



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE
12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5
Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

V Praze dne 9. 5. 2014

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Autor: MUDr. Tomáš Kotulák

Pracoviště: 1. lékařská fakulta UK Praha

Název práce: Faktory ovlivňující metabolismus glukózy a zánětlivou reakci u kriticky nemocných pacientů

Předložená disertační práce MUDr. Kotuláka se zabývá aktuální problematikou – faktory pooperační stresové odpovědi u pacientů, kteří se podrobují elektivnímu kardiochirurgickému výkonu, a adaptační metabolickou reakcí, která tuto operaci doprovází. Byly vyšetřeny 2 soubory pacientů hospitalizovaných na Klinice kardiovaskulární chirurgie Kardiocentra IKEM a na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze. Práce dr. Kotuláka byla součástí širší studie, hodnotící řadu zánětlivých, metabolických, hemodynamických a dalších parametrů spolu s klinickými ukazateli pooperačního průběhu.

V obou částech studie autor analyzoval sérové koncentrace biochemických markerů se známým vztahem k inzulinové rezistenci a metabolismu glukózy a dále změny exprese mRNA dvou cytokinů tukové tkáně (adipokinů) – růstového faktoru fibroblastů (FGF-21) a adipocytárního fatty acid binding proteinu (A-FABP) v tukové tkáni, ve svalovině a v cirkulujících leukocytech v průběhu operace. Studie prokázala zvýšenou genovou expresi i zvýšení sérových hladin obou těchto markerů po kardiochirurgickém výkonu. Za nejvýznamnější lze označit objev, že na vystupňované produkci A-FABP během aseptické stresové reakce se nepodílí tuková tkáň, ale periferní monocyty.

Z formálního hlediska má disertace přiměřený rozsah 75 stran, na které navazuje 51 stran příloh – publikační aktivita dr. Kotuláka a plné texty publikací, kde je dr. Kotulák hlavním autorem. Práce obsahuje 23 grafů a 2 tabulky a je členěna do oddílů podle zvyklostí vědeckých publikací. Úvodní kapitola v délce 21 stran přináší přehled problematiky s důrazem na fyziologii a patofyziologii adipokinů a jejich vztah k inzulinové rezistenci. Tento přehled vychází z recentní literatury i z předchozích výsledků pracoviště prof. Haluzíka a je délkou i pojetím úměrný vlastnímu tématu.

Nejdlejší část je věnována vlastním klinickým studiím, jejich metodice, výsledkům a diskusi. Tyto výsledky autor publikoval v odborném tisku včetně 2 prací v časopisech se stanoveným IF.

Práce je připravena pečlivě, srozumitelně a přehledně. Výsledky jsou prezentovány přehledně, s kvalitní obrazovou dokumentací a poskytují dostatečnou oporu pro vyvozené závěry.

Hlavním limitem studie, kterého si je vědom i autor, je relativně nízký počet pacientů – v 1. části studie 15 pacientů, ve 2. části 31 pacientů. Tento počet je dán objektivními faktory, tj. vstupními kritérii a frekvencí výkonů na chirurgických pracovištích, a je srovnatelný s jinými publikovanými studiemi u kardiochirurgických pacientů.

Domnívám se, že by bylo vhodné v textu uvést případný výskyt zánětlivých nebo jiných pooperačních komplikací. A pokud došlo k těmto případům, zda byly pacienti ze statistického hodnocení vyřazeni. Vzhledem k velikosti souboru počet komplikací jistě neumožnil statistické srovnání sledovaných markerů s nekomplikovanými případy. Bylo by nicméně zajímavé porovnat expresi a sérové koncentrace adipokinů ve vztahu k nekomplikované operaci a ve vztahu k sepsi. Dosavadní publikované práce se vesměs opírají o malé soubory pacientů (Gariani et al. 2013).

Z výsledků vyplývá, že hladiny CRP na konci operace se významně lišily ($p = 0,009$) mezi podskupinami pacientů (jednalo se o nediabetiky), kteří v následujících 4 dnech vyžadovali, resp. nevyžadovali inzulínovou terapii. Není uvedeno, zda se tato rozdílná dynamika CRP udržela i během celého sledovaného období a zda byly tyto rozdíly nalezeny i u dalších zánětlivých mediátorů. S tím souvisí další podotázka, týkající se 2. klinické studie. Existuje nějaké vysvětlení pro nižší předoperační hladiny CRP u diabetiků ve srovnání s nediabetiky?

Autor uvádí, že se pooperační maximální hladiny IL-6 mezi sledovanými skupinami (diabetiky vs. nediabetiky) signifikantně nelišily. Nicméně z grafů jsou patrné vyšší hladiny IL-6 u nediabetiků. Na větším souboru pacientů by se tyto rozdíly zřejmě potvrdily jako statisticky významné (str. 47).

Drobná výtká se týká citované literatury. Uvedených 141 citací dokládá výbornou orientaci autora v dané problematice, nicméně zápis citací by si zasloužil jednotný způsob.

Závěr: Předložená práce je po formální i obsahové stránce dobře zpracována a přináší nové poznatky. Práce dokládá, že MUDr. Kotulák má dostatečné teoretické znalosti a je schopen samostatné vědecké práce i prezentace jejích výsledků.

Doporučuji proto, aby práce byla přijata v předložené formě a aby na jejím základě byl MUDr. Kotulákovi udělen titul PhD.



Dr. P. Maruša

Další dotazy:

1. V úvodní části autor - na základě literárních údajů - tvrdí, že hyperglykémie zvyšuje hladiny cirkulujících prozánětlivých cytokinů. O větu dál pak čteme, že při hyperglykémii dochází k imunosupresi funkce neutrofilů a monocytů, poruše chemotaxe a fagocytózy. Je možné tento rozpor nějak vysvětlit?
2. U obézních pacientů jsou - ve srovnání se štíhlými jedinci - relativně vyšší hladiny řady zánětlivých cytokinů včetně TNF α a IL-6. Hovoří se zde o subklinickém systémové zánětu s možným podílem na vzniku inzulínové rezistence. Můžeme odhadnout, nakolik se na tomto chronickém „zánětu“ podílí imunokompetentní buňky a nakolik tvorba cytokinů tukovými buňkami?
3. Je správné tvrzení, že leptin je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních příhod? Nebo je hladina leptinu pouze markerem jiných patogenetických faktorů spojených s obezitou. Jak to dát do souladu s fyziologickými vlastnostmi leptinu, např. vlivem na inzulínovou rezistenci?
4. V závěru autor uvažuje o možném využití sérových hladin FGF-21 a A-FABP jako o prognostického faktoru některých kritických stavů. Poskytují nám tyto proteiny nějakou odlišnou informaci ve srovnání se standardně užívanými zánětlivými parametry nebo pouze reflektují probíhající zánětlivý stav?