

**Oponentský posudek disertační práce Mgr. Romany Široké**  
**„Asymetrický dimethylarginin a jeho vztah k aterogenezi“**  
**(Školitel Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.)**

Disertační práce Mgr. Romany Široké má celkem 75 stran textu včetně literatury a přílohy. Dělí se do 8 kapitol, z nichž vlastní výsledky jsou rozvedeny na 30 stránkách.

Práce se zabývá aktuální tematikou sledující stanovení a interpretaci hodnot asymetrického dimethylargininu (ADMA) za různých patologických stavů, především u nemocných se selháním funkce ledvin a po transplantaci ledviny. Hlavní těžiště práce-vzhledem i k biochemickému zaměření dizertantky-je však v metodikách stanovení ADMA a ve srovnání zjištěných výsledků.

Cílem práce je porovnání rizikových faktorů aterosklerózy s hladinou ADMA a vzájemné závislosti mezi predikčním významem ADMA, chronickým dialyzačním léčením a transplantací ledviny.

V úvodní části doktorandka shrnuje základní metabolické cesty spojené se vznikem ADMA a definuje jeho roli v patogenezi endoteliální dysfunkce. Dovojuje na základě literárních odkazů, že zvýšená hladina ADMA představuje rizikový faktor pro aterosklerotické procesy a kardiovaskulární mortalitu.

V kapitole ADMA u jednotlivých druhů onemocnění uvádí některá data týkající se vztahu ADMA a kardiovaskulárního onemocnění, dialyzačního programu, diabetu a intenzivní péče. Je zde vložen odstavec ADMA a metabolismus lipidů, který by mohl být součástí hodnocení vztahu ADMA a poruch metabolismu živin včetně proteinů.

V kapitole 4.2 týkající se možností ovlivnění hladiny ADMA uvádí autorka možnost podání L-argininu, aniž by dále rozvedla v jaké formě a dávce. Podrobnější vysvětlení si zaslouhuje i vliv statinů, fibrátů, ACE inhibitorů a sartanů. Vliv vitamínu E byl spojen s uvedením dávky 800 mg po dobu 8 týdnů v predialýze.

Velmi hodnotné části doktorské práce jsou v kapitolách nejbližších dizertantce pracující na klinické biochemii. Jedná se o kapitolu 5 Metody stanovení ADMA. Zde prokazuje ve výkladu i své praktické znalosti se stanovením jak metodikou HPLC, tak nově imunochemicky metodou ELISA. Velmi významné je potvrzení těsné korelace ( $r = 0,960$ ) mezi metodikou HPLC a ELISA.

V kapitole 6 Výsledky autorka shrnuje výsledky studií, na kterých se podílela stanovením ADMA jako klinický biochemik. Největší část klinických studií byla provedena ve FN Plzeň, zbylá část u transplantovaných nemocných v Praze v IKEMu. Autoři ukázali korelaci mezi věkem a ADMA ( $r = 0,57$ ), což také přispívá k vysvětlení vyššího výskytu KV onemocnění ve starším věku.

Ve studii byla zjištěna i významná pozitivní korelace mezi ADMA a homocysteinem u nemocných v renálním selhání ( $r = 0,42$ ). Autorka však pokládá vztah za nepřímý s tím, že oba faktory závisí na věku. Z hlediska přežívání nemocných na dialýze bylo v Coxově modelu poměrného rizika (RR) ukázáno, že největší riziko bylo zjištěno v 1. kvartilu (RR = 3,29) u albuminu, zatímco ADMA patřil do 3. kvartilu (RR = 2,44). Hodnota CRP pak byla ve 4. kvartilu (RR = 2,28).

V kapitole Vztah mezi ADMA a adipokiny u obezních pacientů po transplantaci autoři zjistili významné závislosti mezi ADMA a adiponektinem (ADN) a to negativního charakteru ( $r = -0,504$ ), zatímco vztah k BMI měl pozitivní korelaci ( $r = 0,520$ ).

V práci sledující vliv hladin ADMA u dialyzačních metod s přihlédnutím k dialyzační mortalitě byl zjištěn signifikantní pokles ADMA po HD a také nižší hodnoty ADMA u CAPD.

V závěrečné kapitole autorka shrnuje základní zjištěné výsledky.

Za nejoriginálnější část práce považuji zavedení metodiky ELISA pro stanovení ADMA a její srovnání se stanovení HPLC u nemocných v dialyzačním programu a po transplantaci. Současně i zjištění hodnot ADMA u dialyzovaných a transplantovaných pacientů.

Doktorandka dokládá svoje znalosti i citaci celkem 88 publikací.

V Příloze je seznam celkem 6 impaktovaných publikací, z toho 3 od roku 2003, z nichž ve 2 je první autorka. Součet IF vztahujících se k disertaci je 6,23.

Dále je uvedeno dalších 11 oponovaných prací, 14 abstrakt posterů, 8 abstrakt přednášek a 1 grantový projekt.

### **Připomínky a otázky oponenta:**

1. V přehledu literatury nejsou publikace číslovány a měly by mít odkaz v textu.
2. Uvedené klinické studie, na kterých se doktorandka podílela, jsou uvedeny in extenso. Bylo by vhodné je krátce komentovat z pohledu biochemika.
3. V textu nejsou samostatně (v podkapitole) uvedeny použité statistické metodiky, což by přispělo k hodnocení výsledků.

### **Otázky:**

1. Vedle ADMA vzniká v organizmu i symetrický dimethylarginin (SDMA). Jaká je jeho metabolická role, hladiny u rizikových onemocnění a jak se metabolizuje / vylučuje?
2. Jak lze vysvětlit vztah hladin ADMA k věku? Jaké jsou hodnoty u dětí a závisí na pohlaví respektive na svalové hmotě?

3. Autorka dokládá ovlivnění hladiny ADMA a podáváním L-argininu. Lze této aminokyselinu využít léčebně a v jaké dávce? Lze využít i suplementovanou dietu?

**Závěr:** Práce Mgr. Romany Široké je originální, prokazuje praktické znalosti doktoranky a je doložena celkem třemi originálními impaktovanými publikacemi (2x první autorka) v biochemickém písemnictví.

**Proto doporučuji předloženou práci v uvedené podobě k obhajobě.**

V Praze dne 10.9.2007

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.  
přednosta Kliniky nefrologie IKEM  
vedoucí subkatedry nefrologie IPVZ

Prof. MUDr. V. TEPLAN, DrSc.

