

Oponentský posudek na disertační práce „Vliv transplantační léčby na komplikace diabetu“,

autor : **MUDr. Petr Bouček**, IKEM Praha 2013

Předložená dizertační práce má 62 stran, a dále pět příloh. Práce je rozdělena do 7 hlavních kapitol, osmou tvoří přílohy 1-6

Na začátku úvodu autor probírá patofyziologické otázky vzniku a vývoje diabetické mikro/makroangiopatie a jednotlivých forem neuropatie a diabetické nohy. V druhé části úvodu se autor zabývá možnostmi časně detekce a významem jednotlivých preventivních a léčebných opatření se zvl. zaměřením na léčbu transplantační (str. 8 -22).

V druhé kapitole jsou uvedeny hlavní cíle práce a hypotézy, z kterých studované otázky vycházejí, dále použité metodiky a popis souboru (str. 23 – 25).

Cíle dizertace jsou stručně a jasně formulovány : a) prospektivně zhodnotit vliv orgánové transplantace pankreatu s následnou normalizací glukózového metabolismu na vybrané parametry diabetické neuropatie tenkých vláken b) retrospektivně porovnat efekt transplantace ledviny na prognózu nemocných s diabetem typu 2. a chronickým selháním ledvin a osob bez diabetu

Autor vychází z hypotézy, že longitudinálním sledováním nemocných pomocí spektra dostatečně citlivých metod bude možné prokázat, že dlouhodobá normalizace, případně významné zlepšení glukózového metabolismu po orgánové transplantaci pankreatu povede k stabilizaci či dokonce regresi diabetické neuropatie včetně postižení tenkých nervových vláken. Druhá hypotéza předpokládá, že prognóza nemocných s diabetem 2. typu po transplantaci ledviny je v základních ukazatelích již srovnatelná s prognózou nemocných bez diabetu a renální transplantace je tak úspěšnou metodou léčby chronického selhání ledvin i v této skupině nemocných .

U nemocných s diabetem 1. typu před a po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu s dobrou funkcí obou štěpů a nezávislostí na zevním inzulínu byly vyšetřeny :

-testy kardiopulmonálních reflexů (modifikovaná sestava dle Ewinga (Ewing and Clarke 1986), 14 parametrů) včetně odpovědi katecholaminů na postavení (ortostázu) a vyšetření spektrální analýzy variability srdeční tepové frekvence (s využitím rychlé Fourierovy transformace, ve 3 polohách – leh 1, stoj, leh 2) před a po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu

- provedeno vyšetření zaměřené na morfologii tenkých nervových vláken, vyšetření počtu epidermálních vláken v kožních biopsiích z oblasti dolních končetin před a po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu.

Analýza biopsických vzorků byla prováděna ve spolupráci s Neurologickou klinikou (prof. Claudia Sommer) Univerzity ve Würzburgu, odkud byla rovněž převzata příslušná metodika na Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM

U nemocných s diabetem typu 2 a chronickým selháním ledvin po transplantaci ledviny byla provedena retrospektivní analýza základních parametrů efektu transplantace, přežívání nemocných a štěpů ledviny a výskyt vybraných komplikací a jejich srovnání s nemocnými bez diabetu.

Třetí a nejobsáhlejší kapitola je věnována dosaženým výsledkům (str 26 – 46).

Ad a autonomní neuropatie v oblasti KV systému:

přes významný rozdíl v dlouhodobé úrovni metabolické kompenzace (Tx L+P vs. Tx L: glykovaný hemoglobin HbA1c 34(4) vs. 68(9) mmol/mol, $p < 0,001$) se potransplantační

nálezů u kombinované transplantace ledviny a pankreatu u standardních testů kardiovaskulárních reflexů ani u sledovaných parametrů spektrální analýzy variability tepové frekvence významně nelišily od nálezů u nemocných po pouhé izolované transplantaci ledviny.

Tyto výsledky dle autora svědčí pro velmi pokročilé a s vysokou pravděpodobností ireverzibilní změny autonomního nervového systému u vyšetřovaných pacientů. Spektrální analýza variability tepové frekvence nepřinesla z hlediska diagnostiky v porovnání se standardními testy kardiovaskulárních reflexů nové informace.

Ad b morfologie tenkých vláken a počet epidermálních vláken (ENV) v kožních biopsiích DK :

vyšetření bylo provedeno u nemocných s diabetem typu 1, kteří podstoupili transplantaci pankreatu (kombinovaná transplantace - Tx L+P, následnou transplantaci pankreatu po předchozí transplantaci ledviny - Tx L (+P)), izolovanou transplantaci pankreatu u neuremických příjemců - Tx P).

kontrolní vyšetření byla provedena po 18 (4) měs., 30(5)měs., a u 12 nemocných po 8(05) rocích.

V bioptických vyšetřeních provedených před Tx z obou oblastí dolních končetin byla zjištěna významně nižší denzita epidermálních nervových vláken ve srovnání se zdravými kontrolami. Epidermální nervová vlákna (ENV) zcela chyběla v bioptických vzorcích ze stehna, resp. z bérce u 7, resp. 12 příjemců pankreatického štěpu. Klinická neuropatie s prahem vibračního cití větším než 21 V byla kromě 1 osoby přítomna u všech příjemců.

Po Tx 2.5r U biopsií z oblasti stehna došlo ke zvýšení počtu epidermálních nervových vláken, které však ve všech případech nepřesáhlo hodnotu 1 ENV/mm a změny v počtu vláken ve skupině jako celku nedosáhly statistické významnosti. K významným změnám nedošlo ani v klinických ukazatelích diabetické periferní (a autonomní) neuropatie, tedy prahu vibračního cití (nebo v parametrech testů kardiovaskulárních reflexů).

U kandidátů kombinované transplantace ledviny a pankreatu byla přítomna neuropatie velmi pokročilého stupně provázená úbytkem až úplným chyběním tenkých nemyelinizovaných epidermálních vláken v oblasti dolních končetin. Po úspěšné transplantaci s dlouhodobým trváním normoglykemie (u části souboru až 8 let) nedošlo k žádnému zlepšení oproti vstupní úrovni denzity epidermálních nervových vláken. Nálezů potvrzují strukturální, velmi pravděpodobně ireverzibilní charakter pokročilých stadií diabetické neuropatie tenkých vláken v oblasti dolních končetin.

Ad c Přežívání nemocných a štěpů se v monocentrické retrospektivní studii u nemocných s diabetem 2. typu a chronickým selháním ledvin významně nelišilo od kontrolní skupiny osob bez diabetu. Obdobně byl srovnatelný i výskyt většiny sledovaných komplikací v obou skupinách nemocných s výjimkou počtu amputací, které se vyskytly pouze u diabetických pacientů. Transplantace ledviny tak i u pacientů s diabetem typu 2 představuje úspěšnou formu náhrady funkce ledvin.

Čtvrtou kapitolu tvoří Diskuze (str.47 -53), pátou Závěry (str. 54), šestou Literatura (str.55 – 60), sedmou kapitolu Seznam použitých zkratk (str 61), osmou kapitolu Přílohy 1- 5 .

Výsledky byly publikovány a diskutovány v časopisech s IF, včetně prestižního Diabetes Care. Práce byly tedy recenzovány prominentními odborníky a role oponenta je tak ulehčena, přesto bych rád kandidátovi položil několik otázek :

1) jak by autor popsal význam HbA1c v jednotlivých fázích DM z hlediska ovlivnění vzniku a vývoje neuro/mikroangiopatie. Uvedené nálezy po Tx P-L s HbA1c v nediabetickém pásmu nejsou odlišně lepší ve srovnání s nálezy u izolované Tx L, s HbA1c kolem 60 – 70 mmol/mol. Naopak závěry z 30 letého trvání DCCT ukazují na desetiletí přetrvávající rozdíly ve vývoji mikro/neuropatie, pokud nebyla včas použita intenzivní terapie, a tyto rozdíly přetrvávají i po převedení z iniciální cca 6 leté konvenční léčby na intenzivní léčbu doprovázenou velmi těsnou kompenzací srovnatelnou s nemocnými od počátku léčenými intenzifikovaným režimem.

2) algické formy PNP bývají doprovázeny demyelinizací tenkých vláken, pozoroval autor po Tx změny v jejím výskytu a změny v klinickém obraze?

3) závěry z hodnocení 30 letého trvání DCCT znovu výrazně akcentují KV formu vegetativní neuropatie jako nezávislý rizikový faktor pro morbiditu a náhlou smrt. Jak se v sledovaných souborech tento rizikový faktor projevoval ?

4) ze statistického pohledu vyplývá, že změny po Tx byly při daném počtu sledovaných nesignifikantní mimo jiné i pro vysoké SD. Nicméně se zdá, že např. hodnoty ENV u části souboru po Tx definovaném jako $x + SD$ ($+2SD$) se blíží, možná překrývají s nálezy u kontrolní skupiny $x - SD$ ($-2SD$) (Tab.2). Neměla být těmto nemocným věnována větší pozornost už proto, že PNP lze považovat za heterogenní syndrom z hlediska patogeneze, klinického obrazu atd. Tím spíše, že do analýzy byli zahrnuti i nemocní i s pouhou Tx-P, bez CHRI.

5) Byly rozdíly mezi ENV/mm mezi bércelem a stehnem u DM signifikantní? Čím jsou dány ?

Na konec této části posudku mám formální připomínku .

Chybějící stránkování v obsahu, chybějící seznam tabulek a jejich umístění spolu s příliš stručně pojatou kapitolou Metody a soubor je spojeno s obtížnou orientací v textu disertační práce.

Závěrem :

MUDr Petr Bouček splnil jak po formální stránce, tak po odborné a vědecké všechny požadavky nutné k udělení titulu PhD. Prokázal schopnost samostatně pracovat i spolupracovat se zahraničním pracovištěm. Zvládl velmi dobře metody prospektivního longitudinálního sledování , ale i metody retrospektivní analýzy a to u velmi složitých náročných souborů, jaké představují nemocní s diabetem typu 1 i 2 s pozdními orgánovými komplikacemi, řešenými transplantačními metodami. Při zpracování a interpretaci získaných dat ukázal velké znalosti a spíše nadměrnou kritičnost. Svými poznatky, v některých souvislostech prioritními, obohatil mezinárodní diskusi o patogenezi, diagnostice a klinice diabetické PNP a to jak její periferní tak vegetativní formy. Lze to dokumentovat skutečností, že všechny studie, na kterých je dizertační práce založena, autor publikoval jako první autor v časopisech s IF, včetně vysoce prestižního Diabetes Care s $IF > 7$. Svými analýzami MUDr Petr Bouček přispěl rovněž k poznání, že transplantace ledviny i u pacientů s diabetem typu 2 představuje úspěšnou formu náhrady funkce ledvin.

Jednoznačně doporučuji udělit MUDr P.Boučkovi titul PhD.

