

## Posudek na disertační práci MUDr. J. Ježkové – Nové postupy v diagnostice a léčbě vybraných endokrinopatií

Disertační práce MUDr. Jany Ježkové se skládá celkem ze 121 stran textu, vlastní publikované články nejsou součástí práce.

Práce se zabývá zajímavým a aktuálním tématem s jasnými klinickými výstupy.

Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Výborné je i zpracování formální včetně minimálního množství překlepů. Práce je logicky členěna do dvou částí z nichž jedna se zabývá hormonálními, biochemickými a funkčními změnami u pacientů s Cushingovým syndromem ve vztahu k ateroskleróze, druhá pak využitím ozáření gama nožem při léčbě pacientů s hypofyzárními adenomy. Podobně je členěn i autoreferát.

K uspořádání práce mám následující připomínky.

1. Bylo by vhodné, kdyby stěžejní publikace tedy článek v *Clinical Endocrinology* byl součástí práce, byť třeba je v odeslané nebo přijaté verzi..
2. Ve vlastní disertační práci jsem nikde nenašel seznam vlastních publikací autorky, ten je přehledně uveden pouze v autoreferátu.
3. V autoreferátu naopak nejsou nikde uvedeny vlastní výsledky ve formě tabulek či grafů, což by jistě ulehčilo čtení autoreferátu.

Celkově jde však o připomínky spíše drobné, které nijak nesnižují celkově pečlivé provedení práce.

Část: Faktory a mechanismy ovlivňující vznik cévních změn u pacientů s Cushingovým syndromem.

1. Úvod je zpracován velmi přehledně včetně pojednání o významu tukové tkáně v různých lokalizacích ve vztahu ke komplikacím aterosklerózy. Totéž platí i pro popisy metodik.
2. Cíl práce – formulován jasně a přehledně. Vhodné bylo přesněji formulovat hypotézu, ze které autorka vycházela, byť ta částečně vyplývá z popsanych cílů práce.
3. Výsledky – oceňuji velmi pečlivé zpracování výsledků a také fakt, že autorka velmi pečlivě volila jako kontrolní skupinu obézní pacienty bez hyperkortizolizmu a nikoliv pacienty štíhlé.

K této části mám následující dotazy:

- a) zajímavým nálezem je zvýšení hladin celkového a LDL cholesterolu a zároveň nezměněné hladiny HDL cholesterolu a triglyceridů. Je znám mechanismus jakým dochází u pacientů s Cushingovým syndromem ke zvýšení cholesterolu? Existují doporučení pro léčbu těchto pacientů hypolipidemiky? Jejich hladiny cholesterolu a celkové rizikovost z hlediska kardiovaskulárních komplikací by k tomu jistě opravňovaly.
- b) Mohou být některé rozdíly ve sledovaných parametrech (lipidových, oxidačního stresu, kožní mikrocirkulace) vyvolány primárně faktem, že pacienti s Cushingovým syndromem mají vyšší procento viscerálního tuku spíše než specificky hyperkortizolémií? Přestože kontrolní skupina byla vybírána pečlivě, liší se od pacientů nižším podílem viscerálního tuku.

- c) Domnívá se autorka, že vyšetření kožní mikrocirkulace může být použito k identifikaci nejrizikovějších pacientů ve smyslu časnějšího vzniku cévních aterosklerotických změn. Korelovaly například nálezy na ultrazvukovém vyšetření karotid s tíží změn při vyšetření kožní mikrocirkulace. Koreluje obecně toto vyšetření například s měřítky endoteliální dysfunkce měřenými jinými metodami?
- d) Celkově se zdá, že přítomnost hyperkortizolémie a její imunopresivní vliv má tendenci některé nálezy (především subklinický zánět) spíše potlačovat. V této souvislosti je poněkud překvapivé, že hladiny CRP se po léčbě u pacientů signifikantně nezměnily. Bylo CRP měřeno supersenzitivní metodou? Existuje jiné vysvětlení?

Část: Využití ozáření Leksellovým gama nožem při léčbě pacientů s hypofyzárními adenomy.

Zatímco výsledky první části jsou v řadě případů nesignifikantní a obtížněji interpretovatelné (což vyplývá logicky z určité heterogenity sledovaných skupin), vyznění této části je naopak zcela jednoznačné. Velmi impresivní je jednak publikace této části v prestižním *Clinical Endocrinology* (IF 3,4) což je nejprestižnější evropský endokrinologický časopis (a druhý nejprestižnější na světě po *JCEM*), jednak počty sledovaných pacientů, které často i několikanásobně převyšují počty publikované v dřívějších studiích. K této části práce mám následující dotazy:

1. Je indikace pacientů k léčbě gama nožem výrazněji ovlivněna kapacitou tohoto přístroje? Jinými slovy, bylo by k této léčbě indikováno více pacientů, pokud by kapacita byla vyšší?
2. Domnívá se autorka, že na základě jejich výsledků by mělo dojít k úpravě některých indikací k ošetření gama nožem u sledovaných skupin pacientů?

Publikační výstupy práce a celkové hodnocení:

Publikačními výstupy práce je celkem 9 prací, z toho 6 impaktovaných. Ve dvou pracích je Dr. Ježková první autorkou. Dále je uvedeno 21 abstrakt z českých i zahraničních kongresů (v 5 případech je Dr. Ježková první autorkou). Celkově jsou publikační výstupy rozsáhlé a navíc byly publikovány v řadě prestižních časopisů.

Práce přinesla celou řadu originálních a zajímavých výsledků, které byly autorkou adekvátně zhodnoceny a diskutovány v kontextu nejnovějších světových poznatků. Zejména část výsledků týkající se léčby endokrinopatií gama nožem je velikostí skupiny zcela ojedinělá i ve světovém kontextu a nepochybně by v ní mělo být dlouhodobě pokračováno.

Celkově považuji práci Dr. Ježkové za velmi kvalitní klinický výzkum, který přispěl k získání nových poznatků přímo uplatnitelných v klinické praxi. Výsledky jsou nepochybně podloženy obrovským množstvím práce, úvod i diskuse dokazují perfektní orientaci autorky v uvedené problematice. Disertační práce Dr. Ježkové jednoznačně splňuje všechna stanovená kritéria a doporučuji tedy udělení titulu PhD.

V Praze 15.4.2007

Doc. MUDr. Martin Haluzík, CSc.

