

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

Disertační práce v oboru Preventivní medicína zaměřená na objasnění patofyziologických mechanismů, kterými tuková tkáň přispívá k rozvoji inzulinové rezistence především u obézních jedinců s nadměrnou akumulací tukové tkáně. Práce zahrnuje klinické studie, ve kterých byla analyzována regulace lipolýzy a sekrece adipokinů u zdravých a obézních jedinců. Dále byly tyto parametry studovány v podmínkách farmakologických i nefarmakologických intervencí. Disertační práce vznikala pod odborným vedením Doc. MUDr. Vladimíra Šticha, PhD na pracovišti, které je součástí francouzsko-české laboratoře klinického výzkumu obezity na 3. lékařské fakultě UK v Praze. Předkládaná práce se zakládá na třech publikacích v impaktovaných vědeckých časopisech. Na jedné z těchto publikací je MUDr. Bajzová uvedena jako první autorka. Další práce je potom odeslána k recenznímu řízení do American Journal of Physiology.

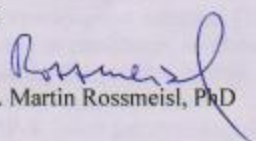
Práce je sepsána v češtině a je prezentována formou literárního úvodu, po kterém následují cíle práce, stručná charakteristika a shrnutí předkládaných publikací, závěry a nakonec přehled použité literatury. Jednotlivé publikace jsou pak zařazeny formou přílohy. Členění celé práce je velmi přehledné a umožňuje čtenáři snadnou orientaci v textu. Úvod do problematiky na 15 stranách textu je důkladný a přehledný, navíc velmi dobře tematicky propojený s problematikou studovanou v příložených publikacích a doplněný o ilustrace. V práci je také uveden vysoký počet referencí (153). Ocenil bych zejména pasáže věnované metabolickým funkcím tukové tkáně se zaměřením na úlohu a regulaci procesu lipolýzy, dále pasáže o významu ne-esterifikovaných mastných kyselin v rozvoji inzulinové rezistence v periferních tkáních, a pojednání o sekrečních produktech tukové tkáně adipokinech, kde je detailní popis adiponektinu, leptinu, a především RBP-4, jehož patofyziologický význam je v předkládaných publikacích detailně studován. V úvodu do problematiky je též zahrnuta stať o režimových opatřeních včetně kalorické restrikce a pohybové aktivity, což má v případě klinicky orientované práce jako je tato velký význam. Cíle práce jsou prezentovány jako stručné shrnutí předkládaných publikací a jsou rozděleny do dvou podkapitol, z nichž první je zaměřena na popis metabolických funkcí tukové tkáně (2 publikace), zatímco druhá část pojednává o endokrinních funkcích tukové tkáně (2 publikace). Výsledkovou část je těžké hodnotit, neboť se jedná o publikované práce, jejichž odborná úroveň již byla posuzována redakčními radami příslušných časopisů, a to s pozitivním výsledkem. Publikované práce řeší vysoce aktuální a celospolečensky závažnou problematiku obezity a inzulinové rezistence a jejich kvalita je vynikající. MUDr. Bajzová se ve své práci zaměřila na studium regulace lipolýzy v tukové tkáni mastnými kyselinami a inzulinem v kontextu fyzické zátěže, a dále na regulaci exprese a významu adipokinu RBP-4 v tukové tkáni v kontextu obezity a kalorické restrikce. V rámci studia lipolýzy považuji za významný objev inhibice antilipolytického účinku alfa2-adrenergních receptorů vlivem mastných kyselin s dlouhým řetězcem v tukové tkáni především obézních jedinců, a dále objev rezistence k antilipolytickému účinku inzulinu u obézních jedinců při fyzické zátěži. Oba tyto poznatky mohou významně přispět k pochopení problematiky nízké efektivity režimových opatření u řady obézních pacientů. V tomto kontextu jsou zajímavé úvahy o potenciálních mechanismech, kterými by mastné kyseliny s dlouhým řetězcem mohly inhibovat alfa2-adrenergní receptory v tukové tkáni, a dále úvahy o prospěšnosti či neprospěšnosti blokace alfa2-adrenergních receptorů v tukové tkáni u cvičících obézních pacientů v kontextu jejich metabolické inflexibility (možné náměty do diskuze). Druhá část práce, řešící problematiku regulace exprese a plazmatických hladin RBP-4, neprokázala vztah tohoto adipokinu ke změnám v inzulinové rezistenci v kontextu kalorické restrikce u obézních pacientek. Tyto výsledky

jsou přesto velice zajímavé a pomohou nám lépe definovat roli RBP-4 v metabolických onemocněních spojených s obezitou. A to za situace, kdy existuje velké množství studií, které poskytují protichůdné výsledky. Zde by se jistě dalo diskutovat o možných rozdílech v použité metodice, parametrech studovaných subjektů atd. Zvláštní pozornost by si možná zasloužila problematika autokrinního působení RBP-4 v tukové a jaterní tkáni. Ohledně příčiny diskrepance ve výsledcích měření exprese RBP-4 v podkožní a viscerální tukové tkáni mezi klinickou studií autorky a dalšími pracemi by možná stálo za to se zamyslet nad použitým normalizačním faktorem (18S RNA) a zkusit přepočítat na expresi jiných normalizačních genů.

K disertační práci nemám zásadních připomínek, nicméně práci by neuškodila pečlivější jazyková korektura (viz popis Tabulky 1 na str. 46 apod.). Rozsáhlé používání anglických výrazů (např. glucose disposal rate), případně počestělých výrazů („klemp“) v česky psaném textu není žádoucí. V textu se také vyskytuje řada nepřesností, např. že adipokiny „... indukují mírný celotělový zánětlivý stav organismu“ (str. 26), nebo že „Vývoj RBP4 hladin se odlišoval od hodnot spotřeby glukózy, které se během intervence výrazně neměnily.“ (str. 42). MUDr. Bajzová nicméně jasně prokázala, že se orientuje v problematice a že disponuje širokou paletou fyziologických, biochemických, a molekulárně-biologických technik, které jsou nutné k úspěšnému zvládnutí cílů práce.

Závěr: disertační práci považuji za vynikající a doporučuji ji k obhajobě.

V Praze, dne 14. listopadu 2008


MUDr. Martin Rossmeisel, PhD