

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Eva Horová, 1 LF UK v Praze

Název: Mikrovaskulární reaktivita a funkce endotelu u diabetes mellitus a dalších endokrinopatií

Oponent: prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc., Diabetologické centrum Krajské nemocnice T. Bati, a. s. Zlín

Doktorandská dizertační práce MUDr. Evy Horové je zaměřena na studium endotelové dysfunkce a mikrocirkulace u diabetu 1. a 2. typu, u pacientů s Cushingovým syndromem a některými dalšími metabolickými a hormonálními odchylkami. Dizertační práce má 94 stran vlastního textu, je doplněna přehledem 190 literárních citací, vesměs velmi moderních a aktuálních, seznamem publikací autorky se vztahem k tématu dizertační práce (3 práce - z toho 2 s impact faktorem), dále je uvedeno 7 prací velmi hodnotných a zajímavých - z toho 3 s velmi dobrým impact faktorem, dále rukopis připravený k publikaci, který se rovněž týká endotelové dysfunkce. Autorka přidává seznam prací prezentovaných na kongresech a symposiích – celkem 17, a to jsou jen abstrakta prací, kde je autorka 1. autorem nebo práci prezentovala. Připojuje i 6 separátek publikací, více než desítka prací je zveřejněna v renomovaných zahraničních časopisech. Připojeno je i dalších 6 článků in extenso vztahujících se k dané problematice, které tvoří taktéž podklad doktorské dizertační práce. O kvalitě těchto odborných sdělení svědčí také vysoká citovanost v řadě převážně zahraničních prací.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Předkládaná dizertační práce je zaměřena na významný problém diabetu 1. i 2. typu, na diabetické kardiovaskulární komplikace spojené s hyperglykemií. Důležitost tématu je znásobena vzrůstající prevalencí diabetu na celém světě i prevalencí diabetu v České republice. Mikrovaskulární reaktivita a funkce endotelu jsou stejně významné i u dalších metabolických a hormonálních poruch. Autorka se však věnuje z endokrinopatií především Cushingově syndromu. Endotelové buňky pomocí různých mediátorů ovlivňují vazomotorickou činnost cév, permeabilitu cév a další cévní funkce a mnohé faktory vedou k jeho aktivaci a dysfunkci. Autorka se ve své dizertační práci zabývá těmi faktory, které předcházejí rozvoj aterosklerotických změn. V práci ověřuje hypotézu o vlivu některých těchto faktorů a popisuje změny ve sledovaných parametrech po odstranění nebo zmírnění ovlivňujícího faktoru na mikrovaskulární reaktivitu a funkci endotelu. V práci byly

prezentovány čtyři hlavní výzkumné projekty týkající se jak diabetu 1. i 2. typu, tak Cushingova syndromu. Získaná data byla publikována nejen v domácích, ale i v zahraničních časopisech. Výsledkem práce jsou nové poznatky ovlivnění poruch funkce endotelu a mikrovaskulární reaktivity i cévních komplikací. Přehledně jsou uvedeny biochemické i instrumentální metody hodnotící funkci endotelu. Autorka vychází z rozsáhlých teoretických znalostí, práce je hodnotným příspěvkem k možnému snížení rizika a prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Cíle dizertační práce:

Cílem práce je doložit na 4 přesně definovaných souborech pacientů s metabolickými a hormonálními poruchami vliv těchto patologických podmínek na regulaci mikrovaskulárního řečiště. Autorka vychází z hypotézy, že po odstranění patologických podmínek dojde k normalizaci, resp. zlepšení změn v mikrocirkulaci.

Specifické cíle práce byly následující:

- zhodnotit kožní mikrovaskulární reaktivitu a faktory, které ji mohou u pacientů s Cushingovým syndromem ovlivňovat
- zhodnotit vliv změny glykémie na mikrovaskulární reaktivitu během hyperinzulinemického, izoglykemického a hyperglykemického clampu u pacientů s DM1T
- porovnat mikrovaskulární reaktivitu, metabolické parametry a parametry funkce endotelu nalačno a postprandiálně u DM2T
- porovnat parametry glykemické variability a její vliv na mikrovaskulární reaktivitu u pacientů s DM1T

Zvolené metody dizertace:

Zvolené metody jsou podrobně rozebrány autorkou v jednotlivých kapitolách předkládané práce a všechny metody odpovídají nejmodernějším vědeckým poznatkům. Úroveň předkládané metodiky odpovídá úrovni metabolické laboratoře, která se zapsala do historie české, ale i světové diabetologie některými významnými objevy.

Výsledky dizertace s uvedením nových poznatků:

Na základě podrobných studií dospěla autorka k těmto závěrům: ve studii zabývající se mikrovaskulární reaktivitou MVR a funkcí endotelu u pacientů s Cushingovým syndromem, hyperkortizolémií zjistila sníženou MVR, která dosud u pacienta s Cushingovým syndromem

nebyla popsána, která přetrvává i po úspěšné operační léčbě, je ovlivňována arteriální hypertenzí. MVR je nejvíce snížena u pacientů, kteří mají současně arteriální hypertenzi a diabetes mellitus.

Ve studiu vlivu navozené hyperglykémie zjistila pozoruhodný poznatek, že inzulin má pravděpodobně významný vliv na regulaci MVR díky vazodilatačnímu efektu.

Ve studii zabývající se vlivem příjmu potravy popsala několik korelací mezi MVR a cytoadhezivními molekulami (E-P-selektinem, ICAM-1) i parametry oxidačního stresu MDA, KD, a dále, že MVR je v postprandiálním stavu u pacientů s diabetem pravděpodobně ovlivněna inzulinémií a inzulinovou rezistencí.

Ve studii porovnávající hyperglykemické parametry neprokázala změny mezi parametry GV a MVR.

Autorka sama uvádí limitaci vlastní práce menšími soubory pacientů a to proto, že v této oblasti panuje značná rozporuplnost dosavadních znalostí o MVR a funkci endotelu, dále přísnými vstupními kritérii či náročností prováděného vyšetření i nízký výskyt některých specifických onemocnění a také tím, že vyšetřovací metody použité v práci nejsou zatím rutinně používány v praxi a vyhodnocování není zatím standardizováno. Ukazuje se však, že navrhovaná škála vyšetření a upřesnění poruch MVR a funkce endotelu a poznání a určení hranic vlivu rizikových faktorů MVR, může být velkým přínosem v prevenci kardiovaskulárního postižení.

Význam pro společenskou praxi a rozvoj vědy:

Doktorandská dizertační práce MUDr. Evy Horové přináší řadu nových poznatků v oblasti patofyziologických mechanismů, které se podílí na rozvoji mikrovaskulární reaktivity a funkce endotelu. Autorka svými studii přispěla i k poznání klinického významu endotelové dysfunkce a MVR a naznačila směr možnosti využít těchto nových poznatků v prevenci kardiovaskulárních onemocnění u metabolických a hormonálních poruch zvláště u diabetu 1. a 2. typu.

Závěr

Doktorandská dizertační práce MUDr. Evy Horové se zabývá závažným současným problémem kardiovaskulárního postižení u metabolických a hormonálních poruch, zvláště u diabetu 1. a 2. typu a Cushingova syndromu. Doktorandská dizertační práce vznikla na našem špičkovém pracovišti metabolické laboratoře 3. interní kliniky 1 Lékařské fakulty a je podložena podrobnými statistickými výsledky. Je řešena na vysoké metodické úrovni podložena širokou znalostí dostupné literatury. Zpracování i praktické záměry jsou plně na úrovni dnešních medicínských vědomostí. Tématika práce je správně a vhodně volena

seznamem publikovaných prací k tématu dizertační práce. Teoretická i medicínská příprava jsou dokladem schopnosti vědecké práce i tvořivého myšlení autorky.

Doporučuji, aby práce MUDr. Evy Horové byla přijata k obhajobě a po obhajobě dle §47 VŠ zákona 111/98 Sb jí byla udělena hodnost

doktoranda věd s titulem „Ph.D.“.

ve Zlíně 6. 11. 2012

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.