

## Posudek dizertační práce:

Autor práce MUDr Vladimír Hrabovský se ve své práci zabývá metabolismem lipidů a jeho změnami u pacientů v akutním stavu. Cílem práce bylo zjistit změny v metabolismu lipidů u pacientů v kritickém stavu, dále u pacientů s Crohnovou chorobou a krvácením do horní části trávicího traktu a posoudit změny v získávání cholesterolu u kriticky nemocných.

**Abstrakt práce i autoreferát** je sepsán srozumitelně a jasně.

V **úvodu** autor velmi podrobně a erudovaně rozebírá metabolismus tuků a metabolismus cholesterolu zvláště podrobně, doplněné názornými obrázky a tabulkami, dále je rozebrán metabolismus triglyceridů a metabolismus lipidů u pacientů v kritickém stavu. Na str.9 bych uvedl drobnou připomínku – **Cholesterol získává lidský organismus jednak absorpcí z potravy, jednak jeho syntézou de novo**. Pro přesnost je nutné uvést i enterohepatální cyklus žlučových kyselin, spíše překlepem je **adipocit** místo adipocyt (str.9), lépe emulgovat tuk než **emulzifikovat** (str.14), jinak je úvod do problematiky zpracován hezky s velkým přehledem literatury a pochopením studované tematiky. Jazykové nepřesnosti se táhnou celou prací – **familierní** hypocholesterolemie (místo familiární), **eventuelní** místo eventuální, věty jsou opakovaně zahajovány slovem **Nicméně**, v práci se vyskytují anglikanismy (str.25 – **endotel protektivní účinky**), str.26 – **byly zádním** (správně zásadním) **způsobem zpochybněny**.

**Cíle práce** jsou formulovány jasně – **Zjistit změny v metabolismu lipidů u interních pacientů s akutním onemocněním**, cíleně pak **na skupině pacientů s akutní exacerbací Crohnovy choroby a s akutním krvácením do horní části trávicího traktu**, posoudit **změny v získávání cholesterolu u těchto skupin pacientů**.

**Soubor pacientů:** Autor zvolil pro sledování prvního cíle (**metabolismus lipidů u kriticky nemocných**) 60 pacientů (28 mužů a 32 žen) přijatých na metabolickou JIP, všichni byli živeni enterální výživou. Pro sledování druhého cíle (**sledování metabolismu lipidů u pacientů s akutní exacerbací Crohnovy choroby**) vybral 24 pacientů (12 mužů a 12 žen), pro třetí cíl (**metabolismus lipidů u pacientů s krvácením do horní části trávicího traktu**) vybral 24 pacientů (13 mužů a 11 žen). Hodnoty metabolismu lipidů jsou sledovány v časových intervalech po přijetí a srovnány s **kontrolním souborem pacientů**. Ani v autoreferátu ani v práci samotné však není tento kontrolní soubor nijak definován, kromě konstatování, že se jedná o soubor 100 dárců krve – tedy velmi pravděpodobně lidí zcela zdravých, mladých ve srovnání se soubory pacientů zařazených do studie. Soubor pacientů přijatých na interní oddělení – jednotku intenzivní péče - V souboru pacientů s krvácením do horní části GIT autor rozděluje na pacienty s cirhózou a bez známé cirhózy jater. V definici používá hodnocení dle Childa a Pughové – Child-Pugh skóre, v autoreferátu i v práci samotné nesprávně uvedeno **Child-Pough**, opakuje se i v diskuzi. Kromě toho je otazné, jak by si autoři vysvětlili krvácení z jícnových varixů u pacientů bez portální hypertenze, která je způsobena nejčastěji jaterním onemocněním a pokud byli ze souboru primárně vyřazeni

pacienti s jaterním onemocněním, jedná se o ne zcela pochopitelnou skutečnost. Pokud se týká Child-Pughové skóre, při hladině albuminu pod 30, již stačí 2 body, aby se pacienti posunuli do skupiny Child-Pugh B

**Metodika práce** vychází ze zkušenosti školícího pracoviště, stanovení cholesterolu a jeho prekursorů a necholesterolových sterolů jsou na školícím pracovišti dobře propracovány. V metodice jsou však některé nejasnosti, u kontrolních vzorků je zpracování celkový cholesterol a necholesterolové steroly, nikoliv frakce cholesterolu a triglyceridy. U pacientů zase nejsou necholesterolové steroly stanoveny první den, ale až od 3.dne. Nesprávně je interpretována zkratka EDTA (*ethylendiaminotetracetát* místo správného tetraacetát) Statistická analýza je provedena odpovídajícím způsobem, podle charakteristiky souboru jsou vybrány vhodné parametrické i neparametrické testy.

Ve **výsledkové části** jsou přehledně v tabulkách i grafech uvedeny hladiny cholesterolu, včetně LDL a HDL frakcí, hladiny triglyceridů, dále hladiny sitosterolu, skvalenu, latosterolu a kampesterolu u pacientů na jednotce intenzivní péče interního oddělení, pacientů s Crohnovou chorobou a krvácením do GIT po přijetí a dále v intervalech od přijetí.

U pacientů přijímaných na jednotku intenzivní péče se jednalo o velmi nesourodý soubor (akutní pankreatitida, idiopatické střevní záněty, infarkt myokardu, embolie do plicnice, septický stav, kardiopulmonální selhání, selhání jater, akutní renální selhání), u všech pacientů došlo k poklesu cholesterolu, a to jak celkového, tak jeho frakcí. Hladina cholesterolu byla nejnižší 3.den po přijetí, hladina triglyceridů ihned po přijetí.

Podobně u pacientů s Crohnovou chorobou byla hladina cholesterolu i jeho frakcí nejnižší 3.den po přijetí, hladina triglyceridů ihned po přijetí, hladina sitosterolu a kampesterolu byly též nejnižší na počátku sledování, žádné ukazatele však nekorelovaly s markery vyšetřovanými u pacientů s Crohnovou chorobou, tedy nutričními ukazateli, CRP a CDAI.

U pacientů s krvácením do trávicího traktu byla nejnižší hladina cholesterolu a jeho frakcí při přijetí, podobně i všech necholesterolových sterolů. Ani zde však nebyla nalezena korelace s nutričními markery, spotřebou transfuzních jednotek, hodnotami hemoglobinu či hematokritu.

V **diskuzi** se autor snaží porovnat své výsledky s literaturou a vyvodit možné klinické důsledky ze svých měření. Výsledky jsou v souladu s literaturou, na druhé straně však prozatím nepřináší jednoznačné klinické konsekvence ve smyslu možnosti využití hodnot lipidového metabolismu jako biomarkerů či možnosti úpravy léčby.

I zde jsou určité jazykové a formální nepřesnosti – například zažívací trakt (místo správného pojmu trávicí trakt), nespecifické střevní záněty (místo správného idiopatické střevní záněty). V diskuzi je dále probírána otázka působení LC-PUFA na zlepšení průběhu

Crohnovy choroby, ale výsledky v podstatě neumožňují posouzení jejich vlivu na léčbu Crohnovy choroby u sledovaného vzorku pacientů.

**Závěr práce** je jasně formulovaný, odpovídá řádně na otázky stanovené v cíli práce,

**Použitá literatura** je rozsáhlá (celkem 195 citací, v autoreferátu 38 nejdůležitějších citací), aktuální a správně citovaná dle doporučení.

**Téma práce** je velmi aktuální, zajímavé, prozatím však nenabízí klinické konsekvence.

**Formální zpracování práce je dobré, členění na jednotlivé úseky správné, v úvodu i diskuzi autorka prokazuje dostatečnou znalost literatury.**

K **hlavním přednostem** práce bych uvedl následující: jasně zadané téma, dobré zpracování literárního přehledu a znalost zkoumané problematiky, přiložení prací v recenzovaných časopisech, dobrá formulace cílů, nastavení metodiky a odpověď na stanovené cíle ve vědecké práci..

K **nedostatkům** práce bych uvedl drobné problémy ve stylistice (v dnešním českém písemnictví však docela běžné) - používání anglikanismů (**rezultují** místo vyústí, **cholesterol ester transport proteinu** místo transportního proteinu cholesterol esteru nebo alespoň cholesterol ester transportního proteinu), dále nesrovnalost v konzervativním vs. progresivním pravopise – óza vs. -osa, -izmus vs. -ismus, nebo dokonce **synthása** místo syntéza. Celkově je však práce psaná hezkým moderním jazykem a je čtivá.

#### **Celkové hodnocení dizertační práce :**

Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce, a to jak práce s literaturou, schopnost stanovení cílů, výběru správné metodiky, provedení práce, statistického vyhodnocení i komentář vlastních výsledků ve srovnání s literárními prameny. Práce byly publikovány v recenzovaných časopisech. Pokud se týká nedostatků, nejsou zcela podstatné a nezhodnocují celkové vyznění kvalitní dizertační práce.

**Dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci.**

**Doporučuji komisi, aby MUDr Vladimíru Hrabovskému udělila titul PhD**

#### **Otázky:**

1. Jak byl definován kontrolní soubor, se kterým byly srovnávány výsledky pacientů v akutním stavu jinak, než že se jedná o 100 zdravých dárců krve?
2. Jak by autor vysvětlil to, že nebyli ze souboru vyřazeni pacienti s krvácením z jícnových varixů jako pacienti s velmi pravděpodobným jaterním onemocněním.

3. Jaký je důvod nestanovení frakcí cholesterolu a triglyceridů u kontrolního souboru, nestanovení necholesterolových sterolů a skvalenu 1.den po přijetí u souboru pacientů?

4. Jaký by byl u sledovaných pacientů metabolismus vitamínu D v akutní fázi?

V Praze dne 8.5.2014

doc. MUDr. Pavel Kohout, PhD.