

RNDr. Ivana Dostálová, Ph.D.
Endokrinologický ústav
Národní 8
116 94 Praha 1

V Praze dne 3.9. 2007

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE

Název: Úloha tukové tkáně v regulaci inzulínové senzitivity během těhotenství

Autor: MUDr. Petra Kleiblová

Školitel: Doc. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF a VFN

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Martin Haluzík, CSc., III. Interní klinika 1. LF UK a VFN

Pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF a VFN, III. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK

Předkládaná disertační práce má rozsah 126 stran včetně obsahu, seznamu zkratk, seznamu literatury a příloh. Vlastní práce se skládá celkem ze 7 částí: teoretického úvodu (33 stran), cílů práce (1 strana), metod (18 stran), výsledků (27 stran), diskuze (12 stran), souhrnu (2 strany) a summary (2 strany). Formální členění práce je odpovídající a přehledné. Disertační práce je psána v českém jazyce, část 7 summary v jazyce anglickém. Po stránce obsahové se práce zaměřuje na úlohu tukové tkáně a jejích produktů adipokinů při regulaci inzulínové senzitivity u těhotných žen s klinicky rozvinutým gestačním diabetem mellitem. Na tomto místě bych ráda zdůraznila vysokou aktuálnost tohoto tématu. Níže uvádím rozbor jednotlivých částí disertační práce:

1. Teoretický úvod je dobře členěný, podrobný a velice dobře popisuje molekulární podstatu účinků sledovaných faktorů. Jediné, co mu lze vytknout, je v některých pasážích nadměrné zabíhání do detailů na úkor srozumitelnosti. Rovněž bych uvítala úvod více cílenější přímo k řešeným cílům práce.

Poznámky:

Strana 5, 1. odstavec: Mezi adipokiny jsou řazeny i další faktory kromě zde uvedených, což z věty nevyplývá.

Strana 25, podkapitola 1.3.1.3., 1-2 řádek: TNF-alfa a resistin nevyvolávají inzulínovou rezistenci, ale mohou se podílet na mechanismu jejího vzniku. Nicméně, studie sledující úlohu TNF-alfa při regulaci inzulínové senzitivity u lidí dospěly k nejednotným výsledkům. Rovněž u resistinu se většina současných studií u lidí nepřiklání k jeho úloze při regulaci inzulínové senzitivity, ale spíše k jeho úloze prozánětlivé. Úloha resistinu v senzitivě k inzulínu u lidí je tedy sporná a s největší pravděpodobností nepřímá.

Strana 30-32, kapitola 1.3.3.: Na tomto místě by bylo dobré zdůraznit, které studie byly dělány na lidech, a které u zvířat. U resistinu je známo, že se jeho majoritní produkce co do lokalizace i buněčného typu a pravděpodobně i funkce v organismu významně liší u lidí a hlodavců. K tomu je třeba přihlédnout při utváření závěrů z dostupných studií.

2. Cíle disertační práce jsou jasně a stručně formulovány. Nemám k nim žádnou významnější připomínku ani otázku.

3. Metody. Metodické zpracování této práce hodnotím velmi kladně, oceňuji rozsah a kvalitu použitých molekulárně genetických metod (expresní arrays, kvantitativní RT-PCR) a rovněž sledování genové exprese na úrovni subkutánní i viscerální tukové tkáně i v placentě a současně zjišťování závislosti mezi změnami genové exprese a plazmatickými hladinami sledovaných parametrů. K této části bych měla následující poznámky: do souboru žen, u kterých byly sledovány hladiny adiponectinu v průběhu menstruačního cyklu, bylo zařazeno 6 žen, což je poměrně malý počet. K tomu měly sledované ženy poměrně široké věkové rozmezí (20-36 let) i rozmezí BMI (19.8 – 26.3 kg/m²). **Bylo přihlédnuto k této skutečnosti při interpretaci výsledků? Dále jsem v práci nenašla zmínku o etické stránce studií – předpokládám, že studie byly schváleny příslušnou etickou komisí a všechny ženy podepsaly podrobný informovaný souhlas se zařazením do studie?**

4. Výsledky jsou členěny do 4 hlavních částí: charakterizace změn sérových koncentrací adiponectinu v závislosti na menstruačním cyklu, charakterizace expresního profilu tukové tkáně a placenty ve vztahu ke gestačnímu diabetu mellitu – expresní arrays a qPCR, stanovení sérových koncentrací základních adipokinů z fetální a maternální krve u těhotných s/bez gestačního diabetu mellitu a dalších biochemických parametrů z maternální krve.

Jak si vysvětlujete (kromě uvedených vysokých hladin kortizolu) vysoké absolutní hladiny adiponectinu v průběhu menstruačního cyklu u ženy č. 2 oproti ostatním sledovaným subjektům? Počet 6 je hodně nízký na zjišťování korelačních závislostí – korelace, které by při větším počtu probandů byly signifikantní, neprokážete.

Jaký máte názor na funkci leptinu a resistinu v placentě?

5. Diskuze. V této části autorka podrobně diskutuje dosažené výsledky a dokazuje zde svou schopnost vědeckého úsudku. Jelikož studií sledujících podobnou problematiku je velmi málo, tak má autorka poměrně volnou možnost diskuze, které náležitě využila k vyjádření svého názoru a s pomocí dostupných studií dosažené výsledky hodnotí, nastiňuje i možnost budoucích studií a hodnotí klady a zápory použitých metodik, nedělá ukvapené závěry.

6,7. Souhrn a summary. Tyto části shrnují stručně a přehledně obsah předložené práce, dosažené výsledky a jejich případné výstupy strážlivým a realistickým způsobem. Nemám připomínky ani k obsahu ani k užití angličtině.


Obecné poznámky.

str. 100, 101, 123: chybí části posledních řádků.

V dizertaci postrádám uvedený seznam publikací autorky a event. seznam odborných sdělení týkajících se výsledků práce na konferencích. Seznam dvou prací autorky vztahujících se k tématu (obě v impaktovaném časopise, na jedné z nich je autorka prvním autorem) jsem našla pouze v autoreferátu dizertační práce.

Ráda bych se rovněž autorky zeptala, vzhledem k rozsahu práce, co z metodiky je její vlastní práce?

Závěr: Lze konstatovat, že paní MUDr. Petra Kleiblová předložila disertační práci výborné kvality jak po stránce vědecké, tak po stránce formální, která obsahuje nové a významné poznatky v aktuální oblasti výzkumu úlohy adipocytokinů v lidské fyziologii a patologických stavech jako je diabetes mellitus. Práce dokládá schopnost autorky samostatně vědecky pracovat a je doložena publikacemi v časopisech s impakt faktorem. Doporučuji proto komisi tuto disertační práci přijmout a doporučit MUDr. P. Kleiblové udělení titulu Ph.D. za jménem.


RNDr. Ivana Dostálová, Ph.D.