyto nálezy mohou souviset s plešatěním nebo hyperplázií prostaty naznačuje směr dalšího výzkumu.

Vliv testosteronu a DHT na antropometrická data a metabolické parametry byl kvalitativně stejný. Rozdíl mezi vlivem DHT a jeho metabolitů na antropometrické parametry nebyl prokázán.

U obézních mužů byly nalezeny negativní korelace s hladinami testosteronu, DHT a SHBG a se dvěma androgenními prekurzory, 17α -hydroxyprogesteronu a 17α -hydroxypregnenolonu. Se stupněm obezity byl prokázán pokles aktivit CYP17A1 a 17β -hydroxysteroid dehydrogenázy. Nebyly prokázány žádné změny aktivity 3β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2.

Získané poznatky jsou významným přínosem pro další výzkum problematiky metabolického syndromu i pro klinickou praxi.

K práci nemám žádné formální připomínky, protože je vypracovaná velmi pečlivě včetně seznamu literatury, text je přehledně členěný a přitom souvislý a gramaticky i bezchybný. Jediné nevýznamné přehlédnutí je v legendách k obrázkům 2 a 3. závislost hladiny testosteronu „na délce dožití“, zatímco v textu na str. 36 je správně uvedeno „na věku“.

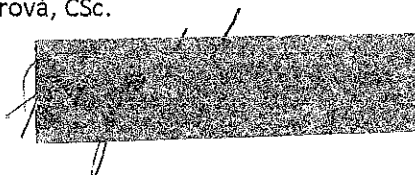
Můj jediný dotaz je, jak si dizertantka vysvětluje statisticky významné zvýšení hladin testosteronu u mužů ve věku 50 až 60 let, které potvrzují i někteří další autoři? Podobný vzestup pozorovaný u mužů starších 75 let neměl statistickou významnost. Mohlo to být dáno menším počtem vyšetřených mužů v této skupině?

Závěr:

Předložená práce dokladuje schopnost dizertantky vědecky pracovat a sdílet své výsledky s odbornou veřejností. Práce MUDr. Hany Pospíšilové plně odpovídá předepsaným zákonným požadavkům a proto jednoznačně doporučuji, aby byla přijata k obhajobě a po úspěšné obhajobě byla postoupena pro řízení k udělení vědeckého titulu PhD.

V Olomouci dne 10. 1. 2014

Doc. Ing. Helena Fingerová, CSc.

A rectangular area of the document is redacted with a dense, dark, grainy pattern. The redaction covers what appears to be a signature or a name, with some faint lines extending from the top and bottom edges of the redacted area.