

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

Autorka: MUDr.Radka Doležalová, I. LFUK

Název: Úloha tukové tkáně při rozvoji endoteliální dysfunkce, aterosklerózy a dalších komplikací metabolického syndromu: vliv dietních a farmakologických intervencí.

Práce má celkem 112 stran včetně seznamu vlastních publikací, které zavedeny jako přílohy.

Cílem práce bylo posoudit úlohu tukové tkáně jako endokrinně aktivní části organismu v procesu aterosklerózy a to za stavů její nadměrné akumulace či naopak při významné redukci jejího množství u pacientek s mentální anorexií. Dále popsat vliv terapie PPAR-gama agonistů na vybrané metabolické parametry a funkci endotelu a posoudit úlohu změn endokrinní funkce tukové tkáně v tomto procesu.

Práce je obvykle členěna do kapitol, v kterých se v úvodní části velmi podrobně probírá problematika metabolického syndromu a význam tukové tkáně jako sekčního orgánu s endokrinní aktivitou se zřetelem na metabolismus glukosy a proces vzniku inzulinoresistence. Vzhledem ke zvolenému tématu je uveden přehled informací o vlivu chronické malnutrice na koncentrace některých adipokinů. Na dalších celkem 20 stranách je v úvodní části přehled o funkci endotelu, popsán účinek adhesivních molekul, probrána patogeneze zánětu cévní stěny a možnosti terapeutického ovlivnění endoteliální dysfunkce, s přihlédnutím ke farmakologické a nefarmakologické intervenci.

Velmi podrobně je poskytnuta informace o úloze nukleárních receptorů v procesu aterosklerózy s popsáním hlavních účinků PPAR v buněčných strukturách, kde opakovaně autorka prokazuje výtečný přehled a znalosti závěrů provedených klinických studií.

Výzkumný záměr byl rozdělen do dvou částí:

1) posoudit vliv terapie PPAR-gama agonistů (thiazolidindiony) na markery endoteliální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus II. typu

2) Zhodnotit změny endokrinní funkce tukové tkáně pacientek s mentální anorexií a srovnat koncentrace cirkulujících adipokinů a jejich expresi v subkutánní tukové tkáni.

1) D o studie pacientů s diabetes mellitus bylo zařazeno celkem 10 pacientek s DM II. typu, které užívaly dlouhodobě v monoterapii metformin. K terapii byl přidán rosiglitazon v dávce 4 mg/den po dobu pěti měsíců vyšetření proběhlo na začátku a po pěti měsících a výsledky byly srovnány se zdravými kontrolami, které byly bez medikace. Bylo prokázáno, že terapie rosiglitazonem vedla u pacientek s DM k významnému vzestupu koncentrací adiponektinu, zatímco hladiny resistinu nebyly ovlivněny. U skupiny pacientek s DM se ve srovnání s kontrolami pozorovaly významně vyšší sérové koncentrace vaskulární adheze molekule (VCAM-1) a inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1). Při terapii rosiglitazonem došlo ke statisticky významnému snížení koncentrací těchto mediátorů endoteliální dysfunkce. Z dosažených výsledků vyplývalo, že 5-ti měsíční terapie rosiglitazonem vedla ke zlepšení kompenzace diabetes a k významnému poklesu

markerů endoteliální dysfunkce. Tento pozitivní vliv je nejspíše navozen prokázaným zvýšením koncentrací cirkulujícího adiponektinu.

2) Do studie bylo zařazeno celkem 12 pacientek s mentální anorexií (MA) a 18 zdravých žen odpovídajícího věku. Pacientky s MA byly sledovány za hospitalizace na psychiatrii. U všech sledovaných osob bylo provedeno jednorázově antropometrické vyšetření, analýza krevních vzorků a odběr tukové tkáně formou subkutánní biopsie. V krevním séru bylo stanoveno CRP, adiponektin, interleukin-6 (IL-6), resistin, insulin a leptin včetně solubilního leptinového receptoru.

V odebrané tukové tkáni byla hodnocena mRNA vybraných adipokinů, adiponektinového receptoru 1 a 2 transmembránového glykoproteinu CD68.

Při antropometrickém vyšetření byla očekávaně zjištěna výrazně nižší BMI ve srovnání s kontrolami, současně se snížením CRP v séru. Ve skupině pacientek s MA byly výrazně snížené koncentrace leptinu, zatímco koncentrace adiponektinu a solubilního leptinového receptoru byly signifikantně zvýšené ve srovnání s kontrolní skupinou. Sérové koncentrace resistinu a IL-6 se mezi oběma skupinami nelišily. U pacientek s MA byla ve srovnání s kontrolami výrazně snížená exprese mRNA v tukové tkáni pro adiponektin a leptin, zatímco exprese mRNA pro resistin byla zvýšená.

Rozdíly v expresi mRNA pro adiponektinový receptor 1 a 2 nedosáhly statistické významnosti. Exprese mRNA pro IL-6 a CD68 v subkutánní tukové tkáni byla signifikantně nižší u skupiny pacientek s MA ve srovnání se zdravými kontrolami. Nález byl interpretován tak, že změny adipocytární exprese mRNA pro adiponektin, resistin a IL-6 u pacientek s MA se neodrazilily ve změnách sérových koncentrací těchto adipokinů. Pokud byla sérová koncentrace adiponektinu v séru pacientek MA výrazně vyšší a exprese adiponektinové mRNA v subkutánní tkáni nižší, lze to vysvětlit pouze tak, že dochází ke zvýšené produkci adiponektinu v jiných lokalizacích, například ve viscerální tukové tkáni či ve svalové tkáni. Těžko vysvětlitelným nálezem je zvýšená exprese resistinu v subkutánní tukové tkáni při současně nízké expresi dalšího faktoru s prozánětlivými účinky IL-6. Předpokládají se lokální změny v produkci jednotlivých adipokinů, včetně možnosti tvorby i mimo tukovou tkáň.

Dizertační práci MUDr. Radky Doležalové patří do souboru studií, zabývajících metabolickým syndromem a současně velmi klinicky aktuálními komplikacemi, které ze syndromu vyplývají a v kterých klíčovou roli hrají hormony produkované tukovou tkání. Autorka v přípravě vlastní práce prokázala výbornou teoretickou připravenost se znalostí klíčových studií a z nich odvozených poznatků, které v práci uvádí. Ve vlastní práci jako lékařka interního oddělení využila možnost provést po předchozím souhlasu nemocných klinickou studii s využitím špičkových laboratorních technik k detekci hormonů a dalších mediátorů v tukové tkáni a v krevním séru, včetně stanovení exprese mRNA jednotlivých adipokinů v tukové tkáni.

Třebaže studie byla provedena na menších souborech lidí, výsledky jsou staticky hodnotitelné. V části studie s nemocnými diabetes mellitus II. typu bylo možné očekávat pozitivní efekt rosiglitazonu na zlepšení kompenzace cukrovky, se současným poklesem sérových hladin mediátorů endoteliální dysfunkce, nejspíše podmíněným vyšší koncentrací adiponektinu.

Před rozhodnutím o podání rosiglitazonu nutno zhodnotit oběhové parametry nemocných a vyloučit pacienty s hrozícím městnavým srdečním selháním, kde by léčba mohla potencovat retenci tekutin a

tedy zhoršit oběhovou kompenzaci. Ze zadání pacientů není jasné, zda tato klinická rozvaha při výběru byla provedena.

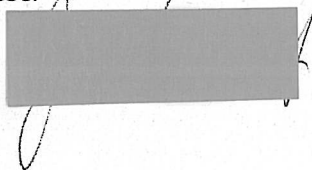
U pacientek s MA byl proveden odběr podkožního tuku z vpichu jehlou v oblasti břicha a následnou aspirací tkáně. Vzhledem k podvýživě pacientek s uváděným BMI kolem 16,3 kg/m² lze přepokládat zcela minimální obsah podkožního tuku v podkožní tkáni, tedy i riziko, že tuková tkáň byla vůbec získána. Je známo, že sekrece adiponektinu je vyšší ve viscerálním tuku než v podkožním tuku. Autorka by se měla vyjádřit, jako tyto okolnosti mohou ovlivnit dosažené výsledky, tedy vysoké sérové koncentrace adiponektinu s nízkou expresí adiponektinové mRNA v subkutánní tkáni.

Souhrně dizertační práce MUDr. Radky Doležalové, dle mého názoru naplňuje požadavky kladené na doktorskou dizertační práci. Autorka je aktivní členkou celé pracovní skupiny III.interní kliniky I. LFUK, řešící úlohu endokrinních dysregulátorů tukové tkáně při rozvoji metabolického syndromu. Je autorkou/spoluautorkou původních prací, které jsou publikovány v renomovaných vědeckých časopisech.

Dizertační práci doporučuji k obhajobě, při které očekávám možnost, aby některé výše zmíněné dotazy/podněty mohly být zodpovězeny.

Dne 20.7. 2010

Doc. MUDr. Jan Kábrt, CSc.

A rectangular area of the document is redacted with a solid grey box, obscuring the signature of the author.