

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Marie Peckové, doktorské studium 2. LF UK Praha

Patofyziologie kardiorenálních vztahů u pacientů s diabetes mellitus 2.typu: diastolická dysfunkce a rozvoj kardiorenálního syndromu u pacientů s diabetes mellitus 2.typu

Doktorská disertační práce MUDr. Marie Peckové řeší velmi aktuální téma kardiorenálního syndromu u nemocných s DM 2.typu. Téma je velmi významné z hlediska klinického i patofyziologického. Cílem práce bylo zjistit a vysvětlit vztah mezi časným poškozením myokardu a renální funkcí. Speciálně byly hodnoceny vztahy mezi diastolickou funkcí LK srdeční a GFR u optimálně metabolicky a kardiopulmonálně kompenzovaných diabetiků 2.typu. Dále, posouzení role vybraných metabolických faktorů a klinických charakteristik v rozvoji kardiorenálního vztahu u asymptomatických diabetiků 2.typu, především úlohy natriuretického peptidu typu B (hodnoceného jako NT-proBNP), adrenomedulinu a CGRP. Dle pracovní diagnózy lze předpokládat, že již v časných fázích poklesu GFR u diabetiků 2.typu existuje vztah mezi diastolickou funkcí LK srdeční a GFR a že ve vztahu mezi diastolickou funkcí LK a postižením ledvin se uplatňují vazoaktivní peptidy.

Sledovaný soubor tvořilo 82 pacientů s DM 2.typu sledovaných v Diabetologickém centru Interní kliniky 2.LFUK a FN Motol v Praze od 10.2007 do 12.2008. Do studie nebyli zařazeni pacienti s anamnézou či klinickými známkami kardiovaskulárního onemocnění, ani se sníženou hodnotou $eGFR < 0,5 \text{ ml/s/1,73m}^2$. U všech pacientů bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření zahrnující konvenční, pulzní a tkáňovou dopplerovskou echokardiografii. Statistická signifikance vztahů byla hodnocena lineární regresí a multivarianční regresní analýzou.

V podrobně rozebírané diskuzi byly potvrzeny významné korelace ve skupině dosud asymptomatických diabetiků, u kterých byla prokázána subklinická kardiomyopatie projevující se poruchou relaxace LK srdeční, vysvětlovaná především metabolickými faktory (u 46,3% probandů). Vedle hodnocení lineární regresí a multivarianční analýzou byla pro objasnění vztahu mezi relaxací LK srdeční (E') a $eGFR$ provedena clusterová analýza, která rozdělila celý soubor na dvě podskupiny s kritickou rozlišovací hodnotou $E' = 7,1 \text{ cm/s}$. Pacienti s hodnotou $E' < 7,1 \text{ cm/s}$ měli významnou asociaci mezi $eGFR$ a E/E' (poměr mezi vrcholovou rychlostí plnění v časně diastole a rychlostí pohybu myokardu v časně diastole). Vypočítaná hodnota $E' = 7,1 \text{ cm/s}$ je považována za kritickou pro zhoršení relaxace LK srdeční, při kterém se rozvíjí kardiorenální interakce s vysokou validitou (senzitivita 97,5% a specificita 97,1% dle ROC analýzy). Vztah mezi E/E' a $eGFR$ je významně ovlivňován vazoaktivními peptidy (NT-pro BNP a adrenomedulin).

Zjištěné nálezy nasvědčují tomu, že kardiorenální interakce vzniká časně a k významným změnám ve vztahu glomerulární filtrace a hemodynamických parametrů s účastí vazoaktivních peptidů dochází dříve, než dojde ke klinické manifestaci kardiorenálního syndromu.

Po stránce formální je předložená doktorská disertační práce velmi pečlivě zpracována, má celkem 150 stran textu včetně anglického souhrnu. V literárním přehledu je uvedeno 426 citací zahraničních i českých publikací, které jsou řazeny chronologicky s odkazy v textu práce. Autorka uvedla v seznamu vlastních odborných publikací, které jsou podkladem disertační práce, tři citace prací s IF, z nichž dvě přímo vycházejí z výsledku studie a třetí na ně navazuje (součet IF je 3,16, počet citací 4). Vedle toho autorka publikovala výsledky v dalším recenzovaném časopise bez IF a prezentovala dvě posterová a tři přednášková sdělení k tematice na nefrologických konferencích v ČR.

Z textu předložené disertace vyplývá úzká spolupráce mezi kardiologickou (doc.J. Charvát) a nefrologickou (doc. M. Horáčková, prof. O.Schück), částí výzkumné skupiny, která činí předložený text náročnější k vysvětlení kardiorenálních vztahů.

K předložené práci nemám významnější připomínky.

Otázky recenzenta k vysvětlení patofyziologických vztahů při vzniku kardiorenálního syndromu 5.typu.

1. Při hodnocení vztahu mezi diastolickou funkcí LK a ledvinnými funkcemi byla zjištěna lineární negativní korelace mezi E/E' a eGFR, což bylo potvrzeno i multivariantní analýzou. Dle této analýzy byla ale eGFR rovněž závislá na E' . Na druhé straně ale E' dle multivariantní analýzy nebyla závislá na hodnotě eGFR. Jak doktorandka tuto diskrepanci vysvětlí.
2. Vedle řady metabolických faktorů může nepochybně ovlivňovat kardiorenální syndrom 5.typu u DM i renální anemie. Byly prokázány při multivariantní analýze rozdíly v závislosti na jejím stupni? A jak lze vysvětlit z hlediska hemodynamického uvedenou asociaci mezi poruchou relaxace LK srdeční a HDL cholesterolem.
3. Na základě clusterové a ROC analýzy bylo zjištěno, že hodnota $E' < 7,1$ je významně riziková z hlediska rozvoje kardiorenální interakce diastolické dysfunkce. Řada nemocných s DM 2.typu má však ICHS se systolickou dysfunkcí. Je možný aditivní efekt obou forem dysfunkce ve vztahu k eGFR?

Závěrečné hodnocení doktorské disertační práce

Jedná se o originální velmi významné téma s pečlivým relevantním statistickým i grafickým zpracováním dosažených výsledků.

Práce nepochybně splnila svůj cíl, poukázala na význam časných kardiorenálních změn u kompenzovaných diabetiků 2.typu vedoucích k rozvoji kardiorenálního syndromu. Unikátní je i současné hodnocení kardiologických a nefrologických parametrů, vč. biochemické analýzy nových markerů kardiálního poškození (NT-proBNP, adrenomedulin a CGRP).

Autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce i publikacemi zahraničních impaktovaných časopisech.

Závěr

Doktorská disertační práce MUDr. Marie Peckové obsahuje prioritní vědecké nálezy, je velmi pečlivě zpracována a autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Splňuje tedy všechny předpoklady k úspěšné obhajobě před vědeckou komisí. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu PhD za jménem.

V Praze dne 4.6.2014

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie IKEM a Subkatedra nefrologie IPVZ