



V Olomouci 21. září 2011

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Milada Hobzová, vedoucí lékařka spánkové laboratoře Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP v Olomouci a studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci

Téma práce: „**Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 21. září 2011 ve 13:00.

Komise:

předseda: Prof. MUDr. V. Ščudla, CSc.
místopředseda: Prof. MUDr. I. Krč, DrSc.
členové: Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
Prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.
MUDr. Imrich Mucska
Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.
Doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., MBA

Oponenti:

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.
III. interní klinika FN a LF UP v Olomouci
MUDr. Imrich Mucska
Univerzitná nemocnice Bratislava

Školitel: Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Předsedající přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a stanovisko vedoucího školícího pracoviště k disertační práci. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo⁷ členů komise. Kladně hlasovalo⁷ členů, záporně⁰ členů, neplatných lístků bylo odevzdáno

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Milada Hobzová** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
předseda komise

Otázky komise a oponentů při obhajobě disertační práce MUDr. Milady Hobzové dne 21.9.2011

doktorský studijní program Vnitřní nemoci na LF UP Olomouc

forma studia: kombinovaná

téma obhajované disertační práce: Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe

otázky položené písemně v oponentských posudcích:

Prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP v Olomouci

- Máte srovnání hladin adiponektinu u skupiny zdravých osob bez metabolického syndromu, byť nebyla součástí této práce?**

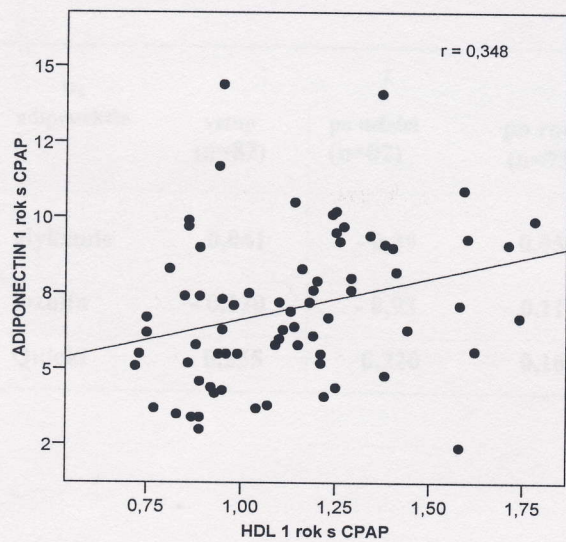
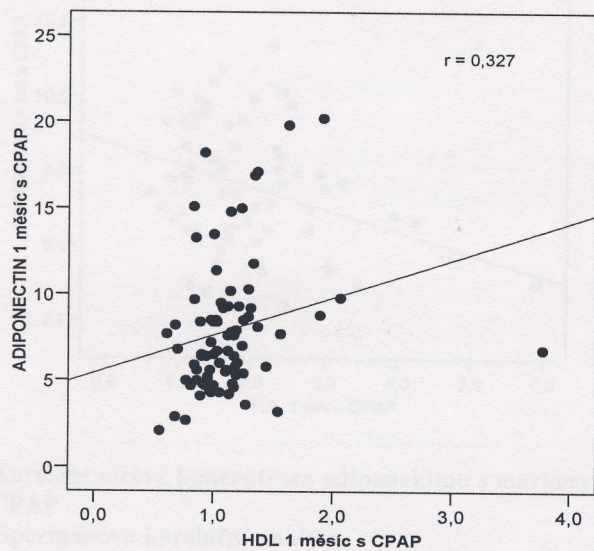
Adiponektin u zdravých osob jsme nevyšetřovali. Sledovali jsme sérovou koncentraci adiponektinu u osob s obstrukční spánkovou apnoí a její změnu po léčbě přetlakovým dýcháním (CPAP). Kontrolní skupinu tvořili pacienti s obstrukční spánkovou apnoí, kteří nebyli léčeni.

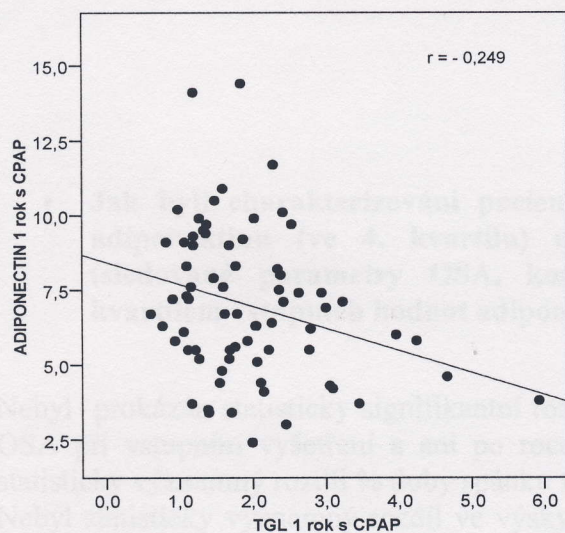
- Vyšetřovali jste některé z markerů inzulínové rezistence a lipidové parametry alespoň u části souboru a byly zde vyjádřeny předpokládané asociace s adiponektinem?**

Ano, vyšetřovali a byly zde vyjádřené předpokládané asociace s adiponektinem, což dokladujeme po statistickém zpracování v následujících tabulkách (pozitivní korelace s HDL cholesterolem a negativní korelační závislost s TGL, pozitivní korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu a Quicki indexu, vypovídající o inzulínové senzitivě).

**Korelace sérové koncentrace adiponektinu s lipidovými parametry – u skupiny léčené CPAP
Spermanova korelační analýza**

Vs adiponektin	r			p		
	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)
HDL cholesterol	0,216	0,327	0,348	0,051	0,003	0,003
TGL	-0,159	-0,123	-0,249	0,153	0,281	0,035

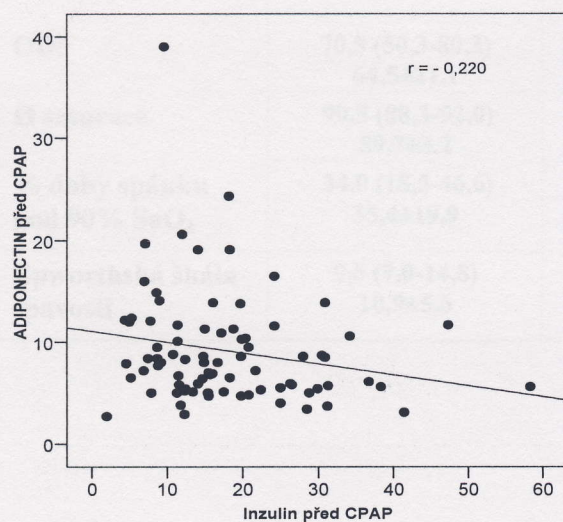




Korelace sérové koncentrace adiponektinu s markery inzulinové rezistence –u skupiny léčené CPAP

Spermanova korelační analýza

Vs adiponektin	r			p		
	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)
glykemie	0,041	- 0,39	0,059	0,720	0,732	0,632
inzulín	- 0,220	- 0,93	- 0,111	0,048	0,416	0,369
Quicki	0,255	0,220	0,160	0,023	0,052	0,202



- Jak byli charakterizováni pacienti s nejvyššími vstupními hodnotami adiponektinu (ve 4. kvartilu) u skupiny pacientů léčených CPAP (sledované parametry OSA, komorbidit) ve srovnání s nejnižším kvantilem vstupních hodnot adiponektinu.

Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi 1. a 4. kvantilem v parametrech OSA při vstupním vyšetření a ani po roce u skupiny léčené CPAP (výjimkou je statisticky významný rozdíl % doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ po roce). Nebyl statisticky významný rozdíl ve výskytu komorbidit mezi 1. a 4. kvantilem při vstupním vyšetření. Viz následující tabulky.

porovnání 1. a 4. kvartilu adiponektinu u pacientů léčených CPAP při vstupním vyš. - parametry OSA

parametr	1.kvartil adiponektinu (<5,4) (norma 5-10 mg/l) n=20	4. kvartil adiponektinu (>11,4) (norma 5-10mg/l) n=20	p 1. vs 4. kvartil
	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	
AHI	66,8 (42,8-75,0) 60,5±22,3	63,5 (36,5-66,9) 53,7±23,0	0,213
ODI	70,5 (50,3-80,3) 64,5±21,1	47,4 (30,5-70,0) 53,1± 29,3	0,083
Ø saturace	90,5 (88,3-92,0) 89,7±3,2	91,0 (87,0-92,0) 89,1±4,3	0,859
% doby spánku pod 90% SaO ₂	34,0 (18,5-46,6) 35,4±19,9	27,2 (15,5-53,5) 37,6±27,8	0,892
Epworthská škála spavosti	9,5 (7,0-14,8) 10,9±5,6	9,5 (6,0-12,8) 9,7±4,9	0,551

porovnání 1. a 4. kvartilu adiponektinu u pacientů léčených CPAP po roce - parametry OSA

parametr	1. kvartil adiponektinu (<5,4), (norma 5-10mg/l) n=20	4. kvartil adiponektinu (>9,0) (norma 5-10mg/l) n=20	p 1. vs 4. kvartil
	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	
AHI	3,9 (1,0-9,0) 5,8±5,6	6,0 (2,9-10,0) 8,1±7,4	0,248
ODI	8,0 (2,0-13,6) 8,7±7,7	7,0 (2,9-21,5) 21,8±48,0	0,680
Ø saturace	94,0 (92,8-95,0) 93,9±1,7	94,0 (93,0-95,0) 94,0±1,6	1,000
% doby spánku pod 90% SaO ₂	0,4 (0,0-3,4) 3,2±5,8	0,0 (0,0-0,0) 2,5±6,9	0,031
Epworthská škála spavosti	9,5 (7,0-14,8) 10,9±5,6	5,0 (2,0-7,5) 5,5±4,2	0,740

porovnání 1. a 4. kvartilu adiponektinu u pacientů léčených CPAP při vstupním vyš. -
komorbidit

parametr	1. kvartil adiponektinu <5,4 (norma 5-10 mg/l) n=20	4. kvartil adiponektinu >11,4 (norma 5-10 mg/l) n=20	p 1. vs 4. kvartil
	počet pacientů (%)	počet pacientů (%)	
HN	14 (70,0%)	17 (85,0%)	0,451
DM	5 (25,0%)	4 (20,0%)	1,000
ICHS	0 (0%)	2 (10,0%)	0,487
stp. IM	0 (0%)	1 (5%)	1,000
CHOPN	1 (5%)	3 (15%)	0,605

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

**Předseda České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu
Neurologická klinika I. LF UK a VFN**

- **Jestli by při znalosti recentní literatury hypotetický vztah spánkové apnoe a adiponektinu testovala doktorandka nyní jiným způsobem.**
- Vhodné provést srovnání se souborem zdravých pacientů, souborem pacientů s OSA léčených CPAP bez komorbidit, rozdělit soubory pacientů dle komorbidit (diabetes mellitus II. typu, kardiovaskulární komplikace, plicní obstrukce a restrikce, pacienti s metabolickým syndromem - sérové koncentrace adiponektinu jsou alterovány u závažných civilizačních chorob)
- Sledování změny aktivity sympatiku měřením variability srdeční frekvence po léčbě CPAP v korelaci s adiponektinem.
- Kombinace stanovení více produktů tukové tkáně (např. A-FABP).
- Změna adiponektinu zvýšenou pohybovou aktivitou (ústup spavosti po terapii OSA, zlepšení oxygenace)
- Analytické problémy- čas odběru (ráno-večer), izoformy adiponektinu, exprese adiponektinu v tukové tkáni.

Otázky v průběhu obhajoby:

Prim. MUDr. Imrich Mucska, předseda Sekcie spánkové medicíny Slovenskej pneumologickej spoločnosti, Bratislava

- **Co je závažnější- noční trvalá hyposaturace nebo opakované desaturace v průběhu spánku z hlediska patofyziologických změn obstrukční spánkové apnoe?**

Opakované desaturace jsou závažnější, protože intermitentní hypoxie je méně efektivní než trvalá hypoxie v aktivaci protektivního hypoxií indukovaného faktoru HIF 1, který aktivuje transkripci genů kódujících proteiny (vaskulární růstový endoteliální faktor, erytropoetin a endotelin 1), které dále navýší dodávku kyslíku do tkání nebo dosáhnou metabolické adaptace na sníženou nabídku kyslíku.

- **Je diurnální variabilita sérových koncentrací adiponektinu u pacientů s OSA?**

Ano, dle některých studií je popisována. Je studie, kde byl měřen rozdíl mezi večerní a ranní sérovou koncentrací adiponektinu. Japonští autoři prezentují signifikantně nižší sérovou koncentraci adiponektinu u těžké OSA večer s dalším snížením při kontrole ráno a následně prokazují zvýšení koncentrace adiponektinu již po jedné noci léčby CPAP. Někteří autoři - korejská studie (Kim a kol.) a studie z USA (Wolk a kol.) popisují provedení odběrů ke stanovení sérové koncentrace adiponektinu pouze večer před polysomnografií. Ve většině studií je však popsán odběr séra ke stanovení koncentrace adiponektinu ráno.

Prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc.

- **Sledovaný soubor je dosti velký a zajímalo by mne, zda pacienti přicházejí sami nebo v doprovodu manželek?**

Někteří pacienti jsou pro potíže odesíláni praktickými lékaři, ORL lékaři, často internisty a kardiology. Setkáváme se ale i s tím, že především muže k vyšetření přinutí partnerky, které jsou při spánku buzeny silným chrápáním či zneklidněny pozorovanými zástavami dechu při spánku.

- **Bývá u OSA fibrilace síní a je ovlivnění CPAPem?**

Studie jednoznačně prokazují vyšší výskyt arytmií u pacientů s OSA, nečastěji se vyskytují právě noční fibrilace síní, mohou být i ventrikulární tachykardie a komorové ektopické stahy. U některých pacientů, kde je příčinou fibrilace síní je popisováno příznivé ovlivnění léčbou CPAP.

Doc MUDr. Miloš Tábořský, CSc.

- **Je vztah OSA a rezistentní hypertenze?**

Dle některých literárních prací vysoké procento pacientů (až 40%) s rezistentní primární hypertenzí má nediagnostikovanou spánkovou apnoe. OSA bývá dnes považována jako jedna z častých příčin sekundární hypertenze, noční hypertenze a farmakorezistentní hypertenze. Efekt léčby CPAP je u hypertenze pozitivní, významný je pokles i u farmakorezistentní hypertenze.

Doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

- **Jak vysvětlíte statistický rozdíl v obvodu pasu přitom bez statistického rozdílu v BMI u léčené skupiny?**

Obvod pasu u skupiny léčené CPAP se mírně zmenšil po měsíci, ale ne statisticky významně, statisticky významný pokles nastal po roce. Při porovnání změny mezi soubory nebyla změna statisticky významná.

Souborně lze konstatovat, že všechny sledované parametry obezity se statisticky významně nezměnily léčbou CPAP s výjimkou obvodu pasu po roce. K vysvětlení nemáme jednoznačné důkazy, ale vysvětlením by mohl být pokles zvýšené denní spavosti provázené nárůstem aktivity, včetně fyzické, což mohlo vést ke změně distribuce tuku s redukcí viscerálního uložení tuku, i když se celkové procento tělesného tuku ani BMI nezměnilo.

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

- **Máte zkušenost, jak popisuje literatura, že je souvislost gastroezofageálního refluxu s OSA a obezitou a nastává zlepšení po léčbě CPAP?**

Ano, někteří pacienti udávali zlepšení gastroezofageálního refluxu po léčbě CPAP, aniž medikovali farmakologickou léčbu, ale tyto údaje nemáme statisticky zpracovány.