

## Oponentský posudek dizerta ní práce

MUDr. Eva Švehlíková

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

**Mechanisms of insulin resistance in humans with focus on adipose tissue**

Předložená dizerta ní práce představuje soubor vlastních prací autorky doplněný poměrně detailním teoretickým úvodem. Ve stejné rozsáhlé části dizerta ní práce autorka popisuje cíle, metodiku a výsledky provedených studií, na které pak navazuje diskuse. Studie jsou dostatečně teoreticky podpořeny, cíle jsou jasně definovány, metodika je kvalitní, náročná a je rozsáhle popsána. Všechny výsledky jsou bohatě graficky a tabulkově dokumentovány. Práce obsahuje seznam použitých zkratk a je bohatě podpořena citacemi, kterých je celkem 320 a naprostá většina z nich není starších než pět let. Rozsah dizerta ní práce je 103 stran, na které navazuje příloha v plném rozsahu představující publikační činnost autorky ve vztahu k tématu práce. Dizerta ní práce je sepsána v anglickém jazyce, až na jedinou výjimku neobsahuje jazykové chyby nebo nepřesnosti a obsahově je po formální i faktické stránce velmi kvalitní.

V příloze uvedené publikace jsou tvořeny dvěma povodními články v zahraničním vědeckém časopisu s IF, kde je autorka dizerta ní práce zároveň první autorkou, dále jedním originálním článkem v zahraničním časopisu s IF a jedním článkem v českém časopisu v anglickém jazyce s IF – v obou je uvedena jako spoluautorka. Konečně pátá publikace je příspěvkem v zahraničním časopisu s IF, kde je opět první autorkou.

Práce je zaměřena na hodnocení inzulínové rezistence ve vztahu k adipocytárním hormonům a cytokinům. Základními metodickými postupy jsou hyperinzulinemický euglykemický clamp a biopsie podkožní tukové tkáně. Autorka se opírá o hodnocení vztahů mezi parametry inzulínové senzitivity a systémovými koncentracemi adipocytokinů a lokální expresí adipocytárních hormonů a cytokinů v podkožní tukové tkáni. Důraz je kladen na sledování dynamiky vybraných biochemických parametrů při navození hyperinzulinémie, hypertriglyceridémie a dále po farmakologické intervenci sartany. Téma práce je s ohledem na nárůst počtu pacientů s poruchami metabolismu glukózy vysoce aktuální a zasahuje do dosud neprozkoumaných oblastí ovlivnění inzulínové senzitivity působením tukové tkáně.

## Dosažené výsledky:

Podat kompletní pohled dosažených výsledků v této části posudku nelze, protože počet všech popsáných pozorování (a to včetně prioritních) je velký. Vybírám proto jen ty, které nejvýznamnější a nejzajímavější výsledky.

- akutní hyperinzulinémie vedla u zdravých osob ke zvýšení exprese adiponektinu a rezistinu v podkožní tukové tkáni, zvýšila plazmatickou koncentraci rezistinu, nikoliv však adiponektinu, a losartan snížil expresi rezistinu a adiponektinu navozenou hyperinzulinémií
- u zdravých osob a u pacientů s diabetem došlo při hyperinzulinémii k odlišnému ovlivnění systémových koncentrací některých adipocytokinů (rezistin, leptin, MCP-1, RBP-4), zatímco jiné (TNF-alfa, visfatin, IL-1ra, VEGF) ovlivněny nebyly vůbec
- losartan u pacientů s diabetem ovlivnil (snížil) plazmatickou koncentraci leptinu, rezistinu, MCP-1 a RBP-4, zatímco nebyly pozorovány žádné změny v jejich expresi v podkožní tukové tkáni; naopak u adiponektinu došlo po podání losartanu ke zvýšení jeho celkové koncentrace včetně HMW frakce a zároveň ke zvýšení jeho exprese v tukové tkáni
- u osob se zvýšenou glykemií nastalo vedle podání telmisartanu ke zvýšení plazmatické koncentrace adiponektinu, leptinu, rezistinu a naopak k poklesu koncentrace TNF-alfa
- dlouhodobá hypertriglyceridémie vedla v plazmě ke vzestupu koncentrace TNF-alfa a rezistinu, zatímco došlo k poklesu koncentrace leptinu a A-FABP
- při různých stupních poruchy metabolismu glukózy byla pozorována odlišná regulace různých adipocytokinů na úrovni systémové koncentrace a exprese v podkožní tukové tkáni
- opakovaným pozorováním v různých situacích je odlišná regulace systémových koncentrací adipocytokinů a jejich exprese v podkožní tukové tkáni, což naznačuje přítomnost jiného zdroje (nebo zdrojů) adipocytokinů i mimo podkožní tukovou tkáň

## K práci mám následující připomínky a otázky:

1. Zvažovala autorka práce v experimentech použití mikrodialýzy tukové tkáně a porovnání lokálních koncentrací adipocytokinů s jejich koncentracemi v systémové cirkulaci? Jaké by mohly být přínosy této metody ve vztahu ke studiím provedenými autorkou?

2. Jedním z hlavních a opakujících se výsledků je pozorování odlišné regulace systémových koncentrací adipocytokinů a jejich exprese v podkožní tukové tkáni. Toto pozorování v mnoha případech brání dosažení jednoznačných závěrů provedených experimentech. Jakým způsobem by navrhovala autorka dále postupovat, aby se předpokládané další zdroje adipocytokinů mohly identifikovat, jejich produkce kvantifikovat a bylo možno odlišit pozorovaný nesoulad například od metodické chyby?
3. Teoreticky, mohl by být nesoulad mezi systémovými koncentracemi adipocytokinů a jejich expresí v podkožní tukové tkáni způsoben odlišnou rychlostí degradace adipocytokinů v systémové cirkulaci za různých okolností jako dalším možným regulačním faktorem jejich působení?

#### **Celkové hodnocení:**

Předložená dizertní práce má výbornou vědeckou úroveň a je věnována aktuálnímu tématu. Autorka používá moderní metody, výsledky jsou zpracovány odpovídajícími postupy, kvalitně dokumentovány a dostatečně prezentovány. Práce přináší nové inspirativní informace a pokládá tak základy k dalšímu výzkumu.

**Dizertní práce prokazuje předpoklady MUDr. Evy Švehlíkové k samostatné tvorbě vdecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.**

V Praze dne 21.2.2011

Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze  
U nemocnice 1  
128 08 Praha 2