

Posudek doktorandské práce „*Familiární hyperlipoproteinemie a další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u mužů s erektilní dysfunkcí*“ předložené MUDr. Martinou Prusíkovou

Doktorandka předložila soupis publikací, je prvou autorkou jedné práce v časopisu s IF 1,05, spoluautorkou sedmi prací v impaktovaných časopisech, prvou autorkou tří prací v neimpaktovaných časopisech a spoluautorkou šesti článků v těchto časopisech. Tyto publikace jsou přiloženy v doktorandské práci, jejich kvalita je dobrá.

Vlastní doktorandská práce má 63 stran (54 stran textu + 10 stran literárních odkazů). Odborná úroveň, obvyklé členění, didaktická a literární kvalita, stejně, jako logický úsudek a závěry jsou na dobré úrovni.

Tématem práce je ověření hypotézy, že u nemocných s erektilní dysfunkcí na vaskulárním podkladě bude přítomno vyšší rizikové skóre ve srovnání s ostatní populací. Prověřovaná kohorta měla 35 mužů s vaskulární formou erektilní dysfunkce v širokém rozmezí věku 28 až 62 let. Jako kontrolní populace sloužil soubor probandů vyšetřených v rámci průřezové studie MONICA a Czech post-MONICA.

Výše popsaný soubor byl komplexně vyšetřen (klinické a antropometrické vyšetření, biochemické vyšetření renálních a jaterních funkcí, spektrum lipidů a apolipoproteinů, polymorfizmy apoE a Lp(a)), dále vyšetřena molekulárně-geneticky řada familiárních onemocnění v rámci dyslipidemií. Z vyšetřovacích metod bylo provedeno měření kotníkových tlaků se stanovením ABI, registrace EKG, vyšetření mikrocirkulace na předloktí laserovou dopplerometrií, byla měřena pulsová vlna a provedena sonografie karotid. Na základě získaných výsledků bylo stanoveno rizika na základě tabulek relativního rizika SCORE. Na základě vyšetření ABI a sonografie karotid (včetně měření IMT) byla dokládána přítomnost subklinické, tedy asymptomatické aterosklerózy.

Pravděpodobně nejvýznamnějším nálezem byl vysoký – 56% výskyt asymptomatické aterosklerózy stanovený buď na základě patologické hodnoty ABI nebo pozitivního nálezu karotického plátu či intimo-mediální tloušťky. Překvapivým nálezem bylo zjištění, že mikrovaskulární reaktivita ve vyšetřované kohortě postižena nebyla, informace o stavu reaktivity závislé na funkci endotelu ve větších tepnách bohužel nemáme. Stejně tak byla doložena jen relativně malá korelace mezi rizikovými faktory aterogeneze a tíží erektilní dysfunkce. Ve srovnání se soubory MONICA a post-MONICA bylo dokonce riziko – zejména výskyt dyslipidemie či kuřáckého návyku – nižší. Genetické vyšetření stanovilo výskyt aterogenních polymorfizmů apo E, nicméně vzorek byl malý a nebylo možno činit validní závěry. Jiné výsledky genetické vyšetření nepřineslo, předpoklad vyššího výskytu familiárně vázaných dyslipidemií u mužů s erektilní dysfunkcí cévního původu nebyl potvrzen.

Celkově hodnotím práci kladně, metodicky byla dobře připravena i provedena. Práce přinesla zajímavé nálezy, byť ji nutno hodnotit spíše jako studii „pilotní“, kterou bude nutno ještě rozvinout. Zatím jsou závěry zatíženy chybou malých čísel.

Práce má též některé nedostatky. Tím nejvýznamnějším je malý počet vyšetřených probandů, navíc vzorku velmi nehomogenního. Zejména je handicapem široké věkové rozmezí, které znehodnotilo stanovení rizika dle tabulek SCORE. Pravděpodobně by prospělo do budoucna zpřesnění výpočtu rizika

nikoli hrubším odečtem pásma v tabulce, ale přímo zadáním hodnot do rovnice rizika stanoveném pro českou populaci v rámci projektu SCORE. Rovněž užití kontrol ve studiích MONICA a post-MONICA nepřispěje k přesnému srovnání, zde by bylo lepší volit kontroly ke každému probandu adekvátní věkem. Právě věk je hlavní determinantou rizika v tabulkách SCORE.

Metodicky bych při stanovení stupně časných stadií tepenného postižení (zejména stupně endoteliální dysfunkce) volil přednostně vyšetření endoteliální funkce ve větších tepnách metodou FMD (flow-mediated dilatation) ultrazvukem nežli vyšetření mikrovaskulární reaktivity. Optimálně provedení vyšetření obou.

Další drobné připomínky mám k přehledu současných znalostí problematiky. Jsou směřovány faktory aterogeneze a faktory trombogeneze (část 1.1.2.3). Dále nutno odlišit faktory ovlivňující primární a sekundární hemostázu a faktory fibrinolýzy (část 1.2.1).

Na doktorandku mám dvě otázky:

- 1) Proč nebyla do hodnocení dyslipidemie (část 3.2.1) zařazena také hodnota LDL-cholesterolu? Proč hodnocen pouze celkový cholesterol, HDL-cholesterol a triglyceridy?
- 2) Jak bylo porovnáváno riziko mužů s vaskulární formou erektilní dysfunkce a kontrolní populace z obou průřezových studií MONICA a post-MONICA na základě tabulek SCORE? Bylo porovnáváno relativní riziko individuálně pro každého nemocného, bylo užito porovnání ve věkových pásmech či bylo porovnáno riziko odpovídající průměrnému věku?

Závěr: Hlavní předností práce je originalnost přístupu, studie je jednou z prvních, která takto danou problematiku řešila. Způsob řešení odpovídá současnému stavu poznání, metodický přístup je aktuální. Práce je výborným základem pro další rozvíjení výzkumu v dané problematice. K formálnímu zpracování nemám připomínky.

Na základě předložených publikací i doktorandské práce konstatuji, že nemocná prokázala předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a splnila podmínky pro udělení titulu „Ph.D.“ za jménem. Schválení práce doporučuji.

V Praze 12. 6. 2012

Prof. MUDr. Jan Bultas, Csc.

