Oponentský posudek
disertační práce
MUDr. Roberta Béma

Kostní metabolismus, infekce a ischémie u syndromu diabetické nohy

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá MUDr. Robert Bém, má 97 stran. S tématem disertace souvisejí 2 publikace v impaktovaných časopisech (sumární IF 8,46) a třech odborných periodikách českých. Jako první autor je disertant v uvedených pěti pracích uveden třikrát. Přehled publikací a abstrakt svědčí o tom, že práce jsou přijímány k uveřejnění v časopisech daného oboru a že výsledky ve formě přednášek nebo posterů (20 x) byly prezentovány na domácích a zahraničních sjezdech.

Dr. Bém rozdělil výsledky do 9 studií, z toho 4 jsou doloženy publikacemi.

Základním tématem disertace je problematika kostního metabolismu u Charcotovy neuroosteoatropatie. Publikace k tomuto tématu (příloha 1) vznikla ve spolupráci s Diabetologickým centrem v Ashton-Unter-Lyne v Britanii. Cílem této otevřené kontrolované studie bylo hodnotit u 32 nemocných s Charcotovou neuroosteoatropatií účinky nazálně podaného kalcitoninu na osteoresorpci. Po dobu 6 měsíců dostávalo kacitonin (200 IU denně) spolu s 1000 mg vápníku 16 pacientů, 16 nemocných v kontrolní skupina dostávalo jen 1000 mg vápníku. Účinky léčby na kostní remodelaci byly hodnoceny podle změn sérové koncentrace CTX-MMP a kostní ALP. Současně byly měřeny rozdíly kožních teplot mezi odpovídajícími místy postižené a nepostižené končetiny. Léčba kalcitoninem navodila statisticky významné snížení koncentrace S-CTX-MMP již prvních třech měsících (o 8,5% až 8%). S-kostní ALP se v porovnání s kontrolní skupinou snížila jen 3 měsících léčby (o 8,8%). Kožní teplota poklesla nejvíce po 3 měsících sledování, ale pokles kožní teploty nebyl u obou skupin nemocných rozdílný.

S tématem výše uvedené studie souvisí přehledová práce o neuropatických frakturách v oblasti kolenního kloubu u pacientů s diabetem. Práce, jejímž spoluautorem je Dr. Bém, obsahuje také kasuistiky ojedinělých případů těchto fraktur (příloha 14).

Dr. Bém je dále spoluautorem práce o výpovědi spektrální analýzy variability srdeční frekvence (SA-VSF) v diagnostice autonomní neuropatie u Charcotovy neuroosteoatropatie

(příloha 10). Práce vznikla ve spolupráci pražského pracoviště školitelky a pracoviště Dr. Wu v Chicagu. Výsledky práce svědčí pro obdobnou nebo lepší klinickou výpověď SA-VSF v porovnání se standardně užívanými Ewingovými testy autonomní neurpatie.

Druhým tématem disertace je problematika infekce a ischemie při syndromu diabetické nohy. U přehledové české publikaci (příloha 20) jsou uvedeny vlastní zkušenosti pracoviště školitelky s biochirurgickou léčbou ran vyžadujících vyčištění a dezinfekci nekrotických ložisek, častých také při syndromu diabetické nohy.

Ve druhé přehledové české publikaci (příloha 24), jejímž prvním autorem je Dr. Bém, jsou uvedeny vlastní zkušenosti terapií syndromu diabetické nohy pomocí řízeného podtlaku. Práce potvrdila, že tato léčba zrychluje hojení rány.

Vlastní disertační práce je doprovázena autoreferátem, který vyhovuje formálním i věcným nárokům, které jsou pro autoreferáty předepsány ve smyslu zákona o vysokých školách.

Disertační práce metodicky využila techniky používané v diagnostice a výzkumu Charcotovy neuroosteoatropatie a syndromu diabetické nohy. Výsledky byly zpracovány klasickými statistickými metodami.

Připomínky a otázky:

1. Seznam vlastních prací: abstrakta by neměla být přiřazována k impaktovaným publikacím.
2. Jaký podíl na publikaci o léčbě kalcitoninem (příloha 1) mělo britské pracoviště?
3. Jaký byl důvod pro design studie otevřené místo zaslepené?
4. Podání kalcitoninu u Charcotovy neuroosteoatropatie je autorem zdůvodněno kontraindikací aminobisfosfonátů u nemocných se selháním ledvin. V uvedené publikaci (příloha 2) je uvedeno, že 28% pacientů trpělo renální insuficiencí, kterou definují jako zvýšení S-kreatininu nad 120 umol/l. Další specifikace renálních funkcí uvedeny nejsou. Vhodnějším kriteriem by byla kalkulovaná clerance kreatininu. Nelze nepoznamenat, že u těchto pacientů je také zpomalená renální clearance ICTP (CTX-MMP). Tento laboratorní ukazatel proto není vhodný k hodnocení změn osteoresorpce při antikatabolické léčbě u nemocných s poruchami renálních funkcí. To je ostatně uvedeno i v informaci výrobce kitu:

LIMITATIONS OF PROCEDURE: Renal insufficiency, glomerular filtration rate of 50 mL/min/1.73 m2 or less, leads to elevated ICTP concentrations in blood.

5. Publikace (příloha 1) potvrdila, že podáním kalcitoninu se snižuje stupeň osteoresorpce. Otázkou je, do jaké míry to lze považovat za výpověď o zlepšení stavu Charcotovy neuroosteoatropatie. Lze tvrdit, že snížení resorpce v celém skeletu (a tedy i markerů) lze prokázat i u zcela zdravých osob. V uvedené práci chybí kontrolní skupina diabetiků bez Charcotovy neuroosteoatropatie a průkaz klinického přínosu léčby kalcitoninem specificky pro rozvoj tohoto onemocnění.
6. Autoři výše zmíněné publikace neuvedli reprodukovatelnost použitých laboratorních ukazatelů remodelace kosti. Analytická reprodukovatelnost je v podání výrobce vždy velmi dobrá, ale pokud se zvažuje biologická variabilita, reprodukovatelnost ověřená v konkrétní laboratoři zpravidla není lepší než 30%. U jednotlivých pacientů by tedy efekt podávání kalcitoninu nebylo možno zvolenými markery monitorovat.
7. V reprintu výše zmíněné publikace (příloha 2) je uvedeno, že otištění bylo zaplaceno a že tedy má být považována za „advertisement". Dr. Bém doložil, že je to obvyklý způsob úhrady publikace v uvedeném časopise.
8. V autoreferátu je uveden rozšířený abstrakt jako článek publikovaný v zahraničním časopise (bod 2, EWMA Journal 2006;6,27).

Závěr

Disertace pojednává o aktuálním tématu, experimentální přístup svědčí o šíři zájmů MUDr. Béma. Práce disertanta je doložena 20 abstarakty z odborných sjezdů a 5 publikacemi. Tři publikace jsou přehledové, byť uvádějí i kasuistiky, které jsou cennou klinickou zkušeností. Dvě publikace byly uveřejněny v impaktovaných časopisech, sumární IF 8,46. Tím je splněna základní podmínka pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicíně. Proto doporučuji práci přijmout k dalšímu řízení pro udělení vědeckého titulu Ph.D. v oboru biomedicínských věd 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Praze 31. března 2009

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.