

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Evy Chytilové „Smykové napětí a jeho role v rozvoji aterosklerózy v karotickém povodí“.

Vypracoval MUDr. Karel Horký, DrSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie 1.LF UK a VFN v Praze

Na multifaktoriální patogeneze aterosklerózy se podílejí vedle odchylek biochemických (hyperlipoproteinemie), metabolických (diabetes mellitus), humorálních (růstové faktory) také změny hemodynamické a to jak celkové (arteriální hypertenze), tak lokální jako je rychlost a charakter krevního proudu, vnitřní rozměr cévy, tloušťka cévní stěny (intima-media thickness – IMT) a tzv. smyková rychlost – které určují lokální hemodynamický profil ve sledované části cévního řečiště.

Autorka disertace svoji práci zaměřila na 2 hlavní, jasně definované vědecké cíle:

1. Porovnání smykové rychlosti a dalších lokálních hemodynamických ukazatelů jako jsou IMT, vnitřní průměr společné karotidy (ID) u skupiny diabetiků 2. typu s metabolickým syndromem s odpovídající skupinou zdravých jedinců.
2. Ověření hypotézy, zda léčba rosiglitazonem (Avandia) může zlepšit u léčených diabetiků nepříznivý lokální proaterogenní hemodynamický profil v oblasti společné karotidy.

Základní metodou vyšetřovacího postupu bylo USG, resp. pulzní dopplerovské vyšetření CCA u souboru nemocných s DM 2. typu s metabolickým syndromem, léčených metforminem, statiny a ACEI a jejich porovnání s výsledky u kontrolní skupiny 22 zdravých jedinců, odpovídajícího věku a konstituce, v druhé části vždy před a po 5 měsících léčby rosiglitazonem.

Dr. Chytilová ve své práci prokázala u DM 2. typu ve srovnání s kontrolním souborem nižší smykovou rychlost ve CCA z důvodu nižšího ID a nižší rychlosti proudění krve. Nižší smyková rychlost spojená s vyšší hodnotou IMT ve společné karotidě pak dotvářela „proaterogenní hemodynamický profil“ u diabetických nemocných.

Při pětiměsíční léčbě rosiglitazonem došlo u DM ke zlepšení, alespoň částečnému, hemodynamického profilu, a to zvýšením vrcholové, nikoliv však průměrné smykové rychlosti. Podle autorky by to mohlo nasvědčovat určitému vazoprotektivnímu účinku rosiglitazonu .

Autorka zvolila pro svou disertační práci jednu z možných forem – kombinace volně psaného textu a 4 samostatných xeroxových kopií již publikovaných separátních výtisků článků, na kterých se Dr. Chytilová podílí jako autorka nebo spoluautorka.

Psaná část, která má 64 stran, včetně 18 stran literatury, se dělí na obvyklé podkapitoly jako jsou úvod do problematiky, hypotézy a cíle práce, vymezení souboru nemocných, metodickou část, výsledky a jejich diskusi a nakonec jasné závěry. Psaný text je doplněn několika hezkými schémata a 5 tabulkami.

Předložená disertační práce Dr. Chytilové je psána přehledně, s jasně vytyčenými cíly a jasnými odpověďmi na hlavní otázky. Přináší ve vymezené části velmi široké a závažné problematiky – patofyziologii atherogeneze v karotickém řečišti u diabetiků - důležité originální aspekty řešení komplexního pohledu na vývoj atherogeneze v tomto exponovaném řečišti.

Z příložených 4 publikovaných prací první dvě vhodně rozvádějí a podrobněji doplňují studovanou problematiku, při čemž druhý článek „Lower wall shear stress rate of the common artery in treated type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome“ je přijata k publikaci v impaktovaném časopise *Physiol Res* (IF 1,505). Třetí práci, přijatou rovněž v impaktovaném časopisu *Physiol Res.*, je možné s určitou tolerancí řadit do širší problematiky řešené v disertační práci – tj. patogeneze atherogeneze. Užívá však jiných metod přístupu a věnuje se především alteracím koncentrace Insulin-like growth factor-1 u hyperlipidemie. Čtvrtá uváděná práce sleduje problematiku „steal“ syndromu u hemodialyzovaných nemocných a poněkud se vymyká z tématického zadání disertace.

Přes jednoznačné celkově kladné hodnocení práce mám k předložené disertaci několik připomínek a dotazů:

1. Domnívá se autorka, že při velké incidenci DM 2. typu v naší populaci je počet 26 diabetiků a 22 kontrolních osob zařazených do poměrně jednoduché studie dostatečný? Rozšíření souborů by pravděpodobně u řady výsledků ukázalo jasnější statistické významnosti a mohlo by přispět k jednoznačné odpovědi.
2. Podobně je tomu asi i s délkou podávání rosiglitazonu nemocným s DM po dobu 5 měsíců. Při jeho delším podávání lze předpokládat poněkud jednoznačnější výsledky po léčbě než je demonstrováno na tab. 5.

3. Jak byla zabezpečena reproducibilita měření Dopplerovské USG karotid před a po léčbě rosiglitazonem v rozmezí 5 měsíců. Bylo měření prováděno jednou nebo více osobami?
4. Vzhledem k počtu zařazených probandů není soubor dělen na muže a ženy. Existují pohlavní rozdíly ve sledovaném hemodynamickém profilu mezi muži a ženami?
5. Část výsledků v Tab. 5 v kapitole III.2.2., týkající se vlivu léčby rosiglitazonem (str. 35-36) není zavzata do hlavní impaktované publikace a měla by být proto podrobněji rozebrána ve vlastní disertaci. Navíc některé hodnoty v Tab. 5 neodpovídají komentáři v textu: Vzestup smykové rychlosti po rosiglitazonu se týkal jen vrcholové (peak) a nikoliv průměrné smykové rychlosti. Terapie tedy zlepšila tento ukazatel jen částečně. Nelze souhlasit s větou, že změna smykové rychlosti v ACC v tomto klinickém sledování „byla způsobena nejen zmenšením ID CCA“. Rozdíly hodnot ID před a po terapii nejsou signifikantní.
6. Na několika místech textu, týkajícího se především studie s rosiglitazonem se objevují nepřesnosti v interpretaci statistického hodnocení např. „po rosiglitazonu došlo k urychlení toku krve v CCA, které však nebylo signifikantní“ ..., „hodnoty TK s po léčbě rosiglitazonem se nesignifikantně snížily“ ... atd. Těmito formulacím je třeba se vyhnout.
7. Na str. 20. by definici metabolického syndromu, která je i v literatuře obecně dost vágní, by bylo vhodné doplnit ještě o abdominální obezitu (event. další ukazatele).
8. Drobností jsou určité nejednosti v uváděných citacích, pokud se týká pořadí roku vydání, očníků, (event. volumnu) a stránek.

Přes tyto připomínky lze uzavřít, že MUDr. Eva Chytilová v předložené disertační práci prokázala schopnost samostatné vědecké práce, formulace vědeckých hypotéz i vyvození možných řešení u složitých patogenetických stavů jako jsou polygenní, multifaktoriální a komplexní poruchy např. u aterosklerózy nemocných s diabetes mellitus 2. typu a jejich zpracování do přijatelné časopisecké formy. Protože splnila i další zákonné povinnosti, doporučuji umožnit MUDr. Chytilové obhajobu disertační práce „Smykové napětí a jeho role v rozvoji aterosklerózy v karotickém povodí“ před komisí pro fyziologii a patofyziologii člověka a po úspěšné obhajobě udělení vědeckého titulu PhD za jménem.

V Praze, dne 2.3.2009.


Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,