
INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA DIABETOLOGIE CENTRA DIABETOLOGIE

Vídeňská 1958/9, Praha 4 - Krč , 140 21

PŘEDNOSTA: Prof. MUDr. F. SAUDEK, Dr.Sc.

tel.: +420 26136 4107 fax.: +420 26136 2820 e-mail: venm@medicon.cz

Posudek dizertační práce „**Úloha komponent osy GH/IGF-1 v etiopatogeneze metabolických odchylek u diabetes mellitus 2. typu a akromegalie**“, kterou předložila **MUDr. Věra Toušková** oborové radě doktorského studijního programu **fyzologie a patofyzologie člověka** na 1. LF UK

Dizertační práce Dr. Touškové se zabývá regulačními efekty růstového hormonu a Insulin-like růstového faktoru (IGF-1) na vznik inzulínové rezistence u obézních osob a u pacientů s akromegalií. Předmětem klinicko-experimentálních prací jsou vztahy mezi hladinami IGF-1 a tkáňovou expresí jeho receptorů a vazebných proteinů v podkožní tkáni a v periferních monocyttech. Podkožní tuk byl zvolen jakožto bioticky dostupné a patofyziologicky významné působíště účinků inzulínu, periferní monocyty jakožto významná složka, která je zodpovědná za subklinický zánět, který provází syndrom inzulínové rezistence a uplatňuje se v patogeneze diabetu 2. typu.

Tématika inzulínové rezistence je v souvislosti s narůstající prevalencí diabetu 2. typu v posledních desetiletích velmi intenzivně studována na mnoha úrovních. Ačkoliv je patrné, že v její patogeneze se nesporně uplatňují také účinky růstového hormonu a IGF, nálezy zůstávají doposud neúplné a často protichůdné. Z tohoto pohledu je **zvolené téma velmi aktuální**, potřebná a do značné míry originální. Neobjasněný zůstává také mechanismus rezistence navozený nadprodukcí růstového hormonu a za významnou komponentu je považována aktivace Fosfatidylinositol-3-kinázy, respektive její podjednotky p85alfa.

Dizertační práce shrnuje výsledky 2 klinických studií, které byly publikovány v časopisech s **IF 4,19 a 1,2** a v obou případech je uchazečka hlavní autorkou.

První práce byla již opakovaně citována jinými autory.

Samotná dizertační práce je formálně velmi kvalitně zpracována a její hlavní součástí je podrobný rozbor současné problematiky v oblasti účinků a interakcí IGF, jeho vazebných proteinů a receptorů v návaznosti na ukazatele účinku inzulínu, diferenciací tukových buněk a chronického zánětu tukové tkáně. V další části je poměrně stručně uvedena použitá metodika a jsou přehledně prezentovány výsledky. V diskusi je pak komentován potenciální význam hlavních nálezů a kriticky jsou zhodnoceny sporné otázky. Přiložen je seznam dalších prací, které uchazečka publikovala. Součástí jsou reprinty obou stěžejních publikací. Po formální stránce dizertace splňuje tedy podle názoru posuzovatele podmínky pro udělení titulu PhD.

Předmětem dizertační práce jsou 2 klinické studie. První byla provedena u 3 skupin studijních osob a to zdravých dobrovolnic, obézních žen bez diabetu a obézních žen s diabetem. V poslední skupině byla součástí také intervenční studie, která zahrnovala 2týdenní léčbu nízkokalorickou dietou v průběhu hospitalizace.

Hlavními nálezy této klinické studie jsou snížené exprese IGF-1, IGF-1R a IGFBP-3 v podkožní tkáni obézních pacientek s diabetem společně s vyšší expresí IGF-1R v periferních monocytech v porovnání se zdravými ženami a ženami s obezitou, avšak bez diabetu. To by mohlo mít vliv na diferenciační schopnost buněk tukové tkáně a udržování subklinického stupně zánětu zprostředkovaného monocyty. Po dvoutýdenní nízkokalorické dietě autoři prokázali zvýšení exprese IGFBP-2 spolu s jeho vyššími hladinami v periferní krvi a zvýšenou expresí IGFBP-3 v monocytech. Těmto změnám připisují některé příznivé metabolické změny, ke kterým v průběhu dvoutýdenního hladovění došlo.

V druhé klinické studii uchazečka sledovala důsledky chronicky zvýšené hladiny růstového hormonu a potažmo IGF-1 na mRNA expresi IGF vazebných proteinů a receptorů u pacientů s aktivní akromegalií. Zároveň byla sledována tukovou expresí p85alfa podjednotku fosfoinositid-3-kinázy jakožto možného faktoru, přes který růstový hormon zprostředkovává svůj efekt na vzestup inzulínové rezistence. Do studie bylo zařazeno 8 mužů a 4 ženy s akromegalií, 12 osob představovalo kontrolní skupinu. V práci byla zjištěna zvýšená exprese IGF-1 a současně IGFBP3 v tukové tkáni a to v závislosti na hladině růstového hormonu, zatímco exprese p85alfa nebyla nadprodukcí růstového hormonu změněna. Tyto vlivy by mohly vysvětlovat lokální působení růstového hormonu na distribuci tukové tkáně u pacientů s akromegalií. Studie nepotvrzuje hypotézu, že příčinou inzulínové rezistence při akromegalii je upregulace p85alfa subjednotky PI3K v podkožní tukové tkáni. Je zajímavé, že některé závěry, zejména význam zvýšené exprese IGFBP-3 a jeho zvýšené hladiny dobře zapadají do zcela recentně publikovaných nálezů v patogeneze inzulínové rezistence (Drogan et al., 2016), podle nichž tento patrně nejdůležitější vazebný faktor pro IGF je zodpovědný za jeho nižší aktivní koncentrace a tím přispívá k rozvoji diabetu. Mimochodem, v této publikaci je také citována publikace uchazečky.

Kritické připomínky: Svým obsahem disertační práce splňuje podle názoru recenzenta podmínky pro udělení titulu PhD. Jejím těžištěm je však zejména podrobný úvod a přehled dosavadní literatury a menší důraz je kladen na popis použitých metod, který zůstává přibližně ve stejném rozsahu, jako v příložených publikacích. Není tedy možné posoudit, které postupy používala uchazečka vlastnoručně a zda eventuálně nebylo spektrum studovaných expresních faktorů případně širší.

Závěr: Na základě předložené disertační práce doporučuje udělení MUDr. Věře Touškové vědecký titul PhD. Svými poznatky přispěla k objasnění úlohy systému IGF v patogeneze diabetu 2. typu a se svými spolupracovníky upozornila na tento zatím nedostatečně prostudovaný aspekt mechanismu inzulínové rezistence, který se právě nyní dostává do popředí pozornosti.

Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.



Dne 28. 11. 2016