

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Milana Hromádky.

Rizikové faktory aterosklerózy a jejich možné farmakologické ovlivnění u pacientů s ischemickou chorobou tepen dolních končetin.

Stručné shrnutí náplně disertační práce:

Práce se zabývá velice aktuální (a často opomíjenou) tematikou prevence ischemické choroby dolních končetin. Zabývá se tradičními i nově diskutovanými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční. Práce je zaměřena velice prakticky. Je hodnocen především vliv léčby rizikových faktorů na klinické a biochemické parametry u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin.

Jednoznačně pozitivní je intervenční zaměření práce, je sledován účinek léčby na předem stanovené parametry. Tento přístup je vhodný právě k určení kauzality jednotlivých rizikových faktorů a jejich ovlivnění z hlediska ischemické choroby dolních končetin.

Za další pozitivum považuji sledování nově diskutovaných a perspektivních rizikových faktorů aterosklerózy, především asymetrického dimethylargininu. Také chci zdůraznit dobře, přehledně a výstižně napsaný závěr se zaměřením na praktický dopad výsledků předkládané práce.

Hlavní připomínky:

Za hlavní negativum považuji poměrně malý počet pacientů v jednotlivých hodnocených podskupinách a společné hodnocení mužů a žen. Malé skupiny pacientů zvyšují riziko především falešně negativních nálezů, zvláště, není-li zohledněna úloha pohlaví – u žen mohou hrát jednotlivé rizikové faktory odlišnou roli než u mužů. Falešně pozitivní nálezy jsou pak možné v případě malých skupin pacientů hodnocených dle různých genotypů (zde MTHFR).

Není uvedena přesná metodika měření kotníkových tlaků/kotníkového indexu – vzhledem k jejich longitudinálnímu hodnocení by měla být podrobněji rozepsána a zmíněna variabilita tohoto vyšetření.

Není dostatečná diskuse k homocyste(i)nu – v závěrech je zcela správně určena jeho nepravděpodobná kauzální role („marker“ ale asi ne „maker“), ale v úvodu je homocyste(i)n uváděn jako téměř nepochybný kauzální rizikový faktor aterosklerotického postižení. Tyto

možné kontroverze jsou dosti lapidárně zmíněny i ve výsledkové části (str. 44) pouhou citací studie Norvit, bez rozsáhlejší diskuse, kterou si toto téma bezesporu zaslouží.

ADMA je diskutován jako nezávislý rizikový faktor, neočekával bych tedy významnou korelaci s ostatními rizikovými faktory u převážně nediabetické populace (Tabulka 16). Spíše by byla zajímavá korelace s parametry centrální obezity – dle mých vědomostí je ADMA spíše spojen s insulinovou resistencí případně s diabetes mellitus 2. typu.

Není mi jasná logika ani důvod dělení pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin na ty s přítomnou a nepřítomnou poruchou spektra krevních lipidů. Navíc druhá skupina měla hodnoty jistě vyšší než doporučené.

Formální připomínky:

1. Není uvedena citace Emile et. al. 2003 (str.25)- měla být zmíněna citace Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2003;108(12):1481-6.?
2. Psát buď ateroskleróza, či aterosklerosa.
3. Tabulka č. 3 a 4 by měly být v obvyklejším a přehlednějším formátu.
4. V Tabulce 4 v řádce LDL cholesterol – Statin je median 3,19 a rozptyl 2,62-2,93 mmol/L, což není možné.
5. Studie Monica sleduje osoby ve věku 25-64 let (str. 45).

Poznámka:

Po upřesnění přínosu dr. Hromádky při přípravě připojených publikací (probráno se školitelem) je považuji za dostačující.

Shrnutí:

I přes výše uvedené připomínky a komentáře považuji práci za zajímavou a jasně prokazující tvůrčí invenci autora v klinickém výzkumu. MUDr. Milan Hromádka touto prací prokázal schopnosti k samostatné vědecké práci a předloženou práci proto doporučuji k obhajobě. Práci také považuji za dostatečnou k udělení titulu PhD.