

Oponentský posudek dizertační práce dr. Šejdy nazvané Endoteliální funkce a dysfunkce, možnosti detekce a vztah k vybraným rizikovým faktorům aterosklerózy

Dizertační práce dr. Šejdy sestává z obecné části, čtyř publikovaných prací, z nichž tři jsou výsledkové plné články publikované v časopisech s impakt faktorem, a ze závěrečné diskuse vlastních výsledků.

V úvodní části autor rozebírá funkce endotelu, kde ukazuje srozumitelnou formou, že tyto funkce jsou mnohočetné a endotel reguluje kromě průsvitu cévy také permeabilitu cévní stěny a má blízký vztah ke koagulaci krve. Další kapitola se věnuje vyšetřovacím metodám endoteliální funkce. Autor provádí měření dilatace pažní tepny zprostředkované průtokem („flow-mediated dilation", FMD) a zvláště tato metoda je podrobně rozebrána včetně jejích úskalí a praktických omezení. Následující kapitola je věnována vztahům aterosklerózy k endoteliální dysfunkci. Zde autor poukazuje na málo zdůrazňovaný fakt, že endoteliální dysfunkce není jen předstupněm aterosklerózy, ale podílí se významně na deterioraci cévního řečiště i u nemocných s již rozvinutou aterosklerózou. Endoteliální dysfunkce může zvýšit vulnerabilitu již existujícího aterosklerotického plátu prostřednictvím matrixmetaloproteináz; endotel se podílí na progresi aterosklerózy také tím, nakolik exprimuje receptory pro LDL. Poslední část obecného úvodu se věnuje možnostem léčebného ovlivnění endoteliální dysfunkce. Z uvedených literárních dat vyplývá, že ji lze ovlivnit především kontrolou rizikových faktorů aterosklerózy, hlavně antihyperlipidemickou léčbou statiny, podáváním ACE inhibitorů, sartanů a blokátorů vápníku u hypertenze, dobrou kompenzací cukrovky a odstraněním aktivního i pasivního kouření.

Speciální část tvoří již publikované články. První z nich, přehledový článek o endoteliální dysfunkci, vyšel v časopisu Vnitřní lékařství v roce 2000 a je podkladem, mnohdy doslovným, úvodní obecné části práce. Druhý článek (Clin Physiol Funct Imaging 2005) se věnuje reprodukovatelnosti metody FMD při vyšetření dvěma lékaři a při dvou návštěvách. Uvádí špatnou shodu měření, pokud se porovnávají hodnoty naměřené dvěma různými vyšetřujícími, zatímco shoda při vyšetření jedním lékařem při dvou příležitostech je dobrá. Třetí článek (Physiol Res 2002) popisuje výsledky intervenční studie, kdy autoři podávali zdravým dobrovolníkům postupně nízkotukovou a vysokotukovou dietu, vždy po dobu čtyř týdnů, a to v náhodném pořadí. Na konci intervalu podali všem probandům jídlo s vysokým obsahem tuku a měřili FMD nalačno a 3 a 6 hodin po jídle. Autoři nezjistili rozdíly v míře dilatace pažní tepny mezi oběma skupinami.

V posledním článku uveřejněném r. 2006 v časopisu International Angiology se autoři věnují endoteliální dysfunkci, měřené hladinami cirkulujících adhezivních molekul (cICAM-1), u nemocných s dyslipidemií. Během tříměsíční intervence fluvastatinem nedošlo ke změně jejich hladin.

K dizertační práci mám následující dotazy a připomínky.

K obecné části: autor uvádí mezi možnostmi léčby při endoteliální dysfunkci, že je mj. možné i podání antioxidantů a nitrátů. Na jiném místě uvádí, že „ve studiích byly *antioxidanty* s relativním úspěchem kombinovány s hypolipidemickou terapií". Jaký názor má autor na použití antioxidantů při endoteliální dysfunkci a obecně v kardiovaskulární léčbě? Jaké místo v léčbě přisuzuje nitrátům? Jaký je názor autora na vztah C-reaktivního proteinu, chronického zánětu a endoteliální funkce?

Metoda FMD: jak nahlíží kandidát na perspektivu této metody - s ohledem na reprodukovatelnost měření, s ohledem na malé rozměry měřené cévy a změny jejího průsvitu a s ohledem na řečiště, kde se provádí měření? Autor uvádí, že je nutno se dále věnovat

standardizaci metodologie. Přitom pravidla pro měření již existují (např. Guidelines ACC 2002). Lze dále zlepšit metodiku?

K práci o FMD při nízko- a vysokotukové dietě: jak se dívá autor s odstupem na výsledky této práce? Zvolil by stejnou interpretaci dat? Byl při analýze zohledněn efekt pořadí diet? Tato práce byla provedena u zdravých dobrovolníků. Jaké výsledky by autor očekával u nemocných s manifestní aterosklerózou?

K práci o adhezivních molekulách: jaký je názor autora na tento parametr a jak nahlíží obecně na laboratorní parametry coby ukazatele endoteliální dysfunkce?

Obecně: většina výsledků publikovaných kandidátem je negativní, tj. autoři nevyvrátili nulovou hypotézu, kterou si pro konkrétní práci stanovili. To nesnižuje hodnotu provedených prací, naopak ukazuje to, že autoři pracují přesně podle pravidel vědecké práce. Nicméně negativní výsledky by měly dát inspiraci k dalším studiím, v nichž se podaří získat pozitivní výsledky. Jakým způsobem inspirují autora jeho výsledky a jakým směrem se bude dále ubírat ve vědecké práci?

Souhrnně lze říci, že zvolená problematika je aktuální. Endoteliální dysfunkce je důležitá, protože k ní dochází již předtím, než se manifestuje ateroskleróza. Její znalost tedy může přispět k časně prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Práce je po formální stránce napsána pečlivě, bez gramatických a interpunkčních chyb a bez překlepů. Publikační aktivita kandidáta je velmi dobrá: je prvním autorem tří výsledkových článků v časopisech s IF do 1,0 a prvním autorem dvou přehledných článků v českých periodících. Bohatý seznam literatury, obsahující i články z poslední doby, ukazuje na hluboký zájem o problematiku. V tomto seznamu jsou uvedeny také práce řady dalších českých pracovišť, která se věnují problematice endoteliální dysfunkce (II. a III. interní klinika 1. LF v Praze, Interní klinika LF v Olomouci, Dětská klinika LF v Plzni).

Celkově jde o kvalitní dizertační práci a kandidát splňuje podmínky k její obhajobě. Pokud náležitě zodpoví vznesené dotazy, doporučuji mu udělit titul PhD.

V Plzni dne 5. listopadu 2008

Prof. MUDr. Jan Filipovský, QSp'