

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Zuzana Kováčová
3. lékařská fakulta UK v Praze

Předmětem doktorské disertační práce bylo sledování úlohy adiponektinu a jeho isoform v patogenezi inzulinové rezistence. Pozornost byla zaměřena na analýzu vztahu mezi senzitivitou k účinku inzulinu, plasmatickými hladinami jednotlivých izomerů adiponektinu a jejich sekrecí ze subkutánní a viscerální tukové tkáně. Téma disertační práce je vysoce aktuální vzhledem k vysoké incidenci metabolického syndromu a souvisejícího rizika rozvoje diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění.

Rozsah práce:

Práce celkem obsahuje 126 stran textu, včetně seznamu zkratk, literatury a seznamu příloh. Výsledky studií jsou uvedeny ve čtyřech příložených publikacích. Seznam literatury obsahuje 286 citací recentních publikací.

Předložená disertační práce obsahuje přehled o současném stavu problematiky (28 stran), cíle práce, komentáře k jednotlivým publikacím, diskusi (13 stran), závěry, seznam použité literatury a seznam autorčiných publikací. Výsledky studií uvedených v doktorské disertační práci autorka publikovala ve čtyřech článcích v časopisech s IF, ve kterých je dvakrát první autorkou a dvakrát je uvedena jako spoluautorka.

Úvodní část předložené disertační práce je věnována literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Podrobně jsou popsány současné poznatky o úloze tukové tkáně v regulaci lipidového metabolismu a v patogenezi inzulinové rezistence. V další části literárního přehledu jsou detailně popsány metabolické účinky adiponektinu, změny exprese a sekrece adiponektinu a jeho isomerů a jejich ovlivnění přítomností obezity. Současný stav poznání je dobře dokumentován citacemi recentní literatury. Ze zasvěceně napsaného úvodu, dokumentujícího detailní znalost sledované problematiky, se odvíjejí cíle provedených klinických studií.

Cíle disertace jsou jasně formulované a byly zaměřeny na:

- 1) Sledování nutriční intervence u obézních osob na plasmatické hladiny adiponektinu a jeho isomerů
- 2) Sledování vlivu nízkého energetického příjmu na inzulinovou rezistenci a sekreci adiponektinu
- 3) Porovnání produkce adiponektinu z viscerální a subkutánní tukové tkáně u obézních osob.

Metodické postupy, Použité analytické metody a statistické hodnocení jsou popsány v příložených publikacích a byly vhodně zvolené pro řešení studované problematiky.

Výsledková část

V další části autorka disertace podrobně popisuje jednotlivé publikované studie. Detailně jsou popsány soubory vyšetřovaných osob, metodický postupy. Získané výsledky jsou velmi pečlivě a přehledně prezentovány formou grafů a tabulek. K získaným výsledkům autorka uvádí zasvěcený komentář, který svědčí o dobré znalosti problematiky.

Z hlavních výsledků lze uvést:

- 1) Zlepšení inzulínové senzitivity po podávání nízko-kalorické diety bylo asociováno se zvýšenými sérovými hladinami multimerických izoform adiponektinu, ale nebyla zjištěna korelace mezi jednotlivými isomery adiponektinu a parametry inzulínové senzitivity.
- 2) Rovněž nebyl prokázán vztah jednotlivých isomerů adiponektinu ke změnám glukózové homeostázy indukované dlouhodobým podáváním nízkokalorické diety.
- 3) Autorka prokázala rozdíly v profilu izoform adiponektinu sekretovaného ze subkutánní a viscerální tukové tkáně. Dietní intervence dietou s velmi nízkým obsahem kalorií neovlivnila rozdíly v profilu sekretovaného adiponektinu.

Získané výsledky dokumentují, že cíle práce byly splněny a že autorka dosáhla při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků, které přispívají k objasnění úlohy tukové tkáně v patogenezi inzulínové rezistence.

V **diskusi** podává autorka zasvěcený komentář k získaným výsledkům, který svědčí o dobré znalosti řešené problematiky.

Dotazy a komentáře:

Publikované články prošly náročným recenzním řízením a proto mám jen drobné připomínky:

- 1) V literárním přehledu autorka uvádí, že hnědá tuková tkáň podléhá regresi v časném období ontogeneze. Má na zřeteli pravděpodobně pouze interscapulární ložisko této tkáně, protože i u dospělých jedinců lze najít hnědou tukovou tkáň uloženou perivaskulárně.
- 2) Autorka uvádí, že k hyperplazii tukové tkáně dochází při nadměrné obezitě. Doplnila bych tuto informaci, že hyperplazii tukové tkáně lze pozorovat po podávání TZD nebo při realimentaci, kdy se podílí na tzv. „jo jo efektu“. Existují údaje o vlivu realimentace po hladovění na hladiny adiponektinu?
- 3) Účinek adiponektinu je spojován s aktivací AMPK, která je klíčovým regulátorem akutního energetického metabolismu. Navzdory této skutečnosti nezjistila autorka změny sekrece adiponektinu v souvislosti s podáváním nízkokalorické diety. Rovněž v našich pokusech dieta s vysokým podílem sacharózy, která výrazně zhoršila inzulínovou senzitivitu nevedla ke změnám sérových hladin adiponektinu. Existuje nějaké vysvětlení pro tyto nálezy?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální a významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu zaměřená na patogenezi poruch lipidového metabolismu a inzulínové rezistence a na možnosti jejich ovlivnění nutriční intervencí má tradičně vysokou úroveň, ke které navíc přispívá i dlouholetá zahraniční spolupráce. S tím souvisí i použité metody, které jsou na špičkové úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Přiložený soubor publikací dokumentuje, že výsledky studií byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autorka je detailně seznámena s problematikou v dané oblasti a je schopna rozvíjet vědecké přístupy při řešení

dané problematiky. Celkově má kandidátská disertační práce velmi dobrou úroveň a závěry práce, vyplývající z výsledků, jsou realistické. Po formální stránce je práce velice kvalitní a je velice pečlivě zpracovaná.

Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě a kladné vyřízení žádosti o přiznání akademického titulu „ philosophiae doctor“ (Ph.D.)

27.listopadu 2011



Ing. Ludmila Kazdová, CSc.