



I. interní klinika UK-LF a FN v Plzni

alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

přednosta: Prof. MUDr. Martin MATĚJOVIČ, Ph.D.
tel: 377 103 500 e-mail: matejovic@fnplzen.cz

sekretariát přednosta - e-mail: novakova@fnplzen.cz
tel.: 377 103 501 fax: 377 103 506

Oponentský posudek disertační práce

Uchazeč: MUDr. Pavel Vyroubal

Oponent: prof. MUDr. Martin Matějovič, PhD

Název habilitační práce: Role cholesterolu, prekurzorů jeho biosyntézy a oxidačních produktů u klinicky závažných stavů

Aktuálnost námětu habilitační práce

Kolega MUDr. Pavel Vyroubal předložil k oponentuře disertační práci, kde předmětem výzkumu jsou dynamické, komplexní vztahy mezi změnami metabolismu cholesterolu a průběhem akutních stavů. Autor se zaměřil především na bližší objasnění mechanismů, které se uplatňují v rozvoji hypocholesterolemie a na vliv těchto změn na vybrané fyziologické funkce (funkce nadledvin, obranyschopnost). Již několik prací v posledním desetiletí dokumentovalo vztah nízkých hladin cholesterolu k nepříznivému výsledku kriticky nemocných. Chybí však studie, které by přinesly hlubší poznatky o metabolismu cholesterolu v průběhu akutních stavů a jeho vlivu na významné fyziologické funkce. Z uvedeného plyne, že jde o nový a perspektivní směr výzkumu. V tomto kontextu je předložená disertační práce vysoce aktuální. Cíle práce hodnotím jako vhodně zvolené, dobře formulované a dosažitelné.

Přístup k řešení, metody zpracování

Disertační práce je koncipována jako detailní prezentace prospektivní monocentrické klinické studie. Práci tvoří 9 kapitol v rozsahu 112 stran. Vlastnímu popisu studie předchází velmi koncizní, obsáhlý, ale didakticky vyspělý popis současného stavu poznání v dané problematice. Práce je doplněna rozsáhlým a aktuálním seznamem světového písemnictví. Ze spisu je zřetelná znamenitá teoretická připravenost autora. Celkový soubor 53 pacientů dává předpoklady k solidní interpretaci získaných dat, hůře však umožňuje případné další podskupinové analýzy. Předností je naopak zvolená cílová populace pacientů s časově definovaným akutním inzuletem. Vybrané sledované ukazatele jsou adekvátně voleny, spektrum parametrů metabolismu cholesterolu je v oblasti intenzivní medicíny výjimečné. Poznámku mám ke statistickému zpracování. Přes velikost souboru by bylo vhodné,

vzhledem k rozptylu některých dat, doložit výsledky testování distribuce dat a tím oprávněnost k použití parametrického testu. Dále autor uvádí použití Mann-Whitney testu (mj. neparametrický test). Ve výsledcích jsem však jeho uplatnění nenašel (např. porovnání výsledků dvou skupin pacientů v jednom časovém bodě). Vlastní výsledky jsou předloženy v přehledné grafické formě. Čtenáři neznalého detailně výsledků by interpretaci dat usnadnilo přímé srovnání jednotlivých skupin v jednom grafu a rovněž z grafu patrné informace o statistické významnosti či stručné shrnutí výsledků před vlastní diskuzí. Diskuze k výsledkům studie je velmi komplexní, autor se adekvátně věnuje rozboru výsledků a limitacím studie. Některé v diskuzi komentované korelace (např. vztah IL-6 k hladinám celkového cholesterolu) ve vlastních výsledcích chybí.

Výsledky dizertační práce, jejich kvalita a uplatnitelnost

Výsledky doplňují a rozšiřují současný stav poznatků ve zvoleném tématu a přináší nové, hypotézu generující směry. Nové informace přináší práce zejména díky popisu dynamických změn ukazatelů endogenní syntézy cholesterolu a jejich vztahu k tíži onemocnění. Informativní obsah má i pozorování o uniformní stereotypické odpovědi lipidového spektra na odlišné inzulty různé intenzity, která není modifikována užíváním statinů. Jsou formulovány nové hypotézy o možném vztahu stresového metabolismu kortikoidů a baktericidní funkci granulocytů k metabolismu lipidů.

Připomínku mám k některým relativně odvážným závěrům, které nejsou podpořeny výsledky studie. Autor pojmenoval řadu korelací mezi vybranými parametry. Tyto korelace nejsou synonymem kauzálního vztahu, ale pouhé asociace. Nelze tudíž bez výhrad přijmout konstatování o kauzální souvislosti mezi hladinou IL-6 a plazmatickými hladinami TC, LDH a HDL. Podobné asociace jistě můžeme očekávat i u širšího spektra prozánětlivých a možná i protizánětlivých mediátorů. Podobně nedoložená kauzální souvislost se týká vztahu endogenní syntézy cholesterolu k syntéze hormonů nadledvin či funkci granulocytů. Připouštím však, že nalezené vztahy opravňují k formulování nových hypotéz, které je nutné dále ověřit.

Z dizertačního spisu zatím není zřejmé, jak budou výsledky finálně uplatněny a zda již nejsou předmětem oponentury některým z respektovaných impaktovaných publikací. Bylo by škoda, s ohledem na aktuálnost dat a jejich - i přes drobné limitace - přínos, kdyby práce nebyla nabídnuta k publikaci v časopise s faktorem impaktu, za což by se oponent ještě do budoucna přimlouval.

Dotazy na kandidáta

1. Existují podstatné rozdíly mezi endokrinně-metabolickou odpovědí v akutní a chronické fázi akutního onemocnění. Úvodní odpověď na stres je vnímána obvykle jako adaptivní, tudíž nevhodná pro léčebnou intervenci. Naopak závažným problémem dnešní intenzivní medicíny jsou tzv. protražované kritický stavy, na které organizmus nebyl evolučně připraven. Tato chronická fáze onemocnění, klinicky charakterizovaná rozvojem multiorgánové dysfunkce, perzistujícím katabolickým stavem (tzv. wasting

syndromu“) a náchylností k nozokomiálním infekcím, je ve srovnání s akutní fází charakterizována odlišným endokrinním profilem s potenciálně významnými dopady na energetický metabolismus a imunitní funkce. Je pravděpodobné, nikoliv však jednoznačně doložené, že tato odpověď je pro organismus nežádoucí, maladaptivní. Ačkoliv design studie autora neumožňuje rozlišit, zda pozorované změny jsou v kauzálním vztahu k průběhu onemocnění či jen jakýsi epifenomén, dovolují si položit následující otázku: Domnívá se autor, že testování eventuální intervence ve smyslu korekce hypocholesterolemie by mělo zohlednit fázi kritického stonání? Kteří pacienti by měli být kandidáty pro případnou intervenční studii?

2. Autor připisuje vznik infekčních komplikací ve skupině polytraumat nízkým hladinám HDL. Stejně nízké hladiny však měli i pacienti po kardiochirurgických oparecích, kde nejsou reportovány žádné komplikace. Lišili se komplikovaní pacienti i v dalších parametrech, které jsou dávány do souvislosti s nízkým HDL (baktericidní schopnost leukocytů, funkce nadledvin, hladiny cytokinů)? Lišili se v tíži polytraumatu, množství podaných krevních derivátů, délce umělé plicní ventilace či dalších faktorů, které zvyšují rizika infekce?
3. Je znám charakter změn lipidového metabolismu u septických pacientů a u pacientů s dlouhodobým pobytem na JIP. Lze předpokládat, že na rozdíl od nekomplikované skupiny akutních stavů v této studii bude docházet v pozdějších fázích kritického onemocnění k dalším významným změnám. Neplánuje autor další studie v tomto směru?
4. Autor z poklesu lathosterolu vyvozuje, že jednou z příčin snížené hladiny cholesterolu je jeho snížená syntéza. Do jaké míry může být výsledná hladina lathosterolu determinována nejen jeho syntézou, ale zvýšeným odbouráváním/metabolizmem?
5. Jak ovlivňuje metabolismus cholesterolu tzv. euthyroid sick syndrom, často přítomný v časných fázích závažného inzultu. Je známo, že hormony štítné žlázy významně ovlivňují metabolismus cholesterolu.

Závěrečné zhodnocení disertační práce a doporučení

Celkově je předložená disertační práce zpracována přehledně, srozumitelně, získané výsledky, byť v některých ohledech odvážně interpretované, jsou zasazeny do kontextu současných poznatků. Disertační práce potvrzuje tvůrčí schopnosti autora v oblasti vědecké práce, jeho schopnost přípravy a realizace výzkumných projektů, kritické práce s literárními zdroji. Práce splnila požadavky kladené na disertační práci v daném oboru a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Plzni 4.8. 2011


Prof. MUDr. Martin Matějovič, PhD

Přednosta I. interní kliniky LF UK a FN v Plzni