

Posudek dizertační práce MUDr. Lenky Eremiášové, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta Praha

Studium nových rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění

Řešené téma je velmi aktuální pro preventivní kardiologii i pro biochemii a patobiochemii, jelikož pojednává o bilirubinu a částečně o hyperurikémii jako možných nových rizikových faktorech pro častá aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO).

Přednosti práce: výběr souborů, použité metody stanovení biochemických i genetických parametrů, splnění všech stanovených cílů a hodnocení výsledků.

Teoretický úvod dizertace je rozsáhlý (cca 40 stran) a pojednává velmi podrobně o bilirubinu, jeho historii, struktuře a metabolismu a je doplněn názornými tabulkami i barevnými schémata. Antioxidační účinky bilirubinu byly popsány relativně nedávno (koncem 80. let), a tak autorka navazuje na tuto vlastnost bilirubinu a pokládá si dva první cíle své práce: stanovit koncentrace bilirubinu v české populaci, určit prevalenci Gilbertova syndromu (GS) včetně genetického stanovení gilbertovské alely a jednotlivých polymorfismů genu pro enzym odpovědný za glukuronizaci bilirubinu v játrech (UGT1A1). Použila retrospektivně soubory probandů ze studií post-MONIKA z let 1997-98, které byly opět vyšetřeny o 3 roky později (stanovení ze zamražených vzorků krve) a druhý soubor z prospektivně probíhající studie post-MONIKA z let 2015-18. Tyto soubory jsou dobře vybrány, vždy jako náhodný 1% vzorek české populace mužů i žen určitého věku. Z výsledků vyplývá, že referenční meze celkového bilirubinu jsou zřejmě pro českou populaci širší a jsou posunuty k vyšším hodnotám a autorka navrhuje jejich revizi. Prevalence GS v české populaci je srovnatelná s ostatními evropskými zeměmi a činí téměř 12 % u mužů a 6 % u žen. Dalším cílem bylo porovnat hodnoty bilirubinu u mužů s akutním infarktem myokardu (AIM) ve srovnání s kontrolní skupinou probandů, tj. mužů ze studií post-MONIKA. Byly zjištěny signifikantně nižší hodnoty bilirubinu u pacientů s AIM, přičemž genotypy UGT1A1 byly stejné jako u kontrolní skupiny. Autorka zjišťovala faktory, které nejvíce ovlivňují koncentrace celkového bilirubinu: na snížení bilirubinu má vliv ženské pohlaví, kouření, BMI a glykovaný Hb. Na zvýšení bilirubinu měla významný vliv koncentrace AST, tj. marker poškození jater. Druhá část práce se zabývala vztahem hladiny celkového bilirubinu a celkové, KV a nádorové mortality. Sledovaný soubor (n=1870 jedinců) byl součástí multicentrické studie HAPPIE (polská větev studie), takže výběr souboru odpovídal zařazovacím a vyřazovacím kritériím studie. Byli porovnávaní zemřelí (n=447) a přeživší (n=1443). Byly použity 3 modely multivariační logistické regrese s různou adjustací; byla zjištěna negativní asociace mezi hladinami bilirubinu a celkovou a nádorovou mortalitou. Nebyl prokázán vztah mezi bilirubinem a KV mortalitou. Všechny výsledky jsou kriticky komentované a diskutované.

Publikační činnost je dostatečná. Výsledky výzkumu autorka publikovala ve dvou stěžejních publikacích: 1. je hlavní autorkou publikace v Circulation Journal 2020 s IF 2,970; 2. je spoluautorkou publikace v Annals of Hepatology 2019, IF 2,125. Je spoluautorkou dalších publikací v rámci výzkumného týmu studií post-MONIKA. Jsou uvedeny další tři publikace bez přímého vztahu k tématu dizertace.

Slabiny práce: malá response probandů ve studiích Post-MONIKA z let 2015-18 je typická pro současnou dobu a srovnatelná s jinými epidemiologickými studiemi, ale může

významně ovlivnit výsledky studie. Autorka ji zmiňuje, ale nemohla ji ovlivnit. Souvisí s podmínkami současné doby, kdy pozvání k vyšetření nejsou ochotni všichni přijmout např. pro pracovní vytížení. Pozvání k preventivnímu vyšetření přijímají častěji osoby se zájmem o své zdraví. Ti, kteří o své zdraví příliš nepečují a mohou mít horší rizikový profil, se k vyšetření spíše nedostaví, jak je známo i z jiných epidemiologických šetření.

Dizertační práce je vypracovaná velmi pečlivě, po formální stránce splňuje všechny náležitosti.

Názor na význam práce: Kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy patří stále k nejčastějším příčinám úmrtí v naší populaci, a proto hledání nových rizikových faktorů těchto chorob obohacuje nejen znalosti o patofyziologii, ale i možnosti prevence těchto častých nemocí. Plazmatická koncentrace celkového bilirubinu (samozřejmě při vyloučení jaterních onemocnění) by mohla doplnit škálu modifikujících rizikových faktorů při určování celkového KV rizika, ale mohla by být i prediktorem metabolického rizika pro metabolický syndrom, prediabetes a diabetes 2. typu a také markerem pro některá nádorová onemocnění (podobně jako nízká hladina cholesterolu).

Dizertační práce MUDr. Lenky Eremiášové prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Dotazy do diskuse:

1. Nižší celkový bilirubin u mužů s akutním infarktem myokardu (AIM) vysvětlujete jako následek vysokého oxidačního stresu při akutní koronární příhodě, kdy dojde ke konzumaci bilirubinu. Neuvažovala jste o tom, že byl nízký bilirubin přítomen již před AIM jako rizikový faktor?
2. V souboru mužů s AIM bylo více kuřáků a měli vyšší hodnoty GGT – oba faktory snižují bilirubin. Bylo tam také více pacientů s poruchou metabolismu glukózy? To by byl další faktor, který by se podílel na snížení hladin bilirubinu i před AIM.

V Plzni dne 14. června 2021

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni
Centrum preventivní kardiologie
2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň