

## Oponentský posudek dizertační práce

MUDr. Petr Wohl

1. lékařská fakulta UK v Praze a Centrum diabetologie IKEM, Praha

**Inzulinová rezistence a metabolická inflexibilita – ovlivnění blokadou renin-angiotenzinového systému**

Předložená dizertační práce je tvořena krátkým úvodem a přílohami publikací ve vztahu k tématu předkládané práce. Teoretický úvod tvoří celkem 14 stran, na dalších 17 stranách jsou představeny studie provedené autorem, následuje nekompletní seznam použitých zkratk a seznam literatury. Použitá literatura zahrnuje celkem 120 odkazů, jen 41 z nich je z roku 2005 a novějších.

Teoretický úvod stručně seznamuje čtenáře se základními mechanizmy inzulinové rezistence. V této části jsou přítomné terminologické nedostatky (insulin responsive substrate - IRS - je přeložen chybně jako „inzulin receptor substance“, mitogeny aktivovaná proteinkináza – MAPK – je přeložena chybně jako „mitogén aktivující protein kináza“). Definice „metabolické inflexibility“ je uvedena až v polovině sedmé strany (tedy v polovině teoretického úvodu), přestože jde o jedno z hlavních témat dizertační práce. Na obrázku 1.1 je uveden jediný převzatý graf charakterizující metabolickou inflexibilitu u osob obézních, diabetiků 2. typu a zdravých osob uvádějící respirační kvocient měřený u těchto osob nalačno a po stimulaci inzulinem na dolní končetině a explicitně označený jako Leg RQ, autorem je však v popisu uvedeno, že jde o měření na předloktí. V části věnující se stanovení odpadu dusíku autor zmiňuje tzv. Kjeldalizaci (autorem metody je však Kjeldahl).

Text obsahuje řadu nevýznamných překlepů, ale významné množství syntaktických a sémantických jazykových chyb (nesprávná větná skladba, interpunkce, vztah důsledek – příčina, skloňování nesklonného termínu „diabetes mellitus“, otrocký překlad anglického termínu „fasting glycemie“ jako „lačná glykémie“, použití slova „cirkadiální“ místo správného termínu „cirkadiální“ atp.).

Metodický popis studií v dizertační práci je velmi stručný, diskuze též, podrobnosti je nutno hledat v příložených plných textech publikací. Ve studii s telmisartanem autor v textu dizertační práce uvádí, že byla provedena u 11 pokusných osob, v plném textu je uvedeno 12 pokusných osob.

V příloze je celkem 8 publikací v plném rozsahu ve vztahu k tématu dizertační práce. Ve třech publikacích (originální články) v časopisech s IF je autor dizertační práce zároveň

prvním autorem, dva jsou zahraniční, jeden tuzemský v anglickém jazyce (nesprávně je v přehledu na straně 43 zařazen mezi zahraniční časopisy), v dalších dvou originálních článcích publikovaných v zahraničních časopisech s IF je spoluautorem. Zbývající tři práce jsou originální články v českém jazyce publikované v časopisech bez IF.

### **Dosažené výsledky:**

Autor na základě předložených výsledků popisuje:

- přítomnost poruchy substrátové utilizace u pacientů s DM 1. typu
- poruchu proteolýzy při normální oxidaci proteinů u pacientů s DM 1. typu
- nutnost provádění sběru moči k hodnocení exkrece urey ve všech periodách clampu
- nepřítomnost cirkadiánní variability exkrece urey u pacientů s DM 1. typu
- snížení glykémie u osob s metabolickým syndromem a zvýšenou glykemií nalačno po podání telmisartanu, bez ovlivnění inzulínové rezistence
- změny v plazmatické koncentraci vybraných adipocytokinů po podání telmisartanu u osob s metabolickým syndromem a zvýšenou glykemií nalačno, bez odpovídajících změn v jejich expresi v podkožní tukové tkáni

### **K práci mám následující připomínky a otázky:**

1. Byla ve studii č. 1 prokázána vazba metabolické inflexibility s mírou inzulínové rezistence a byla tak potvrzena druhá část hypotézy autora?
2. Dokáže autor odlišit „sekundární“ inzulínovou rezistenci u pacientů s diabetem 1. typu od primární, která by byla přítomná např. na základě genetické dispozice nezávisle na rozvoji DM 1. typu?
3. Přítomnost inzulínové rezistence u pacientů s DM 1. typu byla popsána např. již Kilpatrickem ve studii DCCT a termín „double diabetes“ je dobře znám. Mohly být výsledky studie ovlivněny zařazením pacientů s „double diabetes“?
4. Domnívá se autor, že lze generalizovat výsledky studie č. 1, která byla provedena na pacientech s DM 1. typu s neuspokojivou kompenzací diabetu (HbA1c přibližně 8% dle DCCT), na všechny pacienty s DM 1. typu? Nemůže být metabolická inflexibilita prokázaná autorem spojena spíše s mírou kompenzace diabetu než se samotnou přítomností diabetu 1. typu?
5. Podle jakého konkrétního vzorce je exkrece urey ve studii č. 2 korigována na změny v plazmatickém poolu urey? Do jaké míry jsou získané výsledky závislé na použitém vzorci korekce?


6. Je stanovení variačního koeficientu u jednotlivých osob adekvátní statistickou metodou k detekci cirkadiánní variability exkrece urey?
7. Mohl by být telmisartan (nebo jiný ze sartanů) používán rutinně při léčbě pacientů s metabolickým syndromem a pokud ne, proč?

**Celkové hodnocení:**

Předložená dizertační práce je věnována důležitému tématu – inzulínové rezistenci. Přestože úvodní část k přiloženým plným textům originálních prací obsahuje některé nedostatky zejména po formální stránce, publikované práce autora mají vysokou vědeckou úroveň a přinášejí nové poznatky, podle kterých je možno koncipovat další výzkum.

**Dizertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Petra Wohla k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.**

V Praze dne 25.2.2011

  
Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK

U nemocnice 1, 12808 Praha 2