

## O p o n e n t s k ý p o s u d e k

habilitační práce MUDr. Jana Gojdy, PhD.

### Úloha větvených aminokyselin v rozvoji inzulinové rezistence

**Motivem práce** bylo přispět k poznání patofyziologických mechanismů inzulinové rezistence a jejích projevů se specifickým zaměřením na roli větvených aminokyselin u člověka.

**Rozsah práce.** Práce má klinicko-experimentální charakter. Vlastní text má celkem 100 stran. Obsahuje teoretický úvod, který se detailně zabývá obecnými mechanismy, které se podílejí na regulaci krevního cukru, inzulinovou rezistencí a možnostmi jejího měření v klinickém experimentu, roli inzulinové rezistence v metabolické adaptaci na různé fyziologické podněty i její roli při různých patologických stavech jako je diabetes či nádorová onemocnění, a konečně shrnuje současné poznatky o větvených aminokyselinách (BCAA) a jejich vztahu k inzulinové rezistenci. Následují vlastní výsledky pojednané ve třech celcích, které shrnují více než deset let trvající klinicko-experimentální výzkumné aktivity MUDr. Gojdy v oboru diabetologie a nutriční; jasně formulované závěry; literární odkazy (329) a přílohy deseti odborných článků a dvou abstrakt vztahujících se k tématu.

Habilitační práce je psaná v srozumitelnou, hezkou angličtinou, obsahuje všechny náležitosti, včetně osobního úvodu, poděkování, seznamu zkratk, souhrnu v češtině atd. Formálně nelze spisu nic vytknout.

Přílohou habilitačního spisu je seznam publikací autora, který zahrnuje celkem 18 původních prací autora v zahraničních odborných časopisech (z toho 5x první autor; 17 článků v časopisech s IF a 1 článek v recenzovaném sborníku) a 12 vědeckých článků v neimpaktovaných českých periodikách.

#### **Hlavní výsledky**

a) Vegani mají nižší inzulinovou rezistenci než běžná populace (při srovnatelné denzitě mitochondrií a obsahu tuku v myocytech) (studie VEGGIE-1).

Autor a spol. dokládají, že u osob, které mají bazálně nízký příjem BCAA (vegani), mohou BCAA podané během 3 měsíční p.o. suplementace indukovat inzulinovou rezistenci (studie VEGGIE-2) a jako první popsali, že BCAA suplementace stimuluje sekreci inzulinu cestou aktivace enteroinzulární osy, specificky cestou GLP-1 (studie VAMPIR).

b) Lepší metabolické zdraví veganů vs omnivora (vyšší IS, lepší lipidový profil atd) je ve vazbě na odlišný střevní mikrobiom (trend k vyššímu zastoupení Bacteroides a nižšímu zastoupení Firmicutes) a metabolický profil stolice a séra, s nižším zastoupením BCAA, zejména leucinu. Zastoupení BCAA je ve vztahu k inzulinové senzitivitě (pilotní data studie TRIEMA).

c) Na modelu inzulinové rezistence u pacientů s nádorovou kachexií autor dokládá, že vyšší cirkulující BCAA jsou podobně jako vyšší NEFA a glykémie odráží substrátovou redistribuci při inzulinové rezistenci. T.j, že elevace BCAA je odrazem nedostatečného účinku inzulinu na supresi proteolýzy.

#### **Přínosy**

Práce přináší souhrn nových poznatků z vlastního přes deset let trvajícího klinicko-experimentálního výzkumu v oblasti metabolismu a nutriční, který se zabývá rolí větvených

aminokyselin v regulaci inzulínové rezistence. Práce přináší řadu prioritních výsledků (viz výše).

Osobně vysoce hodnotím použité metody, které autoři využívají ke komplexnímu hodnocení metabolismu, při nichž kombinují in vivo a in vitro přístupy, včetně clampových metod, nepřímé kalorimetrie, mikrodialýzy a analýz biopticky získaných vzorků tukové a svalové tkáně. Jde o náročné metody, které vyžadují mimořádné nasazení a zkušenost, jak z hlediska technického provedení, tak jejich hodnocení. Navíc, je mimořádně náročné pro klinické experimenty tohoto charakteru získat spolupráci vyšetřovaných osob. Gratuluji (celému kolektivu), že se na pracovišti podařilo zavést řadu in vivo technik a že je stále kultivován metabolický výzkum, který má klinicko-experimentální charakter.

Problematikou inzulínové rezistence a možnostmi nutriční intervence se dlouhodobě zabývám a číst práci mi bylo mimořádným potěšením, protože představuje to nejlepší, co se v oboru metabolismu a nutriční v České republice odehrává.

### **Dotazy:**

- a) Jaké izotopové metody v současné době používáte na pracovišti k hodnocení HGP a jaké jsou v současné době možnosti použití izotopem značené AMK či mastné kyseliny?
- b) Jak prakticky využíváte měření saturace kyslíku ve vzorcích žilní krve při clampu?
- c) V první části (VEGIE-1) autoři dokládají IR u veganů, aniž by zaznamenali rozdíly v densitě mitochondrií a IMCL v kosterním svalu, a uzavírají, že celotělová IR předchází tyto změny, které mohou být jen epifenomenem. Nicméně logické trendy jsou přítomné, byť nejsou statisticky významné, navíc soubory jsou velmi malé a je obrovská SD. Má autor k dispozici nějaká další data z větších souborů, která by hypotézu potvrzovala?  
Jak mohou interferovat n-6 a n-3 mastné kyseliny, u nichž byly také nalezeny rozdíly mezi vegany a omnivory?
- d) V projektu TRIEMA se uvádí, že se v textu uvádí, že inzulínová senzitivita byla ve vztahu k cirkulujícím i fekálním BCAA (zejména leucinu). Ve výsledcích ani abstraktu jsem nenašla konkrétní údaje. Je možné doložit konkrétně?

### **Závěr.**

Habilitační práce řeší vysoce aktuální a klinicky významnou problematiku metabolismu a nutriční. Přináší souhrn nových poznatků z vlastního přes deset let trvajícího klinicko-experimentálního výzkumu v této oblasti, který je zaměřen na roli větvených aminokyselin v regulaci inzulínové rezistence. Práce přináší řadu prioritních výsledků a názorně dokumentuje zapojení inzulínové rezistence nejen jako fyziologického adaptačního mechanismu, ale také jako potenciálního činitele při rozvoji řady patologií. Ukazuje na možnosti jejího ovlivnění nutriční intervencí.

Osobně vysoce hodnotím použité metody, které autor využívá ke komplexnímu hodnocení metabolismu, při nichž kombinuje in vivo a in vitro přístupy, včetně clampových metod, nepřímé kalorimetrie, mikrodialýzy a analýz biopticky získaných vzorků tukové a svalové tkáně. Jde o náročné metody, které vyžadují mimořádné nasazení a zkušenost, jak z hlediska technického provedení, tak jejich hodnocení. Navíc, je mimořádně náročné pro klinické experimenty tohoto charakteru získat spolupráci vyšetřovaných osob. Práce představuje to nejlepší, co se ve výzkumu v oboru metabolismu a nutriční v České republice odehrává, ale má i řadu praktických klinických výstupů.

V souladu s požadavky kladené na habilitační spis lze konstatovat, že zvolené téma je aktuální, cíle jsou více než splněny a použité metodiky jsou excelentní. Práce přináší nové poznatky a význam práce pro klinickou praxi i vědu je nepochybný. Dr. Gojda dokládá, že je výraznou mezinárodně uznávanou vědeckou osobností v oborech diabetologie a nutriční. Na základě výsledků kontroly originality práce systémem Turnitin jde o původní práci žadatele.

**Doporučuji práci přijmout v předložené formě jako podklad pro habilitační řízení a rovněž, po úspěšné obhajobě, udělení vědecko-pedagogického titulu docent v oboru Vnitřní nemoci.**

**V Praze 14. 6. 2021**

**prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.**

**Centrum diabetologie IKEM**