

Oponentura doktorské dizertační práce "Determinanty mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetes mellitus" studentky doktorandského studia MUDr. Pavlína Piřhová

MUDr. Pavlína Piřhová se v dizertační práci zabývá rozdíly mezi ženami s diabetem 1. a 2. typu v asociacích rizikových faktorů s mikrovaskulárními i makrovaskulárními komplikacemi. Především se zabývá rozdíly mezi diabetičkami 1. a 2. typu v asociacích rizikových faktorů s preklinickou aterosklerózou, kterou hodnotí intimomediální tloušťkou na karotických a femorálních tepnách a měřením kotníkových a palcových tlaků na dolních končetinách. V hypotéze autorka předpokládá rozdílné deteminanty mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací v obou souborech pacientek. Dalším cílem práce bylo ověřit tvrzení, že polymorfismus genu pro connexin Cx37 může signalizovat rychlejší postup vaskulární nemoci u pacientů s diabetem 1. a 2. typu. Předpokládá se, že tento gen je jedním z kandidátních genů pro aterosklerózu a jeho polymorfismus může ovlivnit mezibuněčnou komunikaci mezi endoteliálními buňkami, hladkými svalovými buňkami a makrofágy.

Dizertační práce je zpracována velmi pečlivě na 108 stranách textu včetně 224 citací, v příloze jsou pak 2 práce v přímé souvislosti s tématem dizertační práce s impakt faktorem, z toho je MUDr. Piřhová jednou první autorkou a jednou spoluautorkou. Další práce v příloze, kde je MUDr. Piřhová spoluautorkou, shrnuje výsledky z jiných publikací. Velká zkušenost MUDr. Piřhové s vědeckou prací je doložena přehledem bohaté publikační činnosti bez vztahu k tématu dizertace.

Hlavním nálezem v dizertační práci jsou rozdíly mezi diabetičkami 1. typu a 2. typu v asociacích rizikových faktorů s intimomediální tloušťkou společné karotické tepny: u diabetiček 1. typu byl tento parametr časné aterosklerózy asociován především s tělesnou hmotností (např. s BMI, obvodem pasu a obsahem tělesného tuku), u diabetiček 2. typu hrála roli především kompenzace diabetu (lačná glykémie, HbA1c) a další metabolické parametry (triglyceridy, HDL-cholesterol, zvýšená albuminurie). Obdobné rozdíly mezi diabetičkami 1. a 2. typu byly zjištěny také v asociacích s intimomediální tloušťkou společné femorální tepny. Při subanalýze souboru diabetiček 1. typu byla zjištěna závažnější subklinická ateroskleróza (hodnocená intimomediální tloušťkou příslušných tepen) u pacientek se známkami nadváhy a obezity ve srovnání s pacientkami s normální hmotností. Rovněž diabetičky 1. typu, které měly vyšší inzulinovou rezistenci, měly také závažnější preklinickou aterosklerózu podle intimomediální tloušťky příslušných tepen, ale pravděpodobně i závažnější mediokalcinózu (vyšší ABI), delší trvání diabetu a vyšší HbA1c. Diabetičky 1. typu s hůře kompenzovaným diabetem (HbA1c nad 60 mmol/mol) se v tomto parametru předčasné aterosklerózy (intimomediální tloušťce příslušných tepen) nelišily.

Z těchto nálezů autorka uzavírá, že u pacientů s diabetem 1. typu je nutné se z hlediska prevence aterosklerózy zaměřovat důsledně na dosažení normální tělesné hmotnosti, normálního obvodu pasu a normálního obsahu tukové tkáně. U diabetiček 1. typu se při známkách inzulinové rezistence doporučuje zaměřit na dodržování životosprávy a zvýšení pohybové aktivity. Screening preklinické aterosklerózy pomocí intimomediální tloušťky společné karotické tepny se jeví jako vhodný jak pro diabetiky 1. typu, tak pro diabetiky 2. typu.

V genetické studii polymorfismu genu pro connexin 37 u žen s diabetem 1. a 2. typu zjistili autoři signifikantní trend snižování hodnoty indexu kotník-paže u nositelek genotypu TT přes CT k nositelkám genotypu CC. Tato podskupina měla také trend ke zvyšování systolického tlaku po 2 letech ve srovnání se skupinou s genotypem TT. Tyto výsledky je však nutné ověřit na větších souborech a dalšími statistickými metodami.

Z vědeckého hlediska je cenné, že autorka kriticky hodnotí vlastní výsledky z hlediska jejich limitací, kterými jsou především průřezový charakter studie, zaměření na ženy-

diabetičky v určitém věkovém rozmezí apod. Tyto limity hrají roli zejména při hodnocení vlivu kompenzace diabetu (HbA_{1c}, lačná glykémie) na parametry předčasné aterosklerózy.

K práci mám následující připomínky:

- Považuji za diskutabilní použití indexu kotník-paže jako známky předčasné aterosklerózy u diabetiků, a to jeho průměru ve skupinách, nikoli hodnoty hodnocené kvalitativně jako známka ICHDK (např. ABI pod 0,9). Jak sami autoři zjistili, pacientky s diabetem 1. typu se známkami inzulinorezistence měly tento index vyšší a ne nižší, i když jinak jeví jiné známky předčasné aterosklerózy (např. vyšší intimomediální tloušťku společné karotické tepny). Tento index je ovlivněn, jak autorka sama prezentuje, délkou trvání diabetu, autonomní neuropatií a mediokalcinózou. Tuto limitaci považuji za vhodné vzít v úvahu při interpretaci výsledků práce s polymorfizmem genu pro connexin 37.

- Považuji za diskutabilní také generalizaci výsledků na diabetiky 1. a 2. typu, zatímco práce byla zaměřena pouze na ženy.

K dizertační práci MUDr. Pavlína Pitřhové mám následující otázky:

1. Jak si autorka vysvětluje, že u diabetiček 2. typu nebyla, na rozdíl od diabetiček 1. typu, jasná asociace parametrů nadváhy a obezity se známkami předčasné aterosklerózy?
2. Jak si naopak vysvětluje, že u diabetiček 1. typu nebyla, podobně jako u diabetiček 2. typu, zjištěna asociace předčasné aterosklerózy s kompenzací diabetu a parametry metabolického syndromu?
3. Jak mohlo ovlivnit předčasnou aterosklerózu u obou typů diabetu kuřáctví a proč asociace prokázána nebyla?
4. Z práce vyplývá, že intimomediální tloušťka všech sledovaných tepen a tudíž i závažnost předčasné aterosklerózy byla větší u diabetiček 2. typu než u diabetiček 1. typu, zatímco indexy kotník-paže a palec/prst jako jiné známky předčasné aterosklerózy se nelišily. Jak autorka vysvětluje tyto diskrepance a čím byly ovlivněny?
5. Má autorka představu, že jsou asociace rizikových faktorů s předčasnou aterosklerózou u diabetiků ovlivněny pohlavím a jsou rozdílné také u mužů s diabetem 1. a 2. typu?

Závěr: Dizertační práci MUDr. Pavlína Pitřhové doporučuji jednoznačně k obhajobě a na jejím podkladě, při splnění požadavků doktorského studijního programu, doporučuji udělení vědecko-akademické hodnosti PhD.

prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

V Praze 10. 8. 2015