

Oponentský posudek dizertační práce:

MUDr. Joao Fortunato: Lipoprotein-asociovaná fosfolipáza A2 u diabetických pacientů ve stáří. Lékařská fakulta UK, Hradec Králové, duben 2020.

Předkládaná dizertační práce MUDr. Joao Fortunato prezentuje problematiku lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v geriatrici a diabetologii. Práce má rozsah celkem 76 stran a výsledky jsou dokumentovány pomocí 11 obrázků/grafů.

Autor text sepsal v angličtině, což dává předpoklad citovanosti i v zahraničním písemnictví a zvyšuje dostupnost textu pro zainteresované odborníky mimo Univerzitu Karlovu.

Aplikace, kterou autor práce představuje, tj. využití poznatků o lipoprotein-asociované fosfolipáze A2 na poli kardiovaskulárních onemocnění pokládám za velmi významnou nejen na poli experimentu, ale i klinického využití. Práce nejprve předkládá fundovaný teoretický úvod, který vysvětluje biochemii a funkci lipoprotein-asociované fosfolipázy A2. Dle uvedeného literárního přehledu dr. Fortunato čerpal z experimentálních, klinicky orientovaných i přehledných prací renomovaných autorů.

Velmi rozebírá řadu klinických studií, které se věnovaly problematice stanovení Lp-PLA2 ve vztahu k dalším rizikovými biochemickými parametry čímž poukazuje na jeho zajímavý prognostický význam z hlediska kardiovaskulárních komplikací. Poukazuje však také na jisté kontroverzní výsledky některých studií z hlediska jeho významu jako biomarkeru kardiovaskulárních komplikací.

Téma je pojato obšírně, a obsahuje jednak rozbor patofyziologické podstaty aterosklerózy a diabetické dyslipidémie, a dále klinických souvislostí spojených s významem lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v řadě okruhů jako jsou kardiovaskulární onemocnění, ischemická choroba srdeční, cévní příhody mozkové, a dále jejich projekce do specifických oblastí výzkumu, kterým se dr. Fortunato dále věnoval. Jmenovitě se jedná o problematiku aortální stenózy a její léčby pomocí metody TAVI resp. balónkové angioplastiky. Koncept práce předpokládá podobný patofyziologický podklad procesů, které vedou k degenerativní kalcifikaci aortální chlopně a aterosklerózy obecně. V této části se autor opírá mimo jiné o unikátní soubor geriatrických pacientů, který dále hodnotí dle přítomnosti/absence diabetes mellitus. Důležitým aspektem disertace je hodnocení výsledků s kontrolním souborem „zdravých“ věkově srovnatelných subjektů z ošetrovatelského zařízení. Autor se zde opírá o výsledky svých originálních prací, publikovaných v časopisech s impakt faktorem.

Výsledková část disertace je rozdělena na dvě základní části a zahrnuje analýzu lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v geriatrické populaci ve vztahu k přítomnosti či chybění diabetes mellitus, a dále hodnocení změn lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 po klinické intervenci (TAVI nebo balónková angioplastika). Pozoruhodné je také sledování pacientů co do morbidity a mortality po dobu dvou let po výkonu. V následující diskusi jsou získané výsledky relevantně komentovány a v bodech jsou potom uvedeny v této části dizertační práce jako závěry.

Připomínky a otázky:

K práci mám několik připomínek a dotazů:

Připomínky:

1. Z formálního hlediska bych vytknul nepřítomnost literárních zdrojů v některých podkapitolách kapitoly Atherosclerosis (konkrétně podkapitoly Fatty streaks, The process of diapedesis, The formation of foam cells, The atheroma, The formation of the necrotic core) což je nezvyklé a formálně to není správné. V dalších částech práce jsou zdroje již používány.
2. Některé grafy (figures 8, 10, 11) nemají graficky vyznačenou signifikanci v obrázku, pouze zmíněnou v legendě ale bez určení detailů hodnoty p.
3. Do jisté míry je také nezvyklé že kapitoly a podkapitoly nejsou číslovány, což trochu stěžuje orientaci v textu práce.

Dotazy:

1. V textu uvádíte, že prozánětlivé M1 makrofágy exprimují Lp-PLA2. Existují i jiné buněčné elementy, které hrají roli v procesu aterosklerózy, které také exprimují Lp-PLA2?
2. Doporučil byste na základě vašich výsledků a dalších studií, aby se Lp-PLA2 vyšetřoval rutinně jako součást běžného vyšetření krve (lipidogram, glykémie atd.).
3. Jako by mohlo být vysvětlení zvýšených hladin Lp-PLA2 po TAVI nebo BV jak píšete v závěru?
4. str. 45 (Tabulka 1) a str. 49 (Tabulka 2): autor uvádí hodnoty lipidogramu pro celý soubor (Tabulka 1), a dále v Tabulce 2 korelační analýzy. V textu dále na str. 50 uvádí, že nebyl signifikantní rozdíl v lipidogramu mezi diabetiky/nediabetiky. Předpokládal bych však, že se parametry lipidogramu budou mezi diabetiky/nediabetiky odlišovat, minimálně v parametrech HDL cholesterolu a triglyceridů.
 - jaké byly absolutní hodnoty lipidogramu u diabetiků/nediabetiků?
 - autor uvádí na str. 55, že 62 % diabetiků a většinu nediabetiků byla podávána hypolipidemika – statiny. V jakých dávkách a event. kombinacích s dalšími hypolipidemiky? Mohla mít případná léčba hypolipidemiky vliv na srovnatelný lipidogram a potažmo ovlivnit změny koncentrací lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 (viz např. citace Lee SH, Kang SM, Park S, Jang Y, Chung N, Choi D. The effects of statin monotherapy and low-dose statin/ezetimibe on lipoprotein-associated phospholipase A₂. *Clin Cardiol.* 2011;34(2):108-112. doi:10.1002/clc.20853)? Mohou také přítomné komorbidity (zejména aterosklerotická onemocnění jako ischemická choroba srdeční, ischemická choroba periferních tepen a mozkových tepen) vyvolat změny koncentrací lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 (viz citace Charniot JC, Khani-Bittar R, Albertini JP, et al. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):132-138. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.054)?
5. str. 45 (Tabulka 1): podobně jako v případě hypolipidemik a jejich vlivu na aktivitu lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 a lipidogram, lze také očekávat možnost vlivu způsobu léčby diabetes mellitus na sledované parametry. V poslední době tak byla publikována řada prospektivních studií, kde je prokazován kardiovaskulární benefit z léčby novějšími antidiabetiky. Autor v tabulace 1 uvádí rozdělení souboru diabetiků dle léčby (insulin, PAD, dieta). Jaká konkrétní farmaka byla použita? Co je známo o ovlivnění lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 antidiabetickou léčbou?

6. U diabetiků lze předpokládat možnost vlivu kompenzace diabetes mellitus na sledované parametry včetně lipoprotein-asociované fosfolipázy A2. Hodnotil autor míru kompenzace diabetes mellitus? Pokud ano, jakými parametry? Měla kompenzace diabetu vliv na hodnoty lipoprotein-asociované fosfolipázy A2?
7. Zvýšená koncentrace lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 je spojena s rychlejší progresí aortální stenózy. Lze využít parametr koncentrace lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 ke zhodnocení a načasování indikace k provedení TAVI (viz citace Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):26-33. doi:10.1016/j.jcmg.2014.09.016)?
8. V literatuře jsou dostupné práce, které potvrzují negativní roli lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v procesu aterosklerózy (Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH (2000) Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 150:413-419, ale naopak i práce, které úlohu lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v procesu aterosklerózy hodnotí jako projektivní - deficit Lp-PLA2 v japonské populaci je spojen se zvýšením rizika cévní mozkové příhody (Hiramoto et al. 1997), ischemické choroby srdeční (Yamada et al. 1998, 2000), aterosklerotických okluzivních onemocnění (Unno et al. 2000) a aneurysmatu abdominální aorty (Unno et al. 2002). Jaký je současný stav znalostí v této oblasti?

Závěr:

MUDr. Fortunato v předkládané disertační práci dokládá originální výsledky z klinického hodnocení geriatrických pacientů, podstupujících léčbu pomocí stenózy aortální chlopně metodou TAVI či balónkové angioplastiky. Získaná data byla publikována v časopisech s impakt faktorem. Výsledky jsou diskutovány kriticky a odpovídajícím způsobem. Jeho pečlivá práce je vítaným příspěvkem na poli analýzy významu lipoprotein-asociované fosfolipázy A2 v geriatrii a diabetologii, včetně změn v rámci léčebné intervence. Na základě výše uvedeného *doporučuji* disertační práci k obhajobě.

prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.
Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

V Hradci Králové 11.9.2020

