

Posudek disertační práce "Nové markery kardiovaskulárního rizika v diagnostice a monitoraci léčby"

Student DSP: MUDr. Eva Tůmová

Studijní obor: Preventivní medicína

Formální stránka

Předložená práce je zpracována formou souboru 2 studií, opatřených teoretickým úvodem, prezentací vlastních studií a shrnutím závěrů obou studií. Práce má celkem 73 stran, z toho je 30 stran věnováno teoretickému úvodu, 18 stran prezentaci a diskuzi vlastních studií, 15 stran tvoří seznam použité literatury (zbývající strany jsou věnovány bibliografické identifikaci, poděkování, apod.). Úvodní část je opatřena celkem šesti tabulkami a jedním obrázkem doplňujícími názorně informace v textu, sekce vlastních studií je doplněna celkem šesti grafy a pěti tabulkami shrnujícími pozorovaná data.

Z formálního hlediska má předložená práce obvyklou strukturu. V úvodní části se autorka zabývá problematikou rizikových faktorů aterosklerózy členěných z hlediska jejich ovlivnitelnosti, představuje metody hodnocení kardiovaskulárního rizika a představuje zánětlivé markery aterosklerózy, z nichž největší prostor je věnován fosfolipáze A2. V části věnované vlastním studiím jsou představeny obě provedené studie, které se zabývají vlivem redukce hmotnosti (změnou životního stylu v podobě dietní intervence a pohybové aktivity) na profil zánětlivých markerů aterosklerózy na souborech obézních dětí a na souboru obézních pacientů s metabolickým syndromem a bez metabolického syndromu. Obě studie jsou opatřeny shrnutím a stručnější diskuzí. V závěrečné části pak autorka shrnuje výsledky obou studií a diskutuje je v kontextu ostatních publikovaných studií. Práce je psána spisovným elegantním jazykem.

Autorka v práci neuvádí, zda-li a kde byly práce publikovány, vyhledáním na PubMed však lze zjistit, že prezentované práce odpovídají publikacím uvedeným níže.

- Motykova E, Zlatohlavek L, Prusikova M, Lanska V, Ceska R, Vasickova L, Vrablik M. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32 Suppl 2:55-9.
- Eva Tumova, Wensheng Sun, Peter H. Jones, Michal Vrablik, Christie M. Ballantyne and Ron C. Hoogeveen. The Impact of Rapid Weight Loss on Oxidative Stress Markers and the Expression of the Metabolic Syndrome in Obese Individuals. *J Obes.* 2013: 729515

Jelikož tyto práce nejsou uvedeny v seznamu literatury ani nejsou součástí příloh disertační práce, chtěl bych autorku poprosit o dopřesnění v průběhu obhajoby (viz. dotazy níže).

Po formální stránce práce MUDr. Tůmové splňuje náležitosti kladené na doktorskou práci.

Metodická část

Použité metody (redukce hmotnosti pomocí dietní intervence, případně kombinované s pohybovou aktivitou) jsou standardní a adekvátní stanoveným cílům, nicméně jejich popis v práci je spíše stručný. Není například zřejmé, k jaké změně jídelníčku (kompozice makronutrientů, obsah tuku, apod.) došlo u dětských pacientů (str. 38), či jakou formou bylo realizováno "posilování" (str. 38) u dětských obézních pacientů (intenzita zátěže, počet opakování cviků, frekvence cvičení). Podobně ve studii s dospělými dobrovolníky není jasné, zda-li a případně jak byla kontrolována adherence subjektů k dané dietě po dobu až 20 týdnů, či jakým způsobem byla změřena hladina plazmatické glukózy. Ve statistických metodách autorka uvádí ROC analýzu (str. 44), ovšem data z této analýzy nejsou prezentována).

V metodické části by bylo vhodné uvést více detailů u využitých analytických metod (např. název či číslo produktu a výrobce použité protilátky proti ox-LDL, str. 44, či typ automatického analyzátoru str. 38), tak, aby je bylo možné opakovat jinými investigátory. Ve studii provedené u pacientů s a bez metabolického syndromu je uvedeno provedení vyšetření po 4-6 týdnech a následně po 12-20 týdnech (str. 44), nicméně prezentovaná data v Tabulce č. 9 poskytují pouze údaje v jednom časovém úseku a jejich porovnání (vzhledem k míře redukce hmotnosti pravděpodobně po 12-20 týdnech intervence).

Nedostatek spatřuji v absenci informace o schválení obou studií příslušnou etickou komisí a informací o obdržení informovaného souhlasu od pacientů a rodičů dětí účastnících se studie.

Prezentované grafy a Tabulky jsou přehledné a vhodně doplňují prezentovaná data, nicméně vzhledem k faktu, že práce je předložena v českém jazyce, by bylo vhodné i popisky grafů uvádět v českém jazyce. Podobně v Tabulce č. 11 se nalézá popisek sloupce "Baseline". Formátování tabulek je poznamenáno drobnými chybami, například nejednotným užíváním symbolů "," a "." k oddělení desetinného místa v tabulce č. 9., 11. či rozdílným počtem uváděných desetinných míst v dané tabulce.

Z metodického hlediska je zřejmé, že autorka je schopna navrhnout intervenční klinické studie a zvolit vhodný způsob k jejich realizaci. Bylo by však vhodné doplnit více podrobností o použitých metodách, včetně způsobu náboru dobrovolníků a více detailů o provedených biochemických analýzách.

Odborná stránka práce

Téma práce je aktuální, zejména s ohledem na klinickou závažnost následků aterosklerózy a nutnosti identifikace nových a spolehlivých markerů individuálního kardiovaskulárního rizika. V tomto ohledu prezentované studie rozšiřují současné znalosti a přináší poznatky, které jsou využitelné také v klinické praxi (po zavedení odpovídajících diagnostických metod). Autorka dokumentuje široký přehled ve zpracované problematice, o čemž dále vypovídá i rozsáhlý seznam literatury, (obsahuje 188 referencí).

Závěr

Přes některé nedostatky je práce celkově dobře zpracována a přináší nové poznatky v oboru. Autorka přesvědčivě demonstruje schopnost samostatné tvořivé výzkumné práce, schopnost vytvářet hypotézy, realizovat jejich ověření v klinických studiích a interpretovat výsledky s vědomím limitací v

kontextu ostatních publikovaných dat. Získané výsledky mohou být základem pro další studie a akademický rozvoj autorky i jejího pracoviště.

Autorka splňuje všechny požadavky kladené na udělení titulu Ph.D. za jménem v smyslu §47 zákona o vysokých školách.

Udělení titulu Ph.D. doporučuji.

Dotazy:

- Rád bych porosil autorku o potvrzení, zda-li jsou studie zahrnuté v disertační práci založené na publikovaných studiích uvedených výše a o potvrzení jejich spoluautorství, případně o dopřesnění proč tento fakt není uveden v samotné práci či v seznamu literatury.
- Ve studii s obézními dospělými subjekty je pro definici metabolického syndromu použito kritérií NCEP ATP III. Chtěl bych poprosit autorku o diskuzi, jaký dopad na výsledky by mělo využití novějších kritérií definice metabolického syndromu (IDF).
- Autorka uvádí, že ve druhé studii bylo vyšetřeno na začátku a na konci studie také 20 zdravých kontrol (str. 44), data z této skupiny však nejsou prezentována v práci. Jaký byl vývoj antropometrických a zánětlivých parametrů ve skupině zdravých kontrol v průběhu studie (pravděpodobně bez redukčního režimu).
- V diskuzi je uvedeno, že účastníci studie dostávali denně 140% doporučené denní dávky antioxidantů (str. 56). Jakým způsobem bylo tato dodávka realizována ? Formou suplementace či tento fakt vychází z rozboru diety a jídelníčků ? Pokud se jednalo o doplňkové preparáty, o jaké produkty se jednalo ? V metodách není tento fakt uveden.

V Praze 10.9.2015

Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy

2. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady

