

Oponentský posudek dizertační práce MUDr Simony Kratochvílové

Použití magnetické rezonance spektroskopie při studiu glukozového metabolismu

Povaha práce

Páteř předkládané dizertační práce tvoří 3 studie publikované v recenzovaných impaktovaných časopisech, jejichž společným jmenovatelem je studium metabolických aspektů inzulínové rezistence (dále IR) pomocí magnetické rezonanční spektroskopie (dále MRS). Ve výše uvedených studiích je předkladatelka prvou autorkou.

Formální uspořádání práce

Dizertační práce je zpracována jako společná prezentace uvedených 3 studií. Sestává z úvodu do problematiky IR a do metodiky MRS, dále popisu všech metodik využívaných ve zmíněných studiích, dále následuje část zahrnující uspořádání, výsledky a krátkou diskuzi každé ze 3 studií a dále Souhrnná diskuze. Práce je ukončena kapitolami Závěry dizertační práce, Souhrnem a Seznamem použité literatury. V příloze jsou připojeny 3 výše uvedené publikace a dále 4 další publikace (v nichž je předkladatelka spoluautorkou), které mají více či méně těsný vztah k tématu dizertační práce. Samotná práce bez příloh má 111 stran. Práce je psána srozumitelným slohem.

Publikace

Uvedené studie byly publikovány v časopisech 1. Metabolism Clinical and Experimental, 2. Magnetic resonance imaging, 3. Physiological Research. Uvedené publikace odpovídají deklarovaným cílům dizertace.

Cíle

Práce si klade za cíl výzkum vztahu IR a poruch metabolismu sacharidů a/nebo tuků na úrovni kosterního svalu a mozku. Všechny uvedené studie jsou provedeny in vivo u člověka: in vivo explorace je umožněna využitím metody MRS.

Ve studii 1 byl sledován energetický metabolismus kosterního svalu pomocí fosforové (31P) MRS u normotensních potomků pacientů s arteriální hypertenzí ve srovnání s kontrolní skupinou normotensních jedinců bez genetické zátěže. Sledování fosforového metabolismu je ukazatelem mitochondriální funkce v kosterním svalu.

Ve studii 2 byl sledován vliv 3-týdenního podávání blokátoru receptoru angiotensinu II telmisartanu na obsah intramyocelulárních lipidů (IMCL) u jedinců s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií. U telmisartanu, široce užívaného hypotensiva, byla prokázána řada příznivých metabolických účinků a autorka předpokládala, že tyto účinky by mohly být zprostředkovány působením telmisartanu na IMCL.

Ve studii 3 byl sledován účinek inzulínu na metabolismus glukosy (a některých dalších relevantních substancí) v mozku u diabetiků 1. typu ve srovnání s kontrolními zdravými jedinci. Předpokládány byly poruchy metabolismu glukosy odpovídající stavu inzulínové rezistence na úrovni mozku.

Úvod

předložené dizertace je věnován 1) literárnímu přehledu mechanismů, jež jsou podkladem vzniku IR v kosterním svalu resp. centrálním nervovém systému, 2) úvodu do metodiky MRS a přehledu využití metody ve studiu metabolismu lipidů a sacharidů v kosterním svalu a mozku (+ zmínka o myokardu a játrech). Úvod je řazen logicky a zpracován srozumitelně.

Metodická část

Popisuje koncizně metodiky využití ve 3 uvedených studiích. S metodikami se lze dále ve větších detailech seznámit v jednotlivých publikacích.

Část zahrnující uspořádání, výsledky a krátkou diskusi každé ze 3 studií

Sestává u každé studie ze stručného přehledu uspořádání studie, slovním shrnutí výsledků a prezentaci základních výsledků v tabulkách a krátké diskusi.

Z hlavních výsledků uvádím:

Studie 1: Skupina potomků hypertoniců měla – dle některých ukazatelů – vyšší stupeň IR ve srovnání s kontrolní skupinou. Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v ukazatelích metabolismu makroergních fosfátů vyšetřených pomocí MRS, nicméně byly zjištěny korelace mezi některými ukazateli (Pi/ATP, PCr/Patp) fosfátového metabolismu na straně jedné a některými ukazateli IR a krevního tlaku na straně druhé. Výsledky ukazují na možnou souvislost IR resp. hypertenze a poruch energetického metabolismu kosterního svalu.

Studie 2. Podávání telmisartanu snížilo lačnou glykemii ale neovlivnilo IR měřenou hyperinsulinním euglykemickým klempem. Podávání telmisartanu nemělo vliv na obsah intramyocelulárních lipidů (IMCL) měřených MRS. Byly zjištěny korelace mezi obsahem IMCL na straně jedné a stupněm IR, lačnou glykemií a adiponektinem (též cholesterolem) na straně druhé (potvrzující dřívější zjištění).

Studie 3. Byl prokázán vliv insulinu na hladiny glukosy (a neurotransmiterů glutaminu a glutamátu) v mozku: odpověď glukosy na infusi insulinu byla odlišná u DM1 ve srovnání s kontrolní skupinou. U DM1 byly dále nalezeny v mozku vyšší hladiny cholinu, inositolu, kreatinu.

Otázky k diskusi:

1. (Studie 1): Práce prokazuje souvislost mezi IR a ukazateli metabolismu makroergních fosfátů v kosterním svalu měřenými pomocí MRS. Lze očekávat (resp existují práce potvrzující), že intervence vedoucí ke zlepšení IR (pohybová aktivita, redukční dietní režim) vedou také ke zlepšení (korekci) těchto MRS ukazatelů?
2. (Studie 2): Telmisartan neovlivnil IR v kosterním svalu, jejímž ukazatelem je glucose disposal při klempu, ale ovlivnil lačnou glykemii, jež je považována za ukazatele jaterního výdeje glukosy. Můžete spekulovat 1) zdali tento výsledek nasvědčuje významnému působení telmisartanu na metabolický stav resp. na IR v játrech a 2) jaký je mechanismus tohoto působení (např. prostřednictvím PPAR γ , působení na liposyntesu de novo, jiné?).
3. (Studie 2): Telmisartan působí mj. jako agonista PPAR γ . Patří mezi jeho vedlejší účinky vzestup váhy, podobně jako je tomu u jiných agonistů PPAR γ např. thiazolidindionů?
4. Metodické dotazy:
 - a. Proč jsou ve studii 3 vyšetřováni jako model IR pacienti s DM 1. typu? IR nebyla u nich v dané studii prokázána. Bylo možné očekávat, že u pacientů bez IR na úrovni celotělové bude přítomna IR na úrovni mozku? Jsou tyto dva ukazatele závislé, tj. je u jedince s celotělovou IR vyšší pravděpodobnost nálezů IR na úrovni mozku?
 - b. Proč byl ve studii 1 používán nezvykle dlouhý, tj. 10 hodinový, hyperinsulinní klemp?

Závěr:

Předložená práce řeší aktuální problematiku. Inzulinová rezistence a jí podmíněný metabolický syndrom představují jeden z významných rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob. Předložená práce osvětluje některé z mechanismů spojených s patogenezí inzulinové rezistence. Demonstruje přitom využití špičkové metody spektroskopie nukleární magnetickou rezonancí umožňující studium metabolismu u člověka v in vivo podmínkách. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu metabolismu a využití metod spektroskopie magnetickou rezonancí má dlouhodobou tradici a vysokou úroveň. Mezinárodně kompetitivní úroveň práce dokumentují publikace v impaktovaných časopisech. Proto disertační práci MUDr Kratochvílové doporučuji k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl MUDr Kratochvílové udělen titul „PhD.“.

V Praze 30.12. 2017

Prof. MUDr Vladimír Štich, PhD.
Centrum pro studium obezity a diabetu
3. lékařská fakulta UK
Ruská 87
100 00 Praha 10