

Oponentský posudek dizertační práce

MUDr. Michal Krěma

I. interní klinika LF UK v Plzni

Vyšetřovací metody mikrocirkulace kůže u syndromu diabetické nohy

Autor v předkládané dizertační práci představuje přehled svých prací, které souvisí s měřením mikrocirkulace metodou laser-Doppler u pacientů s diabetes mellitus. Úvodní část dizertační práce je pojata velmi stručně, což má bohužel negativní dopad na porozumění formulovaným hypotézám, významu prováděných experimentů i prezentovaných výsledků zejména pro čtenáře, který se v oblasti mikrocirkulace rutinně neorientuje. Přestože je problematika mikrocirkulace velmi komplexní, autor opominul do textu zařadit alespoň některé základní fyziologické poznámky, které by se týkaly regulace mikrocirkulace u zdravých osob a u pacientů s diabetem a které by zdůraznily rozdíly mezi oběma zmíněnými skupinami.

Svým rozsahem (41 stran textu) je práce spíše kratší. Experimenty, jejichž popis tvoří základ dizertační práce a které autor samostatně prováděl, mají racionální odůvodnění a formulaci hypotéz. Metodika je popsána přijatelným způsobem, i když by uvedení více podrobností práci dodalo exaktnější charakter. Autor v některých případech používá i inovativní metodické postupy. Při prezentaci výsledků autor směšuje číslování obrázků a grafů, některé obrázky nečísluje vůbec. To samé se týká tabulek, z nichž některé číslovány nejsou, a jiné jsou směšovány s grafy. Uvedené nedostatky snižují přehlednost předkládaných výsledků a srozumitelnost práce. Diskuze je vedena stručně, v některých místech je až příliš málo rozvedená. Vychází zejména ze srovnání se zahraniční literaturou. V dizertační práci je použito celkem 83 citací. Bohužel pouze 13 z nich je z období posledních pěti let. Rozvoj experimentálních metod používaných při vyšetření cév v experimentech *in vivo* i *in vitro* se však v posledních letech nijak nezastavil a jistě by bylo vhodné použít novější soubor citací, který by mohl významným způsobem podpořit výsledky autorovy práce.

V plném rozsahu je připojena jedna originální publikace ve vztahu k tématu dizertační práce, která byla publikována v časopise s IF a kde je autor dizertační práce uveden jako první autor. Další originální práce (opět první autorství) uvedená v celém rozsahu byla odeslána do tisku do časopisu s IF. Autor oponované práce je dále spoluautorem pěti originálních publikací s IF, které jsou cíleny mimo téma dizertační práce. Autor práce bohužel nezařadil

do dizertační práce přehled své publikační aktivity, avšak učinil tak alespoň v jejím autoreferátu.

Je nutno zdůraznit, že po formální stránce má oponovaná dizertační práce řadu někdy i závažných nedostatků, které by autor jistě mohl odstranit pečlivějším přístupem a větší pozorností věnovanou sepsování tak významného dokumentu, kterým dizertační práce bezesporu je.

Dosažené výsledky:

Autor na základě předložených výsledků popisuje:

- vzestup mikrovaskulární reaktivity vlivem hyperinzulinémie
- vzestup mikrovaskulární reaktivity po fyzické zátěži (výsledek vedl k prioritní publikaci)
- změny ve frekvenčním spektru mikrocirkulace u pacientů s diabetickou neuropatií
- zlepšení hojení rány u pacientů s defekty po podání plazmy obohacené trombocyty
- ve shodě s dalšími autory jeden z parametrů stimulované mikrovaskulární perfúze jako poměrně robustní parametr mikrovaskulární reaktivity

K práci mám následující připomínky a otázky:

1. V první uvedené studii autor používá termín fyziologické hyperinzulinémie. Není to *contradictio in adjecto*? Jaká hyperinzulinémie je fyziologická???
2. Autor v závěru své první studie uvádí, že rozdíly v mikrocirkulaci mezi obézními pacienty a pacienty s DM by mohly být způsobené oxidačním stresem a inzulinovou rezistencí. Vzhledem k tomu, že oba tyto parametry nebyly kvantifikovány, je tento závěr čistě spekulativní.
3. Proč autor ve svých experimentech nepoužíval též běžně dostupné biochemické parametry, které by pomohly kvantifikovat právě například oxidační stres nebo dysfunkci endotelu?
4. Vzhledem k tomu, že ve studii sledující vliv fyzické aktivity na mikrovaskulární reaktivitu nebyla použita kontrolní skupina zdravých osob, je nemožné určit, zda se jedná o jev specifický pro pacienty s diabetem. Podle autorova kritického zvážení, je možné, aby byly pozorované změny způsobeny nespecifickými vlivy, např. mechanickou zátěží (která by tom případě nemusela být nutně vyvolána fyzickou zátěží celého organismu) nebo zvýšenou perfúzí namáhaných a remodelovaných tkání (kost, svalově-vazivový aparát)?

5. Jak autor správně uvádí, počet pacientů ve studii s plazmou obohacenou trombocyty je velmi malý a tento výzkum je třeba považovat spíše za pilotní studii proveditelnosti experimentu. Vzhledem k hypotéze, ověřoval autor koncentraci a stabilitu PDGF a TGF-beta v podávaném koncentrátu? Bylo by možné aplikovat na defekty samotné růstové faktory pomocí nějaké lékové formy (roztok, gel) bez náročné koncentrační procedury?
6. Proč autor neuvedl alespoň předběžné výsledky měření mikrovaskulární reaktivity v ošetřovaných defektech?

Celkové hodnocení:

Předložená dizertační práce je věnována důležitému a málo prostudovanému tématu. Přestože má po formální stránce řadu významných nedostatků, autor formulovanými hypotézami, provedením originálních experimentů i publikací výsledků požadovaným způsobem prokázal schopnost samostatně vědecky pracovat.

Autor ve své dizertační práci prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji proto udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 28.4.2010

Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK

U nemocnice 1, 12808 - Praha 2