

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Význam endokrinní funkce tukové tkáně při vzniku syndromu inzulínové rezistence

Autor: Mgr. Petra Kaválková

Školící pracoviště: III. Interní klinika 1. LFUK a VFN v Praze

Školitel: prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální náležitosti. Vlastní práce čítá 72 stran a je doplněna přílohami, které tvoří fulltexty publikací vztahující se k tématu a jejichž je studentka první autorkou (dvě původní publikace jsou uvedené v časopisech s IF a jedna přehledová v časopisu bez IF). Hlavní části tvoří teoretická východiska, popis metodiky a protokolů jednotlivých studií, následují výsledky, diskuze, závěr a shrnutí výsledků. Text je zpracován velmi pečlivě, je srozumitelný a čtivý, doplňuje ho 7 tabulek a 7 obrázků, celkem je uvedeno 235 citací. Jasně je formulovaná hypotéza a cíle dizertační práce. Abstrakt obsahuje klíčové informace.

Cílem práce bylo zjistit eventuální rozdíly v sérové koncentraci Preadipocytárního faktoru -1 (Pref-1) u pacientek s obezitou a diabetem mellitem (DM) 2. typu na jedné straně a s mentální anorexií (MA) na straně druhé ve srovnání s kontrolní skupinou štíhlých zdravých žen. Dále zjistit vliv nízkokalorické diety, léčby fenofibrátem a akutní hyperinzulinémie u pacientek s obezitou a DM 2. typu a vliv částečné realimentace u pacientek s MA na hladiny Pref-1. Byl také zjišťován vztah Pref-1 k některým antropometrickým, biochemickým a hormonálním parametrům.

Jak vyplývá z velmi podrobně zpracovaného teoretického úvodu, jednou z příčin vzniku inzulínové rezistence (IR) může být inhibice diferenciací preadipocytů na zralé adipocyty, na čemž se právě Pref-1 může podílet. Omezená schopnost tukové tkáně skladovat lipidy pak vede k jejich ektopickému ukládání do ostatních tkání a orgánů s celou řadou metabolicky negativních dopadů. Vzhledem k trvale narůstající prevalenci obezity a diabetu 2. typu je výzkum věnovaný podílu tukové tkáně na vzniku a rozvoji IR velmi potřebný a zvolené téma je nanejvýš aktuální. Při řešení dizertační práce byly použity standardní metodiky a statistické postupy. Zvláště je potřeba ocenit zkoumání vlivu dietních a farmakologických intervencí (včetně použití hyperinzulinemických isoglykemických clampů) na hladiny Pref-1.

Výsledky ukázaly statisticky významné zvýšení sérových koncentrací Pref-1 u pacientek s DM 2. typu ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen. Zatímco ženy, které byly pouze

obézní, či ženy s MA se od zdravých kontrol v hladinách Pref-1 signifikantně nelišily. V populaci zdravých a obézních žen a pacientek s DM 2. typu hladiny Pref-1 korelovaly s inzulinem, HOMA indexem, glykemií a hladinou leptínu, nikoli však s BMI, celkovým cholesterolem a adipokinem. Třítýdenní nízkokalorická dieta v souboru obézních žen a žen s DM 2. typu a akutní hyperinzulinémie v souboru diabetiček 2. typu vedla k signifikantnímu poklesu Pref-1. Na jeho sérové koncentrace neměla významný vliv léčba fenofibrátem. Naopak částečná realimentace u nemocných s MA byla spojena se signifikantním nárůstem Pref-1. A v této skupině byla také nalezena korelace mezi hladinami Pref-1 a změnou BMI.

Závěrem autorka střízlivě posuzuje dosažené výsledky. Nehodnotí je jako odraz aktuálního nutričního stavu, ale jakou součást dynamických metabolických změn na pozadí dlouhodobého stavu organismu. V diskuzi nabízí možná patogenetická vysvětlení zjištěných skutečností. Je patrný její široký přehled o studované problematice a schopnost komplexního posouzení někdy i protichůdných metabolických dějů.

Lze konstatovat, že práce přinesla i nové vědecké poznatky. V této souvislosti je potřeba opět zmínit cenné informace, které přineslo studování intervenčních vlivů na sérové hladiny Pref-1. Jak vyplývá z úvodu i diskuze, studium tukové tkáně přináší v současné době celou řadu nových, mnohdy překvapivých výsledků a ty, které obsahuje předložená dizertační práce, dále doplňují současný stav poznání.

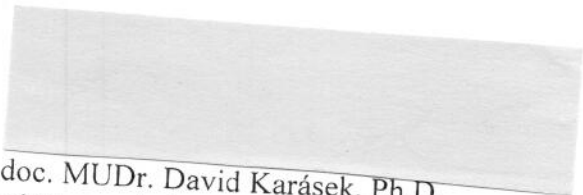
V rámci debaty, která je součástí obhajoby dizertační práce, mám na autorku následující dotazy:

1. Některé výsledky svědčí o významné asociaci Pref-1 s DM 2. typu (na rozdíl od pouze obézních žen měly pacientky s diabetem signifikantně vyšší sérové koncentrace Pref-1 a ten koreloval s inzulinem, HOMA indexem, glykemií, nikoli však s BMI). Domníváte se, že - dle dostupných znalostí - se jedná jen o faktor podílející se na inhibici adipocytární diferenciaci nebo může mít Pref-1 i přímý „diabetogenní“ efekt?
2. Ve vyšetřovaných souborech byly zahrnuty pouze ženy. Jaký byl proto důvod? Existují rozdíly v sérových hladinách Pref-1 mezi zdravými ženami a muži?
3. Jak si vysvětlujete signifikantní zhoršení kompenzace diabetu (nárůst glykémie, glykovaného hemoglobinu) a naznačeného (i když nesignifikantního) zvýšení Pref-1 po tříměsíční léčbě fenofibrátem?
4. Je uvedeno, že Pref-1 signifikantně koreloval s leptínem a nekoreloval s adiponektinem. Jaký byl vztah Pref-1 k dalším vyšetřovaným adipokinům (FABP-4, resistinu), resp. cytokinům (MIC-1)?

Závěr

Předložená dizertační práce splnila anotované cíle, je po formální i faktické stránce zpracovaná na vysoké úrovni. Autorka jednoznačně prokázala předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji přijmout dizertační práci ve stávající formě k obhajobě před komisí, a pokud dojde k úspěšné obhajobě, doporučuji, aby byl Mgr. Petře Kaválkové byl udělen dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. akademický titul doktor, ve zkratce „Ph.D.“ za jménem.

V Olomouci dne 28. 7. 2016



doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.
zástupce přednosty pro LP
III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: david.karasek@fnol.cz