

Oponentský posudek disertační práce

„Vliv výživy a pohybové aktivity na regulaci metabolické a endokrinní funkce tukové tkáně“

Autor: MUDr. Magda Bajzová

Školitel: Doc.MUDr.Vladimír Štich, PhD.

Předložená disertační práce vychází z klinických studií na téma regulací metabolických a endokrinních funkcí tukové tkáně výživou a pohybovou aktivitou, prováděných na Ústavu tělovýchovného lékařství 3.LF UK v Praze ve spolupráci s francouzsko-českou laboratoří klinického výzkumu, společného pracoviště 3.LF UK v Praze a INSERM v Toulouse.

Rozsah práce

Text práce má celkem 69 stran, 2 obrázky, 4 tabulky, 2 grafy, asi 150 citací. Součástí práce jsou 4 originální publikace, ve 2 z nich je kandidátka první autorkou, jedna z nich již byla publikována, druhá byla odeslána k publikaci, ve 2 je uvedena jako spoluautorka. Práce byly publikovány v renomovaných časopisech s vysokým impact faktorem (J Clin Endocrinol Metab, J Lipid Res, Physiol Res). V autoreferátu autorka uvádí dalších 5 svých prací, z toho ve 2 pracích publikovaných v časopisech s impact faktorem je spoluautorkou, v jedné české práci publikované v Čas Lék Čes je první autorkou, v jedné české práci v Prakt Lék je spoluautorkou.

Cíle práce

1. První část práce se zabývá regulací lipolýzy za zátěžových podmínek u mužů s normální hmotností a s obezitou. Tomuto tématu byly věnovány 2 studie. V první studii byl sledován vliv mastných kyselin s dlouhým řetězcem během fyzické zátěže na alfa 2 adrenergní antilipolytickou aktivitu in vitro a in vivo. V druhé studii byl sledován antilipolytický vliv inzulínu během fyzické zátěže u mladých mužů s normální hmotností a s obezitou.
2. Druhá část práce je věnována endokrinní aktivitě tukové tkáně, a to úloze adipokinu retinol binding proteinu 4 (RBP4) v metabolismu glukózy a inzulínové rezistenci. V třetí studii byl sledován účinek nízkenergetické diety u obézních osob na hladinu RBP4 a vztah k inzulínové rezistenci. Ve čtvrté práci byla sledována exprese RBP4 v párových vzorcích subkutánní a viscerální tukové tkáně u žen s širokým rozpětím BMI, obsahu viscerální tkáně a inzulínorezistence.

Metodiky

V in vitro studiích byla provedena izolace adipocytů a jednotlivých buněčných subtypů stromavaskulární frakce a jejich inkubace se studovanými látkami. V in vivo studiích byl sledován vliv mastných kyselin s dlouhým řetězcem a fyzické zátěže na bicyklovém ergometru na lipolýzu v subkutánním tuku metodou mikrodialýzy, byl sledován rovněž průtok krve pomocí etanolové techniky. Inzulínová senzitivita byla sledována metodou euglykemického inzulínového clampu. Ve studii vlivu redukce hmotnosti na hladiny a expresi RBP4 pacientky po dobu 4 týdnů dodržovaly velmi přísnou nízkenergetickou dietu, dále po 8 týdnů redukční dietu s energetickým obsahem o 600 kcal nižším než byl jejich kalkulovaný energetický výdej a po dobu 3-4 měsíců habituální dietu k udržení hmotnosti, celkem 4x byla provedena biopsie tukové tkáně v oblasti břicha. Z tukové tkáně byla provedena extrakce celkové RNA, reverzní transkripce a real time qPCR. Ve studii exprese mRNA RBP4 ve vzorcích viscerální a subkutánní tkáně bylo provedeno CT vyšetření distribuce tukové tkáně.

Hlavní výsledky

1. Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem stimulují bazální lipolýzu a inhibují antilipolytický účinek zprostředkovaný alfa2 adrenergními receptory in vitro. Tento účinek se projevuje též in vivo, po perorálním příjmu vysokotukového pokrmu během fyzické aktivity, inhibice antilipolytického účinku alfa2 adrenoreceptorů je výraznější u obézních osob.

Během fyzické aktivity při současném hyperinzulinemickém clampu přetrvává antilipolytický účinek inzulínu v tukové tkáni. U obézních mužů byl zjištěn výrazně snížený účinek inzulínu, tedy rezistence na antilipolytický účinek inzulínu během fyzické aktivity. Alfa 2 adrenergní antilipolytický účinek se za podmínek hyperinzulinémie neuplatňuje u štíhlých, ale projevuje se u obézních osob.

2. Retinol binding protein 4 je exprimován téměř výhradně v adipocytech. Expres RPB4 v tukové tkáni se snížila po VLCD, ale po LCD a stabilizaci hmotnosti se vrací k bazálním hodnotám. Plasmatické hladiny RBP4 se snižují po VLCD, po LCD a stabilizaci hmotnosti dochází k mírnému vzestupu, hodnoty na konci léčby zůstávají nižší ve srovnání s bazálními hladinami.

Ve viscerální tukové tkáni byly nalezeny významně nižší exprese RPB4 než v subkutánní tukové tkáni. Nebyl prokázán vztah mezi plasmatickou hladinou RPB4 nebo expresí RPB4 mRNA ve viscerální a subkutánní abdominální tukové tkáni a mezi inzulínovou senzitivitou.

Dotazy

1. Je znám rozdílný účinek nasycených, mononenasycených a polynenasycených mastných kyselin ve vztahu k oxidaci lipidů. Je známo, zda se liší jejich antilipolytický účinek? Podle čeho bylo navrženo složení mastných kyselin v pokrmu s vysokým obsahem tuku?

2. Průkaz rezistence na antilipolytický účinek inzulínu současně s chybějícím zvýšením průtoku při mírné hyperinzulinémii v průběhu fyzické zátěže u obézních mužů je velmi důležitý. Můžete zhodnotit její význam současně s rozdílnou účinností alfa2 adrenergní antilipolytické dráhy ve srovnání s osobami s normální hmotností?

Závěr

Disertační práce řeší aktuální a klinicky významnou problematiku, kterou autorka zpracovala pod vedením školitele a s týmem, který se problematikou již léta zabývá na evropské úrovni. Práce splňuje cíle, které si stanovila, studie jsou postavené na dostatečně velkých souborech, design studií a jejich metodika jsou velmi kvalitní, statistické zpracování a vyhodnocení je precizní. Po formální stránce je práce pečlivě zpracována. Výčet publikovaných prací bohatě splňuje požadavky kladené na disertační práci.

Práce splňuje požadavky na disertační práci. Autorka prokazuje schopnost samostatné vědecké práce, proto doporučuji udělení titulu PhD.

14.11.2008



Doc. MUDr. Marie Kunešová, Csc.

Obezitologické centrum, Endokrinologický ústav v Praze