

POSUDEK OPONENTA NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

Autor práce : MUDr. Veronika Potočková

Název práce : **Postižení tenkých nervových vláken v periferním a autonomním nervovém systému u diabetiků.**

Oponent disertační práce: primář MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.

Charakteristika:

Předložený exemplář doktorské dizertační práce obsahuje 85 stran textu, včetně literatury a 39 stran příloh. Je vybavena českým a anglickým souhrnem. Dále obsahuje seznam odborných publikací autorky, z nichž je 1x první autorkou a 4x spoluautorkou publikací v anglickém jazyce v časopisech s IF>2.0 a 1x spoluautorkou v časopise s IF <1.0, dále 1x spoluautorkou publikace v českém jazyce s IF <1.0 a 5x spoluautorkou publikací v českém jazyce bez IF.

Dizertační práce se věnuje problematice poškození tenkých nervových vláken v periferním a autonomním nervovém systému u diabetiků. Tuto problematiku autorka zpracovala v plné šíři a dokládá ji souborem 12 vlastních komentovaných prací, z toho 2x jako první autorka a 10x jako spoluautorka.

Práce je psána v češtině a je tematicky rozčleněná do pěti částí. V úvodu je souhrnně popsána problematika diabetické neuropatie a poškození tenkých nervových vláken vč. epidemiologie a etiopatogeneze. V druhé, třetí a čtvrté části se práce zabývá cílem práce a hypotézou, metodikou a výsledky práce ve stanovených 4 oblastech, tj. cílech práce, kterými jsou: 1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus. 2. Kardiální autonomní neuropatie a její role v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu. 3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu. 4. Rizikové faktory pro depresi a anxieta u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie. Následuje diskuze s detailním rozбором získaných výsledků a dat ve všech vytyčených cílech práce. Následuje závěr a souhrn, který je v českém a anglickém jazyce. Všechny komentované práce se týkají tématu dizertační práce.

Zásadní částí dizertační práce je komentovaný soubor vlastních prací, který zahrnuje 12 nejdůležitějších publikací. Prezentovaný soubor prací jasně potvrzuje schopnost autorky zpracovat a analyzovat komplexní podklady pro využití jednotlivých diagnostických metod k detekci časných stádií diabetické neuropatie s důrazem na neuropatii tenkých vláken, kardiální autonomní neuropatii a význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu a stanovení rizikových faktorů pro depresi a anxieta u bolestivé i nebolestivé formy diabetické neuropatie. Autorka je schopna formulovat metodická doporučení i hodnotit údaje o diagnostické validitě a reprodukovatelnosti jednotlivých metod. Zpracované soubory jsou jasně definované a stratifikované. Přínosem pro brzké stanovení časných stádií

diabetické neuropatie a detekce poškození tenkých vláken, umožňující předejít závažným komplikacím, které způsobují progresivní formy diabetické neuropatie, jakož i rozvoje kardiální autonomní neuropatie, je využití termického kvantitativního testování senzitivity k identifikaci diabetiků ohrožených těmito komplikacemi.

Na základě výsledků této práce autorka prokázala, že termické kvantitativní testování senzitivity lze použít jako screeningová nástroj k detekci ohrožených diabetiků s vyšším rizikem kardiální autonomní neuropatie a distální symetrické polyneuropatie s převažujícím poškozením tenkých vláken. Byl zjištěn významný vliv kardiální autonomní neuropatie na hodnoty karotické intimomediální šíře, což naznačuje na možnou roli kardiální autonomní neuropatie na patogenezi aterosklerózy. Důležité je též ověření, že abnormality testování termických prahů u diabetiků 1. typu je závislé na délce trvání diabetu a v rámci screeningu má význam provádět toto testování zvláště distálně na dorzu nohy, popř. na tibii, nikoliv na horních končetinách. Práce potvrzuje vysokou prevalenci příznaků deprese a anxiety u pacientů jak s bolestivou, tak i nebolestivou formou diabetické neuropatie, ale též i diabetiků bez dosud zjištěné neuropatie. Byly identifikovány hlavní rizikové faktory, a to intenzita bolesti, katastrofické myšlení, nižší věk, ženské pohlaví, přítomnost diabetu 2. typu a tíže distální symetrické polyneuropatie.

Významným přínosem této práce pro klinickou praxi je využití termického kvantitativního testování senzitivity diabetiků, které umožňuje brzké stanovení časných stádií diabetické neuropatie a detekci poškození tenkých vláken. To přináší pro diabetiky významný benefit v prevenci závažných zdravotních komplikací, které způsobují progresivní formy diabetické neuropatie, zvl. s ty postižením tenkých vláken. Tento typ vyšetření je též relativně jednoduchým testem k detekci pacientů s diabetem, kteří mají vyšší riziko přítomnosti kardiální autonomní neuropatie, jejíž pokročilé stádium významně ohrožuje nemocné rizikem maligních arytmií s náhlou srdeční smrtí.

Po formální stránce je práce na vysoké úrovni a členění práce je přehledné a logicky správné. Literární odkazy a citace jsou správně řazené v textu a dohledatelné v seznamu literatury. Seznam literatury je aktuální, rozsáhlý a obsahuje již publikované práce autorky v této problematice. Po jazykové stránce je práce na dobré úrovni a čtivá.

Hodnocení:

a/ předností práce je zvolené téma, které je vysoce aktuální, prioritní a originální v národním i mezinárodním měřítku.

b/ obsahová stránka práce přesvědčivě dokumentuje, že se autorce podařilo shromáždit a analyzovat data, která jsou svým rozsahem v odborné literatuře výjimečná. Zjištěné poznatky jsou prioritní povahy a dávají vědecký podklad diagnostickým postupům, dosud fakticky nezhodnoceným. Autorka vychází z hlubokých teoretických znalostí problematiky diabetické neuropatie s důrazem na neuropatii tenkých vláken. Dokázala obohatit aktuální poznatky o diagnostice a patofyziologii časných stádií diabetické neuropatie s cílením na postižení tenkých vláken a následně dokázala samostatně zhodnotit a doporučit vhodné diagnostické postupy pro osoby trpící neuropatií tenkých vláken.

c/ Autorka si ve své dizertační práci vytyčila ambiciózní, ale jasné cíle, které dokumentují hlubokou znalost problematiky a její schopnost vystihnout podstatu problému. K jejich zodpovězení zvolila **správné hodnotící instrumenty**, shromáždila dostatečné množství dat, které umožnily jejich statistické zhodnocení v souladu s požadavky vědecké metody. Zjištěná data správně a logicky interpretuje v rámci morfologické a neurofyziologické problematiky diabetické neuropatie.

d/ Práce koresponduje se zvoleným názvem a obsahově splňuje návaznost na stanovenou hypotézu a jednotlivé cíle práce. Autorka přinesla nové a originální poznatky o možných patofyziologických mechanismech vzniku časných stádií diabetické neuropatie. Zhodnotila význam morfologických i neurofyziologických diagnostických metod pro časnou diagnostiku diabetické neuropatie. Ověřila možnosti laboratorního i praktického využití **neinvazivního a relativně jednoduchého termického kvantitativního testování senzitivity diabetiků pro možnost brzkého stanovení časných stádií diabetické neuropatie s poškozením tenkých vláken a k detekci pacientů s diabetem s vyšším rizikem přítomnosti kardiální autonomní neuropatie**. Autorka provedla porovnání přínosu validovaných dotazníků k detekci časných neuropatických symptomů u diabetiků v klinické praxi s ostatními diagnostickými metodami.

e/ Autorka svou dizertační prací významným způsobem přispěla ke zlepšení diagnostiky časných stádií polyneuropatií, zejména diabetické neuropatie, která představuje závažný společensko-ekonomický problém. Právě časná diagnostika diabetické neuropatie umožňuje využít režimová a léčebná opatření ještě v době, kdy poruchy periferních vláken jsou alespoň částečně reverzibilní. To umožní významně oddálit vznik těžších forem diabetické neuropatie. Právě těžší formy diabetické neuropatie jsou důležitým rizikovým faktorem vzniku diabetické nohy a příčinou invalidizace u diabetiků v produktivním věku, nežádá se s rizikem amputace postižených končetin. Podobně prevence a brzký záchyt zvl. pokročilých stádií kardiální autonomní neuropatie je nezbytnou prevencí rozvoje maligních arytmií s náhlou srdeční smrtí. Autorka svými poznatky rovněž přispěla k teoretickému pochopení patofyziologie vzniku diabetické neuropatie a neuropatické bolesti, která významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s různými formami neuropatie tenkých vláken a též k vysvětlení vysoké prevalence příznaků deprese a anxiety u tohoto onemocnění.

f/ **Otázky:**

1. **Jaký vyšetřovací postup u diabetiků by autorka navrhovala při zavedení těchto nových metod do běžné praxe.**
2. **Proč se vyvine bolestivá forma diabetická neuropatie jen u části diabetiků?**
3. **Domnívá se autorka, že i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu může karotická autonomní neuropatie mít vliv na hodnoty karotické intimomediální šíře a potažmo na rozvoj aterosklerózy?**
4. **Jak si autorka vysvětluje, že nižší věk a právě diabetes mellitus 2. typu patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory emočního stresu?**

g/ Dizertační práce dokládá schopnost autorky ovládnout obsáhlou a náročnou klinickou, morfologickou a neurofyziologickou problematiku diabetické neuropatie tenkých vláken za pomoci znalosti světového písemnictví a za použití vědeckých metod. Potvrzuje tím své předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Práce přinesla prioritní a originální poznatky

a představuje ojedinělou aktivitu na domácí i mezinárodní půdě, kde je tato problematika cílem intenzivního výzkumu.

Doktorandská dizertační práce MUDr. Veroniky Potočkové splňuje požadavky kladené na práce tohoto typu ve smyslu § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Navrhuji komisi pro obhajoby kandidátských dizertací, aby předloženou práci posoudila kladně a uchazečce udělila titul „Ph.D.”

V Hradci Králové dne 18.8. 2022

MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové