VÍDEŇSKÁ 1958 / 9
140 21 PRAHA 4 - KRČ

IK+E M

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
CENTRUM DIABETOLOGIE KLINIKA DIABETOLOGIE

POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

„Fyziologické a patofyziologické aspekty některých vybraných endokrinopatií. Vztah k metabolizmu tukové tkáně a inzulínové rezistenci"

Autor: MUDr. Viktória Ďurovcová
Oponent: prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Autorka předkládané práce, MUDr. Ďurovcová, se zabývá mimořádně významnou tématikou patogeneze inzulínové rezistence. Přínosný a zajímavý je výběr zkoumaných souborů (obézní pacienti, pacienti s Cushingovým syndromem a pacienti trpící akromegalií), u nichž je inzulínová rezistence podmíněna rozdílnými mechanismy. Cílem práce bylo zjistit společné a odlišné etiopatogenetické znaky inzulínové rezistence rozdílného původu a to se zaměřením na:

a. úlohu tukové tkáně a jejích produktů v patogenezi inzulínové rezistence
b. podíl mitochondriální dysfunkce na rozvoji inzulínové rezistence u sledovaných skupin.

Autorka shromáždila rozsáhlý soubor dat u 3 skupin pacientů a u zdravých dobrovolníků. K jejich charakteristice použila antropometrická, biochemická, hormonální a molekulárně genetická vyšetření, jejichž metodiky odpovídají současným standardům. Exprese vybraných genů byla testována v tkáni podkožního tuku, aktivita mitochondriálních enzymů byla měřena v periferních lymfocytech a v trombocytech. Z funkčních vyšetření studované osoby podstoupily kalorimetrické a denzitometrické vyšetření. Posouzeny byly rozdíly jednotlivých vyšetření mezi skupinami a dále jejich vzájemné korelace.

Součástí práce je dobře čtivý a přehledný úvod, který vysvětluje současné poznatky o vzájemných vztazích metabolických změn v tukové tkáni k inzulínové rezistenci a poruše mitochondriálních funkcí.

Výsledkem disertační práce jsou kromě potvrzení řady již známých faktů také originální nálezy, a sice zejména to, že hladiny FGP-21 a FABP-4 jsou obě zvýšené oproti stavu u zdravých osob a to jak u pacientů s Cushingovým syndromem, tak u osob s prostou obezitou. Chybějící korelace s hladinami plazmatického kortizolu naznačují, že toto zvýšení je v obou případech způsobeno samotnou obezitou a nikoliv účinkem kortizolu. Naproti tomu tyto změny nebyly patrné u pacientů s akromegalií, což přispívá k předpokladu, že mechanismus inzulínové rezistence je u této skupiny odlišný a souvisí zejména s interakcí na receptorové úrovni.

Většina výsledků disertační práce byla publikována ve 2 pracích v časopise Physiological Research, který má známý faktor impaktu. Studie týkající se mitochondriálních funkcí

Práce je po formální stránce velmi dobře zpracovaná, obsahuje čtivý úvod, kvalitně popsanou metodiku, přehledně v podobě tabulek a grafů uvedené výsledky a jasně formulované závěry. **Z tohoto důvodu a s přihlédnutím ke 2 impaktovaným publikacím se proto domnívám, že MUDr. Ďurovcová prokazuje předpoklady k samostatné vědecké práci a je hodna udělení titulu PhD.**

Navzdory tomu mám k předložené práci a interpretaci jejích výsledků následující otázky připomínky:

1. V samotném úvodu by autorka by měla podrobněji vysvětlit, proč se ve svém studiu zaměřila *právě na vybrané cytokiny* (FGF19 a FGF21) a na protein FABP4. Pokud existuje důvodný předpoklad, že právě FGF19 a FGF21 hrají významnou úlohu v patofyziologii inzulínové rezistence u zvolených souborů pacientů, bylo by vhodné uvést informace podporující tuto hypotézu. Hlavní funkcí proteinu FABP4 je transport mastných kyselin uvnitř adipocytu a představuje cca 5% z celkových proteinů v této buňce. Kauzální vztah k rozvoji inzulínové rezistence byl prokázán u experimentálních modelů s úplnou delecí tohoto genu, ale u modelů dietně indukované IR je tento protein, jak i sama autorka uvádí, hlavně indikátorem stupně adipozity. Prosím autorku, aby navrhla předpokládanou funkci cirkulujícího FABP4 u sledovaných souborů a vysvětlila, proč byl konkrétně tento protein ve studii sledován.

2. Určitý komentář vyžaduje volba buněčných populací a tkání použitých pro studium funkce mitochondrií. Aktivita mitochondriálních enzymů byla sledována na trombocytech, resp. lymfocytech; exprese některých mitochondriálních genů pak v subkutánním tuku, což činí interpretaci výsledků poněkud obtížnou. *Proč byly vybrány právě tyto tkáně* (kromě jejich snadné dostupnosti)? Subkutánní tuková tkáň je metabolicky nejméně aktivní tukový depot (až 100 násobně ve srovnání s viscerálním tukem). V literárním přehledu autorka sama zmiňuje, že glukokortikoidy ovlivňují převážně viscerální tukovou tkáň. Pokud už v subkutánní tukové tkáni k lipolýze dochází, uvolňované mastné kyseliny nejsou, na rozdíl od viscerálního tuku, uvolňovány přímo do portálního oběhu a představují mnohem menší metabolické riziko. Počet mitochondrií v subkutánním tuku je velmi malý a tato tkáň z tohoto důvodu není nejvhodnější ke studiu změn mitochondriálního metabolismu. Lymfocyty ani trombocyty nepatří k inzulín senzitivním buněčný populacím. Proč tedy autorka očekává změny mitochondriálního metabolismu ve vztahu k inzulínové rezistenci?

3. Soubor studovaných osob je rozsáhlý a rovněž spektrum provedených vyšetření je veliké. Uchazeči o titul PhD. by měli mimo jiné prokázat schopnost provádět a řídit experimentální a laboratorní postupy. Mohla by uchazečka formulovat, do jaké míry se sama podílela na provádění některých z nich?

V Praze, 6. 11. 2012

prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Tel.: 26136 4107

fax : 26136 2820