



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Sabína Oreská
Název disertační práce:	Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u vybraných revmatických onemocnění
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D
Oponent (jméno, adresa) :	doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D., Subkatedra revmatologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		X
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce					
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
Zdůvodnění a komentář:					
Práce se zabývá aterosklerózou a kardiovaskulárním (KV) rizikem u nemocných s revmatickými onemocněními, konkrétně idiopatickými zánětlivými myopatiemi. V poslední době jsou předmětem zájmu údaje o vlivu revmatického onemocnění a jeho léčby na tuto epidemiologicky významnou komorbiditu. <i>Zlepšení výsledků léčby napříč revmatologickými diagnózami tento problém staví do popředí.</i>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář:					
Autorkou je předložena průřezová kohortová studie.					
Hypotézy práce uvažují výskyt subklinické aterosklerózy u revmatických onemocnění zejména idiopatických zánětlivých myopatií, výskyt rizikových faktorů aterosklerózy tradičních i netradičních (souvisejících se samotným zánětlivým onemocněním a jeho léčbou) u pacientů se vzácným revmatickým onemocněním, jako je IZM. Vedle toho se hypotéza zabývá aplikací neinvazivních vyšetřovacích metod aterosklerózy v tomto kontextu.					
Cílem práce je hodnotit prevalenci subklinické aterosklerózy u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi oproti zdravé populaci se srovnatelným věkem a pohlavím, pomocí několika neinvazivních metod – sonografické vyšetření krčních tepen, měření indexu kotníkových tlaků (ABI) a rychlosti pulzní vlny (PWV). V plánu bylo hodnotit vliv tradičních a netradičních rizikových faktorů na rozvoj aterosklerózy u těchto pacientů a identifikovat markery vyššího KV rizika, které by byly vhodné k časnému zachytu pacientů se zvýšeným KV rizikem, což by umožnilo identifikovat pacienty vhodné k aplikaci preventivních opatření ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.					
<i>Hypotézy jsou dobře postulovány, cíle jsou realistické a snaží se dospět k prakticky využitelným závěrům. Hodnocení bylo provedeno na dostatečně velkém souboru 90 pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi a porovnáno s dostatečně velkým kontrolním souborem.</i>					

Výtkou k studijnímu souboru může být heterogenita skupiny idiopatických zánětlivých myopatií jejichž subsetsy mají rozdílnou celkovou prognózu nemoci, odlišné některé manifestace a někdy odlišnou léčbu. Přesto je soubor svou velikostí unikátní vzhledem k raritnímu výskytu této nemoci, není reálně získání většího souboru v jednom centru. Výsledky této práce jsou cenné a je možné je potvrdit pouze multicentrickou studií.

4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost

<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
-------------------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	-------------

Zdůvodnění a komentář:

Porovnání studijní skupiny s kontrolní skupinou je správně postavené, statistické zhodnocení adekvátní.

Vyšetřovací metody: sonografické vyšetření krčních tepen (včetně stanovení intimo-mediální tloušťky karotid), měření indexu kotníkových tlaků (ABI) a rychlosti pulzní vlny (PWV) jsou standardizované metody využívané v klinické praxi nebo výzkumné práci.

Provedené laboratorní metody ke stanovení tradičních a netradičních rizikových faktorů aterosklerózy: C-reaktivní protein (CRP), glykemie, orální glukoso-toleranční test, hladiny inzulínu, C-peptidu, kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol), sedimentace erytrocytů, lipidové spektrum včetně lipoprotein(a), apolipoprotein-A1 (apo-A) a apolipoprotein-B (apo-B) jsou standardní.

Dále byla provedena analýza řady plazmatických hladin vybraných cytokinů a chemokinů.

Tělesné složení bylo analyzováno u všech jedinců pomocí bioelektrické impedanční analýzy (BIA) a denzitometrie, BMI, a další.

Základní sledované parametry byly: procento tělesného tuku (body fat %, BF%), množství svalové hmoty (lean body mass, LBM) a tukuprostá tělesná hmota, celková tělesná voda, celková buněčná a mimo buněčná voda, buněčná hmota a mimobuněčná hmota.

U všech jedinců bylo vypočítáno 10leté riziko fatálních KV příhod podle původní verze SCORE (a podle recentní verze SCORE2).

Všechny měřené metody patří mezi standardizované studijní metody.

5. Postup řešení problému a výsledky disertace

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
--------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Byly zhodnoceny parametry tradičních KV rizikových faktorů, hodnoty systémů SCORE a porovnány s kontrolní skupinou (ZK).

*Práce prokázala významně vyšší riziko subklinické aterosklerózy, zejména aterosklerotického poškození karotid, a tím i KV riziko oproti ZK. Ve skupině IZM byla významně častěji přítomná AH, včetně její častější léčby, dyslipidemie, DM2 a terapie inzulínem oproti ZK.

*U pacientů s IZM se nepotvrdily nepříznivější hodnoty CIMT. Byly zjištěny významně horší hodnoty ABI, které ale souvisely spíše s přítomností tradičních rizikových faktorů, neboť statistická signifikance rozdílů vymizela po aplikaci propensity skóre. Jediným signifikantním rozdílem byla častější patologická hodnota PWV ve skupině IZM.

*Z hlediska jednotlivých podtypů nemoci se jako nejrizikovější jeví pacienti s IMNM, zejména pacienti se statiny indukovanou anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatií. Vzhledem k velikosti souborů budou muset tyto výsledky být potvrzeny dalšími studiemi.

*Byla nalezena asociace některých prozánětlivých cytokinů, respektive chemokinů s KV rizikem.

* Použité skórovací systémy k odhadu KV rizika podceňovali riziko, jak u pacientů s IZM, tak v kontrolní zdravé populaci), přičemž SCORE2 se v obou kohortách ukázal jako relativně nejpřesnější nástroj.

* Protektivní KV efekt MTX popisovaný ve studiích s revmatoidní artritidou se ve studii

neprokázal. Na druhou stranu byla pozorována asociaci dlouhodobé terapie GK s aterosklerotickým postižením karotid.

K výše popsaným výsledkům doktorandka dospěla správným postupem a kritickým zhodnocením výsledků.

Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:

Doktorandka provedla hodnocení rizika aterosklerózy a kardiovaskulárních nemocí u IZM, zhodnocení využitelnosti metod ke stanovení rizika, vymezení rizikové skupiny a naznačila praktický postup na management KV rizik u IZM.

Nebyla dosud publikována takováto souhrnná průřezová kohortová studie zabývající se aterosklerózou a kardiovaskulárním rizikem u idiopatických zánětlivých myopatií.

Při rešerši byly nalezeny pouze jednotlivé práce zabývající se juvenilní formou IZM, coronary heart disease, metaanalýzy observačních studií (Cardiovascular events in adult polymyositis and dermatomyositis).

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:

<input type="checkbox"/>	původní	<input checked="" type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejdou původní
--------------------------	---------	-------------------------------------	------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	----------------

Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):

Práce doktorandky přináší hned několik původních přínosných faktů:

*Studie prokázala významně vyšší riziko subklinické aterosklerózy u IZM.

*Z hlediska jednotlivých podtypů nemoci se jako nejrizikovější jeví pacienti s IMNM, zejména pacienti se statiny indukovanou anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatií.

*Byla nalezena asociace některých prozánětlivých cytokinů, respektive chemokinů s KV rizikem u IZM.

*Používané skórovací systémy (SCORE, SCORE2) k odhadu KV rizika podceňují riziko u pacientů s IZM. Jejich použití je tedy omezené.

*Protektivní KV efekt MTX popisovaný ve studiích s revmatoidní artritidou se ve studii nebyl prokázán.

*Byla potvrzena asociace dlouhodobé terapie GK s aterosklerotickým postižením karotid.

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů

<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Výsledky disertační práce lze bezprostředně uplatnit v managementu léčby IZM, zejména prevenci kardiovaskulárních onemocnění,

8. Splnění cílů disertační práce

<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-----------

Zdůvodnění a komentář:

Doktorandka ve své práci bezpochyby explicitně odpověděla na všechny stanovené cíle. Odpovědi jsou zřetelně vyjádřeny v textu.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány							
<input type="checkbox"/>	byly	<input checked="" type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
Zdůvodnění a komentář: Výsledky práce byly v dostatečné míře publikovány. Celkový soubor publikací naplňuje pravidla pro udělení titulu Ph.D. Některé výsledky práce jsou vhodné k dalšímu publikování.							

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář: Práce obsahuje všechny náležité části, které jsou zpracovány pečlivě a dostatečně. Jazyková úroveň je nadprůměrná odpovídající již rozsáhlé publikační aktivitě doktorandky. Malým nedostatkem práce je černobílé vyhotovení obrázků které svým obsahem vyžadují barevné zobrazení (geografická mapa rizik, histogram, tabulka rizika SCORE), méně kvalitní vyobrazení flowchart práce.									

11. Celkové hodnocení disertační práce									
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu studentka:		Prokázala	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproázala/a	<input type="checkbox"/>				
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:				splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>				
				nesplňuje	<input type="checkbox"/>				
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:				splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>				
				nesplňuje	<input type="checkbox"/>				
Celková úroveň disertační práce je:									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář: Předložená práce je originální, vypracovaná na aktuální téma. Hypotézy jsou správně postulovány. Cíle práce jsou naplnitelné, adekvátní možnostem doktorandky a pracoviště. Úroveň zpracování metodiky a analýza výsledků jsou adekvátní. Rozbor a kritické hodnocení výsledků v porovnání s literaturou prokázalo vědecký potenciál doktorandky. Nebyly shledány formální nedostatky práce.									

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce
<p>Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce.</p> <p><i>Předložená práce je originální, vypracovaná na aktuální téma. Při rešerši byly nalezeny práce týkající se pouze parciálního řešení problematiky. Nebyla dosud publikována takováto souhrnná průřezová kohortová studie na toto téma.</i></p> <p>Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací.</p> <p><i>Citace jsou uvedeny formálně správně podle zvyklostí, jsou adekvátní textu v místě citování.</i></p> <p>V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zdali je adekvátně zdroj citován.</p> <p><i>Zdroje jsou adekvátně citovány.</i></p> <p>Vyjádřete se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.</p> <p><i>Práce je původní, přináší hned několik původních přínosných faktů, viz. výše.</i></p>

14. Otázky k obhajobě

1. Otázka směřuje do oblasti proliferativní vaskulopatie, která bývá u pacientů s IZM patrná na očním pozadí, při kapilaroskopii nehtového valu, v oblasti kůže doprovázející kožní změny. Prosím o krátký přehled této manifestace se zhodnocením klinického významu této vaskulopatie v kontextu práce.

Aggarwal R, et al. Front Med. 2022 Nov 30;9:1065960; Yeo J, et al. Sci Rep. 2022 May 31;12(1):9051; Lemmer D, et al. Front Neurol. 2022 Oct 18;13:952699.

2. Pro klinickou praxi je důležitý management prevence kardiovaskulárních rizik. Prosím o praktický návrh managementu u nemocných s IZM včetně frekvence kontrol.

3. Jsou k dispozici údaje o moderních léčebných možnostech dyslipidémie, které by bylo možno použít u nemocných s IZM, včetně statiny indukované anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatie?

Datum: 14.11.2023

Jméno a podpis oponenta:

doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.



