

Karolína Soukupová
Odd. pro vědeckou činnost
Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Kateřinská 32
121 08 Praha 2

Ve Zlíně dne 23. 1. 2018

Věc: Posudek disertační práce MUDr. Jana Škrhy, Jr. „Patobiochemie Diabetes Mellitus a jeho komplikací – oxidační stres, mikrozáněť a genetická predispozice“

Diabetes mellitus je chronické celoživotní onemocnění, které zkracuje očekávanou délku života, snižuje kvalitu života, na jehož diagnostiku i léčbu poskytuje společnost vysoké náklady ve srovnání s populací bez této diagnózy a většina těchto zdravotnických nákladů je vynakládána na léčbu komplikací – mikro i makroangiopatických. Náklady na léčbu za hospitalizaci nemocných s diabetem tvoří cca 65 % nákladů na diagnózu a celkové náklady na dg. diabetes mellitus tvoří přibližně 10 % veškerých nákladů na zdravotní péči. Rostoucí prevalence diabetu překonala v ČR již hranici 8 % populace a navíc minimálně další 2 % tvoří osoby s doposud nediagnostikovaným onemocněním.

V úvodu své práce MUDr. Škrha uvádí závažný údaj, že téměř polovina všech úmrtí související s diabetem nastává již před šedesátým rokem věku. Chronické diabetické komplikace souvisejí dominantně s rozvojem morfologických a funkčních změn v cévní stěně, které jsou podmíněny hlavním patogenním faktorem, tj. hyperglykemií. Pět základních biochemických mechanismů, které vedou k poškození tkání zvýšenou hladinou glukózy, rozebírá autor hned v úvodu a uvádí souborně všechny nové poznatky o patogenezi těchto změn u diabetu. Podrobněji se věnuje jednotlivě představě vlivu oxidačního stresu na hromadění meziproduktů glykolýzy i rozvoji těchto pěti hlavních patobiochemických drah poškozující tkáně při diabetu - to je GAPDH. Obecně je dnes přijímáno, že ve vývoji mikroangiopatie je hlavní příčinou větší produkce ROS - hyperglykémie, v rozvoji makroangiopatie hraje pravděpodobně hlavní úlohu v generování ROS zvýšená oxidace mastných kyselin. Dále věnuje autor svoji pozornost klinickým možnostem, které nám poskytuje měření oscilujících hodnot glykémie. Glykemická variabilita je parametrem, který matematicky vyjadřuje kolísání glykémie v časové jednotce. Této tématice autor věnoval svoji originální práci a další práce jako spoluautor. Glykemická variabilita je dnes zařazena mezi důležité biomarkery pozdních komplikací. Vyšší variabilita hodnot glykémie přispívá k vyššímu oxidativnímu stresu a k rozvoji mikroangiopatických komplikací.

V další části práce na straně 19 – 28 se věnuje autor problematice neenzymatické glykace. Na základě prostudování desítek nejnovějších prací se věnuje heterogenní skupině molekul konečné produkce pokročilé glykace (AGEs) vznikající neenzymatickou glykací proteinů, lipidů, nukleových kyselin. Původu (AGEs) v organismu, efektům nezávislým na receptoru i efektům AGEs zprostředkovaným receptorem. Do hloubky se věnuje problematice RAGE receptoru i jeho variantám a polymorfismům. Rozebírá podrobně současné vědomosti mechanismu degradace AGEs i mechanismům deglykačním.

Autor uvádí současné možnosti detekce AGEs, podává podrobný přehled současné metodologie stanovení. Žádná z metod není univerzální a autor se snaží podle svých zkušeností nalézt nejvhodnější metodu. Podrobně ve vlastní práci uvádí význam autofluorescence kůže.

MUDr. Škrha Jr. vychází z hypotézy, že patobiochemické změny u pacientů s diabetem jsou komplexní a na rozvoji komplikací se kromě alterovaného metabolismu sacharidů a lipidů a dalších biochemických změn jako jsou oxidační stres, ad. se podílí také změny genetické, které mohou být rozhodující u daného jedince vyrovnat se s dlouhodobou vyšší glykemickou náloží.

Cílem studia proto bylo posouzení významnosti některých častějších biologických markerů u pacientů s diabetem I. a II. typu a jejich souvislost s mikroangiopatickými změnami. Konkrétní cíle práce 1 – 6 jsou uvedeny na straně 32.

Disertační práce obsahuje 3 studie:

Studie 1: RAGE a RAGE ligandy- Relationship of Soluble RAGE and RAGE Ligands HMGB1 and EN-RAGE to Endothelial Dysfunction in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus (Příloha 1, strana 87)

Studie 2: Polymorfizmy FN3K a GLO1 – Fructosamine 3-Kinase and Glyoxalase I Polymorphisms and Their Association With Soluble RAGE and Adhesion Molecules in Diabetes (Příloha 2, strana 92)

Studie 3: Kožní autofluorescence – Skin Autofluorescence Relates to Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products and Albuminuria in Diabetes Mellitus (Příloha 3, strana 101)

Soubory pacientů jsou popsány na stránce 33, 34 a podrobně jsou autorem uvedeny všechny použité metody na straně 34-42. Výsledky statistické analýzy na stránce 43.

Následující podkapitoly str. 44 – 55 uvádějí hlavní výsledky jednotlivých zařazených publikací, jejichž znění je k dispozici na uvedených stranách.

MUDr. Škrha v závěru své disertační práce uvádí, že patogeneze cévního poškození u diabetu je komplexní a rozhodně nelze říci, že jediným faktorem je dlouhodobá hyperglykémie. Genetická predispozice významně ovlivňuje náchylnost k rozvoji cévních komplikací u pacienta s diabetes mellitus. Dlouhodobá hyperglykémie přispívá k výraznější glykaci proteinů, nukleových kyselin a dalších struktur. Význam deglykačních mechanismů je značný.

Výsledky vlastní výzkumné práce MUDr. J. Škrhy jsou dokladovány přiloženými publikacemi autora - články zveřejněnými časopisy s poměrně vysokými IF, které jsou součástí disertační práce (str. 86 - 107) viz:

Příloha 1: (strana 87)

Příloha 2: (strana 92)

Příloha 3: (strana 101)

V diskuzi autor MUDr. J. Škrha srovnává závěry vlastních výzkumů s výsledky jiných publikovaných údajů věnovaných dané problematice (viz lit.), obhájí svá stanoviska ve srovnání s jinými analýzami. Autor navrhuje i další cíle výzkumu, které mohou přesněji posoudit prediktivní možnosti jednotlivých parametrů k odhadu rizika rozvoje diabetické mikro a makroangiopatie v klinické praxi.

Práce MUDr. J. Škrhy je přínosná v řešení závažného problému diabetologie – k možnostem posouzení časně detekce cévního poškození u pacientů s diabetem I. a II. typu., který je v současnosti široce diskutován. Autor vychází z rozsáhlých teoretických znalostí, pro což svědčí příkladný souhrnný seznam prostudované literatury uvedený na straně 59 – 80 disertační práce. Práce je napsána vytříbeným odborným jazykem a je logicky členěna. Práce je v mnohém ohledu originální a má praktické dopady a má praktické použití v diabetologické praxi.

Závěr: *Disertační práce MUDr. J. Škrhy Jr. „Patobiochemie Diabetes Mellitus a jeho komplikací – oxidační stres, mikrozánět a genetická predispozice“ prokazuje předpoklady k samostatné vědecké práci a k udělení titulu „PhD.“.*

Prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

