

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Oddělení vědy a vzdělání
Husova 3
306 05 Plzeň

Čj.: UKLFP/302586/2021-2

Věc: **Oponentský posudek disertační práce MUDr. Júliuse Gelžinského**

Název práce: **Metabolické a genetické faktory cévního stárnutí**

Školitel: **prof. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc.**

Aktuálnost zvoleného tématu.

Akcelerované cévní stárnutí má nepříznivé důsledky na srdce, mozek i ledviny, a zvyšuje kardiovaskulární riziko i riziko úmrtí. Disertační práce MUDr. Gelžinského navazuje na dlouholeté zkušenosti II. Interní kliniky Fakultní nemocnice Plzeň v oblasti výzkumu cévního stárnutí. Řešitel se zabývá aktuální klinickou otázkou metabolických a genetických faktorů ovlivňujících cévní stárnutí. Identifikace uvedených faktorů je nezbytná pro ovlivnění procesu stárnutí cév a identifikace osob s akcelerovaným cévním stárnutím. Pochopení těchto mechanismů může významně přispět k prevenci kardiovaskulárních nemocí.

Metodika zpracování

Práce využívá data získané v rámci průřezových studií Cech post-MONICA. To umožnilo unikátní analýzy cévního stárnutí v reprezentativním vzorku populace České republiky. Použitá metoda měření cévní tuhosti pomocí aplanační tonometrie přístrojem SphygmoCor patří mezi zlatý standard vyšetření cévní tuhosti. Potencionální faktory ovlivňující cévní stárnutí jsou identifikovány jednak v rámci průřezové studie, a následně potvrzeny i v rámci longitudinální analýzy cévního stárnutí v průběhu 8-letého sledování. To přináší vyšší validitu získaných výsledků.

Vlastní výsledky

Výsledky práce přinášejí nová zjištění o metabolických faktorech asociovaných s cévním stárnutím. V průřezové i longitudinální analýze práce poukazuje na asociaci mezi AGEs v kůži, sRAGE a aortální tuhostí. Zajímavé je zjištění, že tyto faktory neenzymatické glykace jsou asociovány s rychlostí pulzové vlny i u nediabetiků a osob mladších 60 let. V další části práce autor prokazuje negativní asociaci mezi dp-ucMGP a progresí aPWV v průběhu 8-letého sledování. To poukazuje na důležitost vitamínu K v procesu cévního stárnutí i u relativně mladších nízkorizikových osob. V závěru se autor práce zabývá otázkou genetických faktorů asociovaných se vzestupem tepenné tuhosti v průběhu longitudinálního sledování. Z devíti analyzovaných kandidátních genů dříve popsanych v literatuře jsou pouze mutace v genu pro receptor vitamínu D a mutace v genu pro kolagen 4A1 spojeny se zvýšeným nárůstem cévní tuhosti.

Nedostatky práce

1. Drobné nepřesnosti v úvodu. Na straně 14 autor uvádí, že sfygmomanometrická metoda je vhodná pro měření rychlosti šíření pulzové vlny. Je to metoda, která se používá k měření krevního tlaku, ale k měření PWV se použít nedá.
2. Nejednotnost v prezentaci výsledků v textové části výsledků a v tabulkách. Zatímco v textu jsou uvedeny výsledky jako průměr a standardní odchylka, v tabulkách jsou hodnoty uvedeny jako střední hodnota a mezikvartilové rozpětí.
3. V práci autor uvádí, že většina analyzovaných proměnných včetně PWV nemá Gaussovské rozložení, proto ke korelační analýze byl použit neparametrický Supermanův test. Na druhou stranu v mnohočetné regresní analýze jsou proměnné včetně PWV bez transformace na normální rozložení. Proto v rámci modelů mohlo dojít k porušení jedné z podmínek mnohočetné regrese – normality rozložení reziduí.
4. V rámci českého textu se vyskytují anglické výrazy jako follow-up, step-wise
5. Obrázek 12 - chybí vysvětlení pro barevné kódování
6. Jedním z cílů práce bylo najít genetické determinanty tepenné tuhosti. Autor sám přiznává, že dědičnost cévní tuhosti je polygenní, proto analýza 9 kandidátních genů může být nedostatečná. Pro analýzu tepenné tuhosti by bylo zajímavé vytvořit genetické skóre vycházející z analýzy více genů, podobně jako při analýze genetického rizika ischemické choroby srdeční.
7. V závěru autor uvádí, že cirkulující sRAGE mají protektivní roli a deponované AGEs tuhnutí tepen urychlují. K potvrzení kauzální role osy AGE-RAGE v cévním stárnutí je nutná randomizovaná intervenční studie. Observační studie poukazují pouze na asociaci uvedených faktorů s cévním stárnutím.

K práci mám následující otázky

1. V závěru první práce autor uvádí, že poměr AGE/sRAGE by mohl sloužit jako biomarker „cévního věku“. Myslíte si, že jsou v současné době dostatečné důkazy pro použití tohoto biomarkeru v klinické praxi, případně jaké jsou nutné další kroky k potvrzení jeho validity? Jaké jsou výhody použití poměru AGE/sRAGE ve srovnání s jinými současně používanými parametry cévního stárnutí jako např. PWV?
2. Jak vysvětlujete pozorování, že nízké sRAGE bylo více asociované s progresí aortální tuhosti u mladších osob než osob nad 60 let?
3. Jaký postup doporučujete u osob s vysokou hladinou dp-ucMGP ke snížení kardiovaskulárního rizika? Existují důkazy, že suplementace K snižuje kardiovaskulární riziko/cévní tuhost?
4. Jak vysvětlujete pozorování, že v longitudinální analýze progresí arteriální tuhosti se významně nelišila u pacientů s arteriální hypertenzí a osob s normální hodnotou krevního tlaku? (Obrázek 11)

Závěrečné shrnutí

Na základě předložených výsledků doporučuji předloženou práci k obhajobě.
Domnívám se, že autor splnil všechna nezbytná kritéria pro doktorandskou práci včetně publikací v prestižních impaktovaných časopisech.

MUDr. Peter Wohlfahrt, PhD.

Dne 3.8.2021