

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Michal Huml

TÉMA: VLIV GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU NA KOMPENZACI DIABETES MELLITUS 1 V DĚTSKÉM VĚKU

K posouzení předložená dizertační práce má 99 stran, 7 tabulek a 27 grafů. Je členěna dle obvyklého schématu na obsah, úvod, přehled o současném stavu problematiky, cíle práce, materiál a metodiku, výsledky, diskusi a závěr práce. Literatura obsahuje 192 citací, zastoupení recentních citací je obvyklé. Dizertační práce je doplněna o publikační činnost autora v impaktovaných i neimpaktovaných časopisech.

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Zvolené téma považuji za velmi zajímavé a svým způsobem novátorské. Problematika gastrointestinálních hormonů ve zdraví i nemoci je komplexní povahy a patofyziologický mechanismus není v řadě případů znám. Nejen v české, ale i ve světové literatuře, je o problematice gastrointestinálních hormonů vztahující se k onemocnění diabetu mellitu 1. typu (T1DM) a k jeho monitoringu relativně málo informací, obzvláště v dětském věku. Především chybí klinické využití uplatňující některé teoretické poznatky v praxi. Význam co možná optimální kompenzace diabetu z hlediska prognózy nemá smysl zdůrazňovat. Proto jakákoli klinická studie, zabývající se touto problematikou, je jistě aktuální a přínosná.

2. Splnění cílů disertační práce

Autor si vytyčil tyto cíle:

2.1. stanovení gastrointestinálních (GIT) hormonů pomocí multiplexové analytické metody u dětské populace s T1DM a jejího posouzení pro využití v klinické praxi

2.2. stanovení plazmatické hladiny jednotlivých GIT hormonů u dětských pacientů (amylin, ghrelin, GIP, GLP-1, leptin, insulin, PP, PYY)

a. stanovit plazmatické hladiny GIT hormonů u souboru dětí T1DM

b. stanovit plazmatické hladiny GIT hormonů u kontrolní skupiny zdravých jedinců

c. stanovit plazmatické hladiny GIT hormonů u pacientů s funkčními bolestmi břicha

2.3. posoudit vliv GIT hormonů na kompenzaci T1DM

a. studovat vliv jednotlivých hormonů na metabolickou kompenzaci dětských T1DM a korelovat hladiny těchto hormonů se základními biochemickými a antropometrickými parametry dětských T1DM

b. stanovení hladin GIT hormonů u skupin T1DM stratifikovaných dle hodnot glykovaného hemoglobinu, a tím posoudit vliv hormonů na kompenzaci onemocnění.

Můžeme konstatovat, že cíle disertační práce byly splněny.

3. Zvolené metody zpracování

Teoretická část je zpracována přehledně. Pečlivě je především rozebrána úloha jednotlivých gastrointestinálních hormonů, která se opírá o recentní poznatky ze světového písemnictví.

Charakteristika jednotlivých souborů je přiměřená požadavkům dizertační práce. Soubor studie tvořilo 55 dětí (19 dětí s T1DM, 21 zdravých kontrol a 15 dětí s funkčními potížemi gastrointestinálního traktu). Soubor 19 dětí s T1DM byl k další analýze dále stratifikován dle hodnoty glykovaného hemoglobinu na skupinu pacientů s hodnotou nad 7 % (9 dětí) a skupinu s hodnotou pod 7 % (10 dětí). Za pozitivní skutečnost považuji začlenění vylučujících kritérií k zařazení pacientů do studie.

Metodika jednotlivých vyšetření je uvedena velmi podrobně a přehledně. Kladem práce je nepochybně statistické zpracování výsledků, z kterého je patrna úzká kooperace klinika se statistikem.

Po formální stránce je práce přehledná

4. Výsledky disertace

Ve skupině dětí s T1DM ve srovnání se zdravými kontrolami:

1. byla prokázána statisticky významná nízká hladina amylinu, což odpovídá literárním údajům,
2. byla prokázána statisticky významná vyšší hladina gastrického inhibičního polypeptidu a nižší hladina ghrelinu,
3. byla prokázána nízká hodnota C-peptidu a vyšší hladina insulinu u dětí s T1DM ve srovnání se zdravou populací,
4. nebyly prokázány statisticky významné rozdíly mezi nemocnými s T1DM a zdravými kontrolami u hladin GLP-1, leptinu, pankreatického polypeptidu a PYY.

U pacientů s T1DM stratifikovaných do skupin dle hodnot glykovaného hemoglobinu byla u obou skupin prokázána statisticky významná nízká hodnota amylinu a vyšší hodnota gastrického inhibičního polypeptidu. Nízká hodnota ghrelinu byla prokázána pouze u dětí s nižším glykovaným hemoglobinem. U obou skupin dětí s T1DM bez ohledu na hodnotu glykovaného hemoglobinu byla prokázána statisticky významná zvýšená hodnota insulinu a nízké hladiny C-peptidu. Významné rozdíly nebyly shledány u dalších hodnocených hormonů.

U dětí s T1DM i u kontrolní skupiny zdravých dětí byla provedena celá řada korelačních analýz mezi jednotlivými gastrointestinálními peptidy. Ve skupině dětí s T1DM byla provedena korelační analýza mezi hladinami GIT peptidů a některými biochemickými parametry. Byly nalezeny pozitivní či negativní korelace mezi některými hodnocenými parametry

U dětí s funkčními gastrointestinálními potížemi a zdravých kontrol nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly u žádného z vyšetřovaných parametrů.

5. Poznámky a připomínky k dizertační práci :

1. relativně větší množství překlepů či vynechání slov činí práci místy hůře čtivou a na několika málo místech méně srozumitelnou. Tato výtka se týká také ne zcela jednotné úpravy v literárních odkazech,.
2. opakovaně uváděný údaj o nízké hodnotě C-peptidu u dětí s T1DM je vhodnější spíše zařadit do části týkající se charakteristiky souboru pacientů s T1DM sledovaných již delší dobu od úvodní diagnostiky. Porovnávat hodnoty C-peptidu se zdravými kontrolami ve výsledkové části je zbytečné a nepodstatné,
3. i když byly provedeny jednotlivé korelační analýzy, proč nebyly podrobeny statistickému zpracování a navzájem porovnány výsledky skupin dětí T1DM s glykovaným hemoglobinem nad a pod 7 % (amylin, gastrický inhibiční polypeptid, ghrelin),
4. cíl dizertační práce „...*stanovení gastrointestinálních (GIT) hormonů pomocí multiplexové analytické metody u dětské populace s T1DM a jejího posouzení pro využití v klinické praxi...*“ a jeho odpovídající závěr patří do části metodologické či do dizertační práce s biochemicko-laboratorním zaměřením, nikoli klinickým,
5. poslední 5.bod v závěru dizertační práce „...*GIT hormony ukazují velký potenciál, jenž v budoucnu umožňují hlubší pochopení...*“ patří do obecného závěru souborného referátu, nikoli do závěru kandidátské dizertační práce,
6. jednotlivý výčet korelačních analýz ve výsledkové části působí na první pohled málo srozumitelným dojmem. Poznatky jsou však vhodně zapracovány a jednotlivé patofyziologické mechanismy adekvátně vysvětleny v diskusi dizertační práce.

Všechny tyto připomínky považuji za méně podstatné a nesnižují celkově dobrou obsahovou úroveň předkládané dizertační práce.

6. Přínos a význam pro praxi :

1. potvrzení nízké hodnoty amylinu a ghrelinu a zvýšené hladiny gastrického inhibičního polypeptidu u T1DM pacientů s perspektivou využití těchto poznatků v léčbě či monitoringu pacientů s diabetem 1.typu,
2. nepotvrzení úlohy gastrointestinálních peptidů v patofyziologii funkčních gastrointestinálních potíží. Nadále tak pokračujeme v hledání „Svatého grálu“ příčin těchto potíží.

7. Autorovi dizertační práce si dovoluji položit následující otázky :

1. existují klinické studie ohledně zařazení eventuelních analog GIT hormonů do klinické praxe u dětských pacientů s T1DM ?
2. má zavedení metody stanovení ghrelinu vyšší vypovídající schopnost při hodnocení kompenzace základního onemocnění oproti dosavadnímu stanovení hladiny glykovaného hemoglobinu a již v praxi ve světě využíváno ?
3. doplňující otázka „ad informandum“ - jaká je finanční náročnost stanovení GIT peptidů metodou multiplexové analýzy ?

8. Závěr

Dizertační práce MUDr. Michala Humla splňuje kritéria kladená na kandidátskou dizertační práci. Cíle dizertační práce byly splněny. MUDr. Michal Huml prokázal v práci, včetně kvalitně zpracované diskuse s odkazy na literární údaje, schopnost nadále vědecky pracovat. Tomu odpovídá i vlastní publikační aktivita včetně článků v impaktovaných časopisech.

Dizertační práci MUDr. Michala Humla „Vliv gastrointestinálního traktu na kompenzaci diabetes mellitus 1 v dětském věku“ doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové 15.1.2011

MUDr. Petr Dědek, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF
500 05 Hradec Králové