

Oponentský posudek disertační práce:

Perorální podání acipimoxu během fyziologické zátěže způsobuje negativní zpětnovazebný mechanismus růstového hormonu na sekreci ghrelinu u pacientek s mentální bulímií a zdravých žen.

MUDr. Kvido Smitka

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Cílem předkládané práce bylo:

1. Zjistit, zda růstový hormon má inhibiční (zpětnovazebný) vliv na sekreci ghrelinu během námahy a po podání inhibitoru lipolýzy acipimoxu.
2. Prozkoumat funkci osy žaludek-mozek-tuková tkáň u nemocných s mentální bulímií bazálně, během zátěže a při podání acipimoxu ve srovnání se zdravými kontrolami.
3. Určit funkci abdominální tukové tkáně a její vztah k hormonům žaludku a mozku a lipidovému metabolismu na tkáňové úrovni při použití mikrodialyzační techniky u nemocných s mentální bulímií a u zdravých žen.
4. Určit obrat glyceroluna úrovni tkáně břišního tuku a celého organismu během námahy a námahy po podání acipimoxu.
5. Zjistit, zda účinky acipimoxu jsou zprostředkovány změnou hladiny volných mastných kyselin.

Pracovní hypotéza je dobře a jasně postavena a vychází z dosavadních poznatků dané problematiky. Autor dokládá vyčerpávající přehled dosavadních literárních údajů. V metodologické části jsem nezjistil vážnější nedostatky. Počet zařazených osob není velký, 7 žen v každé skupině, ale dostatečný pro statistické zpracování. K metodice bych měl dvě otázky:

- a) Růstový hormon je secernován v sekrečních vrcholech, takže jednorázový odběr nemusí být reprezentativní. V klinické praxi se běžně provádí průměr ze tří hodnot. Může tento fakt ovlivnit výsledky?
- b) Velmi zajímavé by bylo, jak jsou hladiny sledovaných hormonů, zejména GH a ghrelinu ovlivněny samotným acipimoxem, bez fyzické zátěže. Krevní vzorek po požití acipimoxu před započítáním námahy zřejmě odebrán nebyl?

Autor zjistil bazálně u nemocných s mentální bulímií vyšší hladinu růstového hormonu a peptidu NPY, sníženou hladinu leptinu, inzulinu a plasmatického i tkáňového glycerolu. Po zátěži došlo podle očekávání ke vzestupu hladiny růstového hormonu. Tento vzestup byl velmi výrazně potencován acipimoxem a byl vyšší u skupiny s mentální bulímií. Hladiny ghrelinu naopak po námaze poklesly (u skupiny s mentální bulímií) nebo se neměnila (u kontrol). Tento pokles byl pět potencován výrazně acipimoxem. Z oho autor vyvozuje, že vzestup růstového hormonu nemůže být zprostředkován ghrelinem a že tyto nálezy podporují hypotézu o existenci zpětné vazby mezi sérovým růstovým hormonem a sekrecí žaludečního ghrelinu. Škoda, že nebyla stanovena také hladiny IGF-I, který se

hlavně zpětnovazebně uplatňuje. Tento efekt zřejmě není zprostředkován změnou hladiny volných mastných kyselin. Naskýtají se otázky pro autora:

- c) Jakým mechanismem stimuluje acipimox růstový hormon (GH). I u obézních osob je stimulace GH pomocí GHRH a argininu u některých pacientů výrazně vyšší při podání acipimoxu, aniž by byl rozdíl v hladině volných mastných kyselin mezi těmi, kde k potenciaci dojde a těmi, kde k ní nedochází. Proto by byla zajímavá otázka b)
- d) Hypotézu o zpětnovazebném působení zcela nepodporuje chybění korelace mezi hladinou GH a ghrelinu

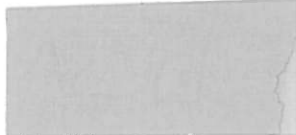
Na úrovni tkáně byly zjištěny významné rozdíly u nemocných s mentální bulímií ve srovnání s kontrolami. Extracelulární hladina glycerolu byla bazálně nižší, ale po námaze stoupla na vyšší hladinu. Účinek acipimoxu byl výraznější než u kontrolních osob. Z toho autor vyvozuje přítomnost vyšší sympatické nervové aktivity a předpokládá, že acipimox působí skrze stejný mechanismus jako noradrenalin. Zajímalo by mě, jak si autor vysvětluje skutečnost, že

- e) Plazmatický glycerol je po námaze vyšší v kontrolní skupině, ale tkáňový je významně vyšší ve skupině mentální bulimie.

Práce má 135 stran a je nutno ocenit, že je psána dobrou angličtinou. Zahrnuje 5 tabulek a 8 grafů, je citováno 128 prací a citace jsou recentní a dostatečné.

Autor v této práci prokázal schopnost samostatné vědecké práce a interpretace výsledků. Určitým negativem je nízká publikační aktivita a absence impaktované publikace, které by byl prvním autorem. Jestliže se však na vzniku publikace, která z této práce vznikla, podílel nejen množstvím odvedené práce, ale také podstatně přispěl ke zhodnocení výsledků a diskusi, jde jen o nedostatek formální.

Doporučuji proto, aby tato práce byla přijata a aby mu byl udělen titul PhD.


prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.
2. interní klinika, FUK a FN
Hradec Králové

V Hradci Králové 9. června 2011