

Oponentský posudek dizertační práce

Univerzita: Univerzita Karlova v Praze
Fakulta: 2.lékařská fakulta v Praze
Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka

Student: MUDr. Petr Bouček
Pracoviště: Institut klinické a experimentální mediciny, Praha

Dizertační práce: Vliv transplantační léčby na komplikace diabetu

Oponent: Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Pracoviště: II.interní klinika 3.LF UK a FNKV, Praha

Text posudku

Téma dizertační práce je zaměřené na výskyt a prevenci mikroangiopatických komplikací diabetu po transplantaci ledvin.

Vlastní práce je rozčleněna celkem na tři témata, ve kterých si autor sledoval následující cíle a prezentuje svoje dosažené či zjištěné výsledky:

1/ zhodnocení vlivu provedené transplantace pankreatu na regresi dlouhodobě přítomné autonomní diabetické polyneuropatie u diabetiků 1.typu. Autor u této skupiny nemocných po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny prospektivně sledoval vybrané funkční parametry autonomního nervstva pomocí několika relativně běžných testů zaměřených na zhodnocení kardiovaskulárních reflexů a dále pomocí spektrální analýzy variability tepové frekvence.

2/ ve druhé části práce se autor věnoval vyšetření morfologického nálezu na periferních nervech pomocí vyšetření počtu epidermálních nervových vláken v kožních biopsiích provedených v oblasti dolních končetin před a po kombinované transplantaci pankreatu a ledvin. Jako metodu k určení počtu vláken použil sledování jejich denzity, tj. jejich počtu na 1 mm délky dermis.

Autor ve svém pozorování zjistil, že již v době transplantace byly přítomny těžké formy diabetické neuropatie a že po transplantaci prakticky v žádném ze sledovaných parametrů nedošlo ke změně, neboli, že navození normoglykemického prostředí jako cíl transplantace nevedlo ke zlepšení tíže a projevů polyneuropatie. Autor na základě svého pozorování proto vyvozuje, že podkladem takovýchto změn musí být ireverzibilní strukturální změny v oblasti tenkých nervových vláken.

3/ ve třetí části práce autor provedl retrospektivní zhodnocení přežívání nemocných a štěpů ledvin a výskytu komplikací u pacientů s diabetem 2. typu v porovnání s kontrolním souborem osob bez diabetu. Autor rozbořem zjistil, že přežívání jak nemocných tak transplantovaných štěpů, ale i výskyt sledovaných komplikací, se významně neliší od kontrolní skupiny nediabetiků. Jedinou výjimku tvořili pacienti s amputací na dolních končetinách, které byly (pochopitelně) významně častější u diabetiků.

Po stránce formální má disertační práce 62 stran vlastního textu a dále 5 článků in extenso jako přílohy disertační práce. Po krátkém úvodu je podán přehled základních patofyziologických mechanismů vedoucích ke vzniku diabetické neuropatie a diabetické nefropatie. Vlastní odborná část práce vychází z příložených publikací. Je podán rozklad základní metodiky, výsledků a podrobná diskuse (7 stran) ke všem 3 hlavním tématům disertační práce. Disertační práce je zakončena závěrem, kde autor ve třech bodech shrnuje dosažené výsledky. Disertační práce je doplněna literaturou s celkem 91 odkazy, většina z nich z recentních zdrojů, 3 z nich jsou i autorovy práce.

Pokud jde o statistické hodnocení výsledků, z pohledu předkládaných prací lze konstatovat, že studované soubory byly dostatečně velké, dobře charakterizované a reprezentativní a že zvolené statistické metody vyhovovaly účelu studií.

Pokud jde o příložené publikace, jedná se o 5 originálních článků, které jsou všechny publikované v zahraniční literatuře v anglickém znění. Ve všech případech je uchazeč prvním autorem a 4 z nich byly publikované v časopisech s IF. Nejvyšší IF činí 7,349, celková průměrná hodnota prací s IF činí 2,826.

Celkově lze konstatovat, že v předložené dizertační práci MUDr. Bouček využívá svých zkušeností v problematice diabetologie a transplantologie, přičemž prezentuje nové dosud nepublikované výsledky. Dizertační práce jasně formuluje své základní cíle, po stránce stylistické je psána dobrou češtinou, je přehledná a srozumitelná. Příložené publikace podrobně probírají zvolené téma a svědčí o dokonalém přehledu a osobní zkušenosti autora. Všechny příložené práce, jejichž je uchazeč vždy prvním autorem, byly publikované ve významných světových periodických s impact factorem.

Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce:

K předložené dizertační práci nemám žádnou závažnější kritickou připomínku, její odborná úroveň je vysoká. K obhajobě disertační práce si dovoluji autorovi položit následující otázky:

K problematice neuropatie:

1/ úspěšnost transplantace pankreatu ve smyslu nezávislosti na zevním podávání inzulinu činí po 5-ti letech od transplantace cca 60-70% příjemců. Jak se kompenzace diabetu (resp. ztráta/hypofunkce štěpu) podílela na přetrvávání polyneuropatie, resp. byl pozorován klinicky významný rozdíl mezi skupinou s velmi dobrou versus horší funkcí štěpu pankreatu, ev. až s následným odhojením štěpu pankreatu?

2/ pozoroval autor ve studovaném souboru pacientů po transplantaci pankreatu (bez nutnosti podávání hypoglykemizujících léků) taky epizody hypoglykémie?

K problematice sledování diabetiků 2. typu po transplantaci:

3/ zařazování pacientů do studie proběhlo v relativně dlouhém časovém intervalu (1988-1999) a taktéž i prospektivní sledování pacientů bylo poměrně dlouhodobé (41 měsíců). Došlo v průběhu let k zásadním změnám zavedené imunopresivní léčba, které by mohly nějak ovlivnit výsledky?

4/ podíl pacientů, kteří renálně selhali na podkladě diabetické nefropatie (DN) byl relativně vysoký (83%); v dnešní době je mnohem více pacientů s diabetem selhávajících na podkladě nediabetické primární renální choroby (NDRD) (1/3-1/2). Domnívá se autor na základě svých zkušeností, že primární renální choroba (DN vs. NDRD) hraje roli v přežívání diabetiků/štěpu po transplantaci?

5/ nadváha (BMI 26-30) při vstupu do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) je dnes považována za protektivní faktor zlepšující délku přežívání pacientů v PDL. Autor zjistil signifikantní rozdíl v BMI při transplantaci (vyšší u skupiny diabetiků vs. nediabetiků), ale jejich přežívání je stejné. Pozoroval však autor nějakou závislost na vstupním BMI uvnitř skupiny diabetiků, neboli existuje podobná paralela jako v PDL i pro transplantované diabetiky?

6/ je dle zkušeností autora (mimo kortikoterapii) nějaký specifický rozdíl z pohledu používané imunoprese u diabetiků versus non-diabetiků?

Závěr:

Dizertační práce spolu s předloženými pracemi publikovanými ve významných světových časopisech ukazují, že v oblasti transplantační léčby diabetiků a řešení komplikací diabetika po transplantaci kombinované transplantaci či transplantaci ledviny, se uchazeč stal významným odborníkem. Využívá přitom svých praktických zkušeností v oboru diabetologie a transplantologie, přičemž prezentuje nové dosud nepublikované využití metod užívaných

k diagnostice komplikací léčby, zejména polyneuropatie. Publikace, jejichž je autorem či spoluautorem, přispěly k dalšímu poznání a pochopení této problematiky.

Dizertační práce v předložené formě **splňuje** požadavky standardně kladené na dizertační práce, autor **prokázal** schopnosti k samostatné tvořivé vědecké práci a proto **doporučuji** přijetí práce v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Petru Boučkovi titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 6.1.2014

Prof.MUDr.Ivan Rychlík,CSc.,FASN,FERA
II. interní klinika 3.LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
tel./fax: 26716-2710
e-mail: ivan.rychlik@gmail.com