



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Sabina Oreska
Název disertační práce:	Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u vybraných revmatických onemocnění
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D, Revmatologický ústav, 1 LF UK Praha, Na Slupi 450/4, 128 00 Praha
Oponent (jméno, adresa) :	Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. III. Interní klinika-nefrologická, revmatologická, endokrinologická, LF UP Olomouc, Zdravotníků 6, 779 00 Olomouc
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	
<p>Výzkum rizika akcelerované aterosklerózy u autoimunitních chorob je velmi aktuální. Kardiovaskulární postižení představuje jeden z hlavních faktorů zvýšené morbidity a mortality u těchto nemocí. Jedná se o komplexní problematiku interakce tradičních a specifických rizikových faktorů spolu s ambivalentním vlivem protizánětlivé či imunomodulační terapie.</p>		

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost		
X	Vynikající	
	Průměrná kvalita	
	Podprůměrná kvalita	
<p>Cílem dizertace bylo zhodnotit kardiovaskulární riziko (KV) u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM), a to zejména z pohledu hodnocení prevalence subklinické aterosklerózy (ATS) u této specifické skupiny nemocných v porovnání se zdravými kontrolami. Autorka vycházela z hypotézy, že riziko ATS stanovené pomocí skórovacích systémů SCORE, SCORE2 či mSCORE je zřejmě podhodnocené. Předpokládala, že riziko ATS je reálně vyšší a je ho možné hodnotit pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod jako je ultrazvukové vyšetření karotid se stanovením intimomediální tloušťky (CIMT) a přítomnosti plaků, index kotníkových tlaků (ABI) a rychlost šíření pulzní vlny (PWV). Jedná se o metodologicky složitou problematiku, u IZM nebyla tato oblast podrobněji výzkumně zpracovaná.</p>		

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
-------------------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	-------------

Dle hypotézy se na akceleraci ATS podílejí významnou měrou jak tradiční, tak netradiční rizikové faktory. Autorka si dala za cíl zhodnotit obě tyto složky. Zvolila metodiku, která zahrnuje získávání anamnestických a dat, analýzu farmakoterapie, dotazníkové metody reportované nemocnými, skórovací systémy rizika ATS i aktivity myozitidy, indexy poškození, dále laboratorní měření lipidového metabolismu, vyšetření autoprotilátek, či vybraných cytokinů. Zahrnula také neinvazivní metody hodnocení přítomnosti subklinické ATS pomocí ultrazvuku či měření pulzové vlny, analýzu tělesného složení pomocí dvoufotonové denzitometrie a bioelektrické impedanční analýzy. Volba těchto metod je zcela správná, je adekvátní k položeným otázkám a stanoveným cílům práce. Z výčtu metod vyplývá, že se jedná o komplikovanou a náročnou práci, která má za cíl sběr velkého množství parametrů. Jejich získání je náročné na koordinaci projektu. Vyhodnocení si pak vyžaduje analýzu množství dat pomocí adekvátních statistických metod.

5. Postup řešení problému a výsledky disertace

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

Zařazení nemocní byli rekrutováni mezi pacienty sledovanými v ambulancích nebo hospitalizovanými na lůžkových stanicích Revmatologického ústavu. Studie probíhala v letech 2018-2022. Celkem bylo zařazeno 179 pacientů splňujících vstupní kritéria, finálně bylo analyzováno 90 pacientů, kteří byly ochotni se studie účastnit a podstoupit všechny potřebná vyšetření nad rámec rutinní praxe. Do kontrolní skupiny bylo finálně zařazeno 180 jedinců, kteří byly rekrutováni mezi příbuznými a známými zaměstnanců metodou „sněhové koule“. Vlastní výsledky pak autorka prezentuje velmi podrobně v kapitole 4 na 30 stránkách práce. Jsou prezentovány v textu, tabelárně a graficky. Skupiny nemocných a zdravých kontrol rozděluje podle jednotlivých skórovacích systémů na nízko, středně a vysoko rizikové dle vypočteného rizika. To porovnává s nálezy na karotidách, což využívá k reklasifikaci KV rizika. Porovnává také KV riziko mezi muži a ženami, sleduje a porovnává komorbidity, terapii, PWV, ABI, laboratorní profily lipidogramů, profily autoprotilátek a expresi vybraných cytokinů.

Z práce jednoznačně vyplývá, že autorka dizertace se podílela zásadním způsobem na koncepci studie, koordinaci a sběru dat, seřazení nálezů, interpretace výsledků, formulaci závěrů a na publikaci získaných dat.

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

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

Shrnuji nejvýznamnější nálezy a závěr práce

- 1) Práce prokázala významně vyšší riziko subklinických forem ATS s postižením karotického řečiště ve skupině nemocných s IZM proti zdravým kontrolám
- 2) Byla zjištěna vyšší prevalence tradičních rizikových faktorů KV chorob ve srovnání se zdravými kontrolami ve srovnání se ZK
- 3) Bylo potvrzeno, že běžně doporučované skórovací systémy riziko ATS podhodnocují
- 4) Vyšetření subklinické aterosklerózy kombinací metod UZ karot, PWV a ABI může odhad rizika KV chorob zpřesnit
- 5) Nejrizikovější skupinou mezi IZM se jeví být nemocní s imunitní mediovanou nekrotizující myozitidou, jejíž prevalence narůstá v souvislosti s expozicí statinům.
- 6) Byla prokázána spojitost některých prozánětlivých cytokinů s KV rizikem
- 7) Nebyl prokázán protektivní efekt methotreaxátu pro rozvoj ATS (na rozdíl od revmatoidní artritidy)
- 8) Studie popsala asociaci délky podávání glukokortikoidů s aterosklerotickým postižením karotid

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

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

Příspěvek práce pro rozvoj oboru je evidentní. Autorka získala prioritní výsledky v oblasti, která nebyla dostatečně zkoumaná. Přidanou hodnotu práce pak vidím ve vytvoření metodiky, kterou se lze inspirovat i v případě výzkumu dalších chronických chorob spojených se zvýšeným KV rizikem.

8. Splnění cílů disertační práce

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

Dizertační práce splnila všechny stanovené cíle. Zhodnotila přínos zkoumaných metod detekce subklinické aterosklerózy, odpověděla na všechny stanovené otázky a hypotézy.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
byly	byly částečně	Nebyly	Nelze zjistit

Výsledky dizertační práce poskytly materiál pro 2 impaktované publikace. První z nich shrnula pilotní data, druhá pak kompletní výsledky studované problematiky. Autorka využila získané poznatky k sepsání 3 kapitol do monografií (z toho 2 zahraniční) a 6 publikací do českých odborných periodik. U všech těchto prací je první autorkou. MUDr. Oreská publikuje pravidelně, o čemž svědčí seznam jejich publikací, které se přímo k tématu dizertace nevztahují. Přesvědčivě to potvrzuje šíří jejich odborných zájmů.

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

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

Práce je napsaná hezkým jazykem, drobné chyby se vyskytují ojediněle a nemají vliv na srozumitelnost textu. Tabulky a schémata jsou správně popsána a číslována. Srozumitelnosti textu také napomáhá pečlivě vypracovaný seznam použitých zkratk. Dobře zpracovaný obsah usnadňuje orientaci v dizertační práci. Citace jsou uvedeny dle zvyklých konvencí.

11. Celkové hodnocení disertační práce

Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neprokázal/a	<input type="checkbox"/>
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje	<input type="checkbox"/>
Dizertační 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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vynikající	nadprůměrná	průměrná	podprůměrná	slabá

Jedná se o aktuální problematiku. Práce doktorandky je kvalitní, obsahuje informativní teoretický úvod, jasně stanovené hypotézy a podrobně popsanou metodiku sběru dat a použité metody. Aplikované statistické hodnocení je adekvátní distribucí získaných dat. Výsledky jsou prezentovány přehledně tabelární i grafickou formou. Diskuze je kritická, hodnotí získaná data v kontextu současného poznání problematiky a konstatuje i limitace práce. Za hlavní přínosy dizertační práce považuji vytvoření vlastního modelu hodnocení subklinické ATS a KV rizika u zvolené autoimunitní choroby, a komplexně pojatý výzkum dané problematiky zahrnující sběr a analýzu klinických dat, výsledků skórovacích systémů, paraklinických metod hodnocení

subklinické ATS, laboratorních biomarkerů, měření tělesného složení, atd. Popsané metodiky lze využít pro výzkum KV i u jiných chronických chorob. Podíl autorky disertace na jednotlivých publikacích je zřejmý. Práce je psána čtivě, je přehledná, literatura je citována správně a úplně. Zásadní kritické připomínky nemám.

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce

Jedná se o originální práci, přináší zcela původní nálezy. V teoretickém úvodu a v diskuzi jsou všechny fakta získaná studiem dostupné literatury správně ocitovaná a zdrojovaná.

13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

14. Otázky k obhajobě

- 1) Kterou použitou metodu měření tělesného složení (DXA vs bioimpedance) považuje autorka za vhodnější u IZM? Eventuálně doplňují se tyto dvě metody navzájem?
- 2) Jak postupovat při léčbě dyslipidemie u IZM z pohledu nasazení statinů? Můžeme v tomto případě odlišit statiny indukovanou myopatii od vzplanutí základní choroby a jak bychom měli reagovat na případnou elevaci CK a myoglobinu?

Datum: 78. 11. 2023

Jméno a podpis oponenta:


Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

.....