

MUDr. Imrich MUCSKA
Spánkové laboratórium
Univerzitnej nemocnice Bratislava

OPONENTSKÝ POSUDOK

na dizertačnú prácu MUDr. Milady Hobzovej na tému:
„ Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe“

Dizertačná práca má 134 strán, vrátane 24 grafov, 18 tabuliek a je doplnená 2 obrázkami v prílohe. Opiera sa o 208 literárnych citácií z domácej i zahraničnej literatúry. Práca sa venuje aktuálnej problematike metabolických komplikácií spánkových porúch dýchania, ktoré predstavujú v súčasnosti závažný medicínsky a socio-ekonomický problém spoločnosti.

Autorka v úvodnej kapitole uvádza históriu a súčasnosť spánkovej medicíny vo svete a v Českej republike. V ďalšej kapitole rozoberá etiopatogenézu a epidemiológiu syndrómu obštrukčného apnoe, jeho diagnostiku, kde štandardom je polysomnografické vyšetrenie v spánkovom laboratóriu a venuje sa i jednotlivým možnostiam liečby. V ďalšej časti tejto kapitoly rozoberá podrobnejšie možné súvislosti tohto ochorenia s plúčnymi ochoreniami, s kardiovaskulárnymi ochoreniami a podrobnejšie s metabolickým syndrómom. Osobitná časť je venovaná adiponektínu - proteínu, ktorý je produkovaný tukovým tkanivom a vo vzťahu k obštrukčnému syndrómu spánkového apnoe sa predpokladá, že intermitentná hypoxia redukuje produkciu adiponektínu.

Hlavným cieľom práce bolo zistiť súvislosť medzi sérovou koncentráciou adiponektínu a syndrómom obštrukčného spánkového apnoe. Na objasnenie boli stanovené vedľajšie ciele: zhodnotiť súvislosť hypoxie s hladinou adiponektínu, zhodnotiť súvislosť závažnosti ochorenia so sérovou koncentráciou adiponektínu, zhodnotiť súvislosť antropometrických parametrov so sérovou koncentráciou adiponektínu, zhodnotiť sérové hodnoty adiponektínu po mesiaci a roku liečby nazálnym pretlakovým prístrojom a porovnať s kontrolnou skupinou bez liečby. V skupine liečených pacientov bolo 82 pacientov a kontrolnú skupinu bez liečby tvorilo 77 pacientov. Oba súbory boli rozdelené i na dva podsúbory podľa mediánu body mass indexu za účelom hľadania korelačnej závislosti adiponektínu na parametroch obezity.

V súbore liečených pacientov bol štatisticky významný pokles sérovej koncentrácie po mesiaci a po roku liečby v porovnaní so vstupným vyšetrením. V kontrolnej skupine pacientov neliečených nebol zistený štatisticky významný pokles hladiny adiponektínu. Pri porovnaní medzi skupinou liečených a neliečených nebol rozdiel štatisticky významný. Taktiež nebol štatisticky zistený významný rozdiel koncentrácie adiponektínu v sére podľa závažnosti ochorenia hodnoteného podľa indexu respiračných zmien za hodinu spánku. Slabá negatívna korelačná závislosť bola potvrdená medzi hodnotami koncentrácie adiponektínu v sére a percentom doby spánku v saturácii pod 90% saturácie hemoglobínu po roku liečby pretlakovým prístrojom a tiež v skupine neliečených pacientov pri vstupnom vyšetrení. V rámci dizertačnej práce nebola potvrdená súvislosť sérovej koncentrácie adiponektínu so závažnosťou syndrómu obštrukčného apnoe a nebolo potvrdené ovplyvnenie koncentrácie adiponektínu liečbou pretlakovým dýchaním.

Pri hodnotení by bolo vhodnejšie využitie desaturačného indexu ako markeru závažnosti intermitentných zmien v oxygenácii a reoxygenácii počas spánku.

Vedecká práca je prínosom pre spánkovú medicínu a jej výsledky napomáhajú objasňovať patofyziologické súvislosti a metabolické následky tak závažného ochorenia ako je syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu. Výsledky sú v zhode s niektorými klinickými štúdiami a potvrdzujú že sérové hladiny adiponektínu môžu byť ovplyvnené viacerými zatiaľ nie plne objasnenými faktormi, a treba brať do úvahy aj možné analytické problémy pri detekcii jeho hladiny.

Dizertačná práca je po stránke obsahovej i formálnej výborne zostavená, sú v nej exaktne stanovené ciele, výsledky práce sú zrozumiteľne definované a analyzované.

Záver: Na základe predloženej dizertačnej práce navrhujem MUDr. Milade Hobzovej udeliť vedecko-akademickú hodnosť „philosophie doctor“ /PhD/.

V Bratislave, 2011-06-06

MUDr. Imrich Mucska

Predseda Sekcie spánkovej medicíny
Slovenskej pneumologickej a fúzeologickej spoločnosti

Oponentský posudek na disertační práci **MUDr. Milady Hobzové** na téma

“Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe“.

Předložená práce má 134 stran, z toho 39 stran úvodu do řešené problematiky a přehledu literatury, zbytek je věnován vlastní práci, rozsáhlému seznamu literatury s 208 citacemi recentních prací z let 2000-2011 a seznamu vlastních publikací a přednášek. Vlastní práce je doložena 18 tabulkami a 24 grafy.

Téma Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe je vysoce aktuální, neboť prevalence tohoto syndromu v populaci má díky vysokému nárůstu obezity narůstající trend a je asociován s vysokou morbiditou a mortalitou. MUDr. Milada Hobzová si stanovila za cíl disertační práce zhodnotit vztah různých aspektů sy obstrukční spánkové apnoe (OSA) se sérovou koncentrací adipocytokínu adiponektinu a posoudit vliv léčby CPAP na tento parametr.

Až donedávna většina publikovaných prací věnovaných problematice adiponektinu svědčila pro protizánětlivé, inzulín senzitivizující a kardioprotektivní vlastnosti tohoto adipocytokínu. Předpokládaným výsledkem této studie proto bylo, že pacienti s OSA, kteří mají vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění a v naprosté většině koincidenci s metabolickým syndromem, budou mít nízké koncentrace adiponektinu a léčba CPAP sérovou hladinu adiponektinu zvýší. Jako kontrolní soubor byli vybráni pacienti s OSA, kteří ještě dle tíže tohoto onemocnění nesplňovali kritéria pro zařazení do léčby CPAP.

Soubor pacientů s OSA léčený CPAP byl dostatečně velký (n=82) a byl velmi podrobně popsán, podobně jako kontrolní soubor OSA bez CPAP (n=77).

Původní předpoklady výsledků nebyly sice naplněny (tj. zvýšení hladiny adiponektinu po léčbě CPAP), ale jsou v souladu s výsledky celé řady recentních studií, které ukazují, že u určitých populací se závažnější morbiditou (jako je např. srdeční selhání, chronické renální onemocnění, významnější aterosklerotické postižení) mohou naopak vysoké a nikoliv nízké hladiny adiponektinu predikovat zvýšenou mortalitu. Předpokládá se zde kompenzační/kontraregulační zvýšení sekrece adiponektinu. Pozorovaný pokles hladiny adiponektinu po zlepšení stavu léčbou CPAP je tedy dle recentních nálezů vysvětlitelný. Pro úpravu sekrece adiponektinu svědčí i signifikantní negativní korelace % doby pod 90% SaO₂ a koncentrací adiponektinu po roce léčby CPAP.

Statistické zpracování, formální úprava i jazyková úroveň jsou na velmi dobré úrovni.

I přes nepředpokládané výsledky doktorandka prokázala schopnost interpretace získaných dat. Výsledky své práce a zkušenosti s touto problematikou publikovala doktorandka ve 2 originálních publikacích, 13 souborných přehledných pracích a 2 kapitolách v monografiích (9x z toho jako první autorka).

Na základě výše uvedeného doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci dne 12.6.2011

Prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.

Dotazy doktorandce:

Máte srovnání hladin adiponektinu u skupiny zdravých osob bez metabolického syndromu, byť nebyla součástí této práce?

Vyšetřovali jste některé z markerů inzulínové rezistence a lipidové parametry alespoň u části souboru a byly zde vyjádřeny předpokládané asociace s adiponektinem?

Jak byli charakterizováni pacienti s nejvyššími vstupními hladinami adiponektinu (ve 4. kvartilu) u skupiny pacientů léčených CPAP (sledované parametry OSA, komorbidit) ve srovnání s nejnižším kvantilem vstupních hodnot adiponektinu.



Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

přednosta prof. MUDr E. Růžička, DrSc

Kateřinská 30, 12000 Praha 2

tel. 420-2-2496-5580 (1111), fax 420-2-24922678

<http://www.neuro.lf1.cuni.cz>

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr Milady Hobzové, studentky UP LF v Olomouci (školitel prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.) nazvané Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe.

Předkládá prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., neurologická klinika UK 1.LF, Praha

K vypracování posudku jsem dostal jsem následující materiály. svázanou disertační práci datovanou 2011 a pověření k vypracování posudku od předsedy OR DSP Vnitřní nemoci prof. MUDr. V. Ščudly, CSc.

Disertační práce je napsaná v českém jazyce. Členění vlastní disertační práce je standardní. Úvod. Souhrn teoretických poznatků, Cíl práce. Materiál a metodika. Výsledky. Diskuze, Závěry. Souhrn a jeho anglická verze. Literatura. Disertační práci doplňuje seznam prací autora, seznam zkratk, grafů a příloh. Vlastní disertační práce (bez publikací autorky) má 130 stránek.

Po formální stránce není možno práci prakticky nic vytknout. Je velice pečlivě sepsána a je přehledná. Za zbytečné považuji dublování prezentace výsledků v grafech nejdříve sloupčovým a potom boxplotterovým 7 – 24.

Kapitola Souhrn teoretických poznatků velice podrobně a aktuálně popisuje spánkovou apnoei a její komorbiditu, velice pečlivě podává přehled literatury o adiponektinu včetně publikací naznačujících větší nebo menší nebo i žádnou souvislost s obstrukční spánkovou apnoí. Citovaná literatura je recentní a je jí přiměřené množství.

Autorka si v rámci patofyziologie spánkové apnoe vybrala žhavé téma a to její souvislost s adiponektinem. O tom, že téma je zajímavé, svědčí několik článků, které se objevily v průběhu posledních let, tedy i v průběhu přípravy této disertační práce. Autorka hypotézu formuluje trochu pleonasticky, ale cíle práce jsou sepsány jednoznačně.

Popis metodiky je naprosto jasný, vyšetření nemocných odpovídá světovým standardům a použité parametry hodnotící tíži onemocnění jsou ty nejběžnější používané, stejně jako staging choroby. Vyšetření adiponektinu bylo provedeno standardně metodou ELISA. Statistické hodnocení bylo přiměřené. Soubor nemocných byl dosti velký - 82 nemocných léčených CPAP. Za problematické považuji zařazování nemocných do skupin podle kritérií, která vznikla mimo metodiku studie a mimo odborné a vědecké platformy (v tomto případě kritéria proplacení CPAP zdravotní pojišťovnou, na druhou stranu nutno dodat, že velice podobné hranice téže nemoci se v některých studiích vyskytují). Léčená a neléčená skupina představují pochopitelně po roce trvání choroby samostatné soubory lišící se intenzitou spánkové apnoe.

Výsledky práce jsou jednak průřezové parametry spánkové apnoe a jejich vývoj v čase a to buď bez léčby a nebo s léčbou (bez léčby došlo k překvapivě výraznému horšení, s léčbou k očekávanému dramatickému zlepšení). K tomu jsou velice zajímavé antropometrické parametry ukazující, že se nezměnily antropometrické charakteristiky (obezity) u nemocných ani po roce léčení. Výsledková část ukazuje pečlivou statistickou práci, která neprokázala souvislost hladiny adiponektinu s tíží spánkové apnoe iniciálně ani ovlivnění koncentrace adiponektinu léčbou CPAP.

Drobné zjištěné korelace hladiny adiponectinu s parametry saturace autorka prezentuje správně velice rezervovaně.

Výsledky autorka bohatě diskutuje. Diskuse ukazuje, jak nesourodé byly publikované výsledky hledání vztahu adiponectinu u obstrukční spánkové apnoe. Autorka v diskusi navrhuje, že tuto souvislost mohou modifikovat etnické vlivy, což se zdá jako možné vysvětlení. Další, které autorka neuvádí, se po přečtení diskuse nabízí je, že adiponectin se spánkovou apnoí žádný bezprostřední vztah nemá. V každém případě však nemohu s autorkou souhlasit s jejím povzdechem, že nevýhodou její studie je její prospektivnost. Naopak prospektivnost spolu se solidním provedením dodávají negativním výsledkům váhu. Negativní výsledky se vždy hůře prezentují a diskutují, což Dr Hobzová zvládla v této práci dobře. Významnost negativního výsledku by podpořila power analýza, která by vyvrátila pochybnost, jestli počet nemocný nebyl nedostatečný (byt v našem prostředí se zdá opravdu velký).

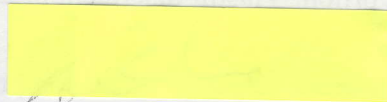
Práce má racionální zadání, je solidně provedená a dobře interpretovaná a měla by být i publikována v časopise.

Oponent má na disertantku dotaz, jestli by při znalosti recentní literatury hypotetický vztah spánková apnoe a adiponectin testovala nyní jiným způsobem.

Závěr:

Práce prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci disertantky. Doporučuji komisi tuto práci přijmout a po úspěšné obhajobě udělit uchazečce titul Ph.D. za jménem.

Praha, 6.6. 2011


prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.