

Posudek disertační práce MUDr. Hany Kahleové – Mechanism of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. Effective diet against ominous octet.

Disertační práce MUDr. Hany Kahleové má celkem 88 stran vlastního textu včetně citací. Součástí jsou dále kopie celkem 2 publikovaných článků a 3 odeslaných článků (v recenzním řízení). Celkově zahrnují tedy publikační výstupy 2 práce (Diabet. Medicine IF 2,9, J. Diab. Complic. IF 2,0), v Pubmedu se mi rovněž podařilo dohledat již opublikovanou vaši práci (opět Diabet. Medicine IF 2,9). Zbývající dvě práce jsem nezapořítával nebo na Pubmedu zatím nebyly a není jasné, zda byly nakonec přijaty. Předpokládám však, že spíše ano a že toto nám Dr. Kahleová sdělí během obhajoby.

Práce se zabývá nepochybně zajímavým a velmi aktuálním tématem ovlivnění inzulínové senzitivity a dalších metabolických a antropometrických parametrů u diabetiků 2. typu dietní intervencí event. v kombinaci s fyzickou aktivitou. Jde o téma velmi podstatné. Vhodná dlouhodobě dodržovaná dieta může rozhodnout o dlouhodobé úspěšnosti léčby DM. Navíc dobře provedených studií na téma vegetariánské diety a DM nebylo ani celosvětově mnoho.

Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Formálně je práce zpracována vcelku dobře z hlediska překlepů a jiných nesrovnalostí. Práce je psána poměrně kvalitní angličtinou, během které se vyskytují i chyby dosti základní (chybně s na konci u sloves ve třetí osobě atp.). Pročetnost zvyklého na anglické diabetologické odborné texty působí však více rušivě – například insulínová akce se jistě nepoužívá, přestože to může být i gramaticky správné. Možná, že i napsání krásným českým jazykem by kvalita práce vynikla ještě o něco lépe ☺. Z obsahového hlediska jinak není nic špatného. Úvod mnoho co vytknout. Tato část dokazuje velmi dobrou orientaci autorky ve studované problematice. Pokud snad překvapí pouze vynechání subklinického zánětu jako důležitějšího mechanismu vzniku inzulínové rezistence. Rovněž termín lipotoxicita je v práci definován a používán více ve smyslu zvýšených hladin volných mastných kyselin, než jejich nadměrného ukládání ve tkáních (játra, sval), s čímž také nelze zcela souhlasit. Na straně 32 je pak rozmezí glykovaného hemoglobinu uvedeno jak podle kalibrace DCCT, tak v závorce v mmol/mol, což v této kombinaci působí poněkud matoucím dojmem (obvykle se kombinují spíše hodnoty DCCT a IFCC).

Cíle práce jsou vcelku přehledně definovány, dobře jsou formulovány i hypotézy. Metodická část je zpracována poměrně podrobně a přehledně. Šířka a kvalita použitých metodik je nepochybně velmi dobrá a celkově jí hodnotím pozitivně. K této části nemám námítky ani připomínky. Rovněž výsledky, diskuse a závěry práce jsou zpracovány dobře a adekvátně.

K práci mám dále následující dotazy:

1. Pokud mi chybí trochu podrobnější zaměření na mechanismus účinku diety na studované parametry. Potenciální mechanismy jsou sice stručně zmíněny, avšak přímo v práci vesměs studovány nebyly. Co tedy považuje autorka za hlavní mechanismus výraznějšího zlepšení inzulínové senzitivity a vztáhnout poklesu hmotnosti u ED? Jistě se nabízí zejména gastrointestinální hormony – ty však

byly v práci studovány spíše okrajově. Existují na toto téma podrobnější data z literatury?

2. Poměrně velmi málo je vysvětlen mechanismus zlepšení inzulinové sekrece, protože zřejmě hlavní potenciální kandidát GLP-1 nebyl zmíněn. Domnívá se autorka, že hladiny GIP nalaženo mohou přispět k jaké relevantní vysvětlení příchýbných dynamických dat z testu se standardní snídaní? Domnívá se autorka, že pokud nebyly změřitelné hodnoty GLP-1 „pro nedostatek inhibitoru“ lze v některých naměřených hodnotám GIP?
3. Vzhledem k tomu, že sami máme bohaté a ne vždy pozitivní zkušenosti s multiplexovými kity uvítal bych podrobnější informaci o intra- a interassay variabilitě zejména GIT hormonů, dále informaci zda byly všechny kity stejného lotu a zda a kolik vnitřních kontrol bylo použito. Vzorokly byly změřeny v duplikátech? Autorka sama se na měření podílela?
4. Byly podrobněji změřeny zánětlivé parametry – hsCRP, prozánětlivé cytokiny atp. Změnily se nějak hodnoty TK?
5. Ke studii s perzistencí účinků se nabízí otázka, jak bylo kontrolováno, že více pacientů s vegetariánské skupiny nezachovávalo parciálně vegetariánskou stravu i po ukončení studie což výsledky jistě mohlo ovlivnit. Pokud autorka ví, že tomu tak nebylo, pro efekty perzistovaly déle než u běžné restriktivní diety?
6. Proč byla frekvence cvičení zvolena „pouze“ 3x týdně, což je z hlediska ovlivnění inzulinové senzitivity spíše frekvence poměrně nízká a častější cvičení by bylo jistě užitečnější.

Celková práce zahrnuje řadu kvalitních výsledků a na PhD disertaci nadpřekročí počet publikací ve vcelku kvalitních zahraničních časopisech. Ve všech případech je disertantka první autorkou, což svědčí pro její významný podíl na publikovaných výsledcích. Přestože stran možných mechanismů mohla práce takto kvalitní disertantky jistě jít více do hloubky, nelze než jí k provedení takto kvalitních a obtížných studií (zejména z hlediska compliance) pogratulovat.

Celkové hodnocení:

Jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity velmi kvalitní a moderní metody, Úvod i další části práce dokazují dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Drobné výhrady uvedené výše nikterak nesnižují vysokou vědeckou hodnotu předložené práce a fakt, že autorka prokázala své perfektní schopnosti organizace vědeckých studií, vyhodnocení dat i jejich publikace. I přes výše uvedené drobné výhrady hodnotím celkovou práci MUDr. Kahleové jako vynikající přídavek kvalitního klinického výzkumu s velmi vysokým potenciálem využití v klinické praxi. Z hlediska publikační aktivity i ostatních náležitostí práce jednoznačně splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím základě udělení titulu PhD.

V Praze 10.1.2013.

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.