

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jany Jiráčkové

Název práce: Inzulínorezistence a cholesterolový metabolismus u obézních pacientů s diabetes mellitus 1. typu – vliv řízené redukce hmotnosti

Pracoviště: III. interní gerontometabolická klinika a Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel: doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Ke zvolenému tématu.

Zvolené téma je aktuální, vzhledem k nárůstu pacientů s diabetes mellitus a přínosné z hlediska patofyziologického, ale i diagnostického při hledání vzájemných souvislostí. Diabetes mellitus (DM) 1. typu a obezita jsou rizikové faktory, které úzce souvisí, kdy absolutní nedostatek inzulínu vede ke zvýšené absorpci cholesterolu a obezita je provázena sníženou inzulínovou senzitivitou, pro niž je naopak charakteristické zvýšení endogenní cholesterolové syntézy a pokles absorpce cholesterolu. Většina prací v rámci diabetologie, ale i metabolického syndromu se věnuje DM 2. typu, což je logické. Málo prací a navíc v teoretické rovině se věnuje DM 1. typu. V této práci je kombinace jak části klinické, tak teoretické.

Ke zvoleným metodám zpracování.

V klinické části je u pacientů s DM 1. typu využit krátkodobý minimalizovaný perorální příjem, za hospitalizace, na specializovaném pracovišti. Byli vybráni vhodní obézní pacienti s DM 1. typu, kteří byli edukováni s možností přenést snahu o redukci hmotnosti na dlouhou dobu do běžného života. V teoretické části se autorka zaměřila na data charakterizující vztah markerů metabolismu cholesterolu k inzulínové rezistenci (metodou hyperinzulinemického euglykemického clampu). Jedná se o data, která nebyla zatím nikde publikována.

Cíl práce.

Charakterizovat inzulínovou rezistenci a vybrané markery cholesterolového metabolismu u obézních diabetiků 1. typu a porovnat je s parametry podskupiny štíhlých.

Charakterizovat dynamiku změn inzulínové senzitivity a vybraných markerů cholesterolového metabolismu obézních diabetiků 1. typu v průběhu redukčního programu.

Charakterizovat vztah inzulínové senzitivity a vybraných markerů cholesterolového metabolismu u obézních a štíhlých diabetiků 1. typu.

Charakterizovat dynamiku adipokinu omentinu-1 u obézních diabetiků 1. typu v průběhu redukčního programu.

Charakterizovat vztah omentinu-1 k cholesterolovému metabolismu u obézních diabetiků 1. typu.

Zhodnotit efektivitu definovaného designu redukčního programu (především ve vztahu k možnosti využití kontrolovaného minimalizovaného perorálního příjmu) pro obézní diabetiky 1. typu.

K výsledkům disertační práce.

Prezentovaná práce splnila stanovené cíle. V I Fázi porovnávala vybrané parametry podskupiny obézních a štíhlých diabetiků 1. typu. Bylo zařazeno 14 obézních s DM 1. typu, s BMI nad 30 kg/m², ve věku 29-62 let a 13 štíhlých pacientů s DM 1. typu a BMI pod 25, ve věku 21-57 let. Ve II Fázi bylo zahájeno lačnění, ponechány dávky bazálního inzulínu a častá kontrola glykémie a ketonemie. Provedena nepřímá kalorimetrie, hyperinzulinemický euglykemický clamp. Současně probíhala dietní reedukace pacientů pro domácí režim diabetické diety. Ve II Fázi byli pacienti sledováni ambulantně. Po 12 měsících od počátku bylo provedeno kontrolní antropometrické měření, měření BCM a laboratorní testy.

Ve II Fázi programu došlo k signifikantnímu poklesu BMI i obvodu pasu. Signifikantní rozdíl v porovnání se vstupními parametry zůstal zachován do konce III Fáze, dále bylo zaznamenáno signifikantní snížení denní terapeutické dávky inzulínu (v průměru o 20 %).

V I-II Fázi programu došlo ke snížení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, v I-III Fázi stoupla signifikantně hladina HDL-cholesterolu. V průběhu I-III Fáze bylo dále zaznamenáno významné snížení lathosterolu ($p < 0,001$), poměru lathosterol/cholesterol ($p < 0,05$), campesterolu ($p < 0,05$) a poměru campesterol/cholesterol ($p < 0,001$).

V průběhu I-II Fáze byly plazmatické hladiny adipokinu omentinu-1 stabilní, ve II Fázi došlo k signifikantnímu vzestupu (9,74; 9,11; 10,98). Nebyly nalezeny intersexuální rozdíly v plazmatických hladinách omentinu-1. Nebyla prokázána statisticky významná asociace plazmatických hladin omentinu-1 s BMI, HbA_{1c} ani s parametry tělesné kompozice. Hladina omentinu-1 signifikantně korelovala s FFA, plazmatickým HDL-cholesterolem, triacylglyceroly a vybranými markery cholesterolového metabolismu, markery syntézy (lathosterol, lathosterol/cholesterol) a absorpčními markery (campesterol).

Velikosti změn ve vybraných metabolických parametrech byly porovnány se změnami plazmatických hladin omentinu-1 v průběhu redukčního programu. Pro II-III Fáze nebyl zaznamenán statisticky významný vztah mezi výše zmíněnými parametry. V I-III Fázi byla zachycena signifikantní negativní korelace změn pro vztah glykovaného hemoglobinu a triglyceridů s plazmatickou hladinou omentinu-1.

Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v dynamice plazmatických FFA (volných mastných kyselin) při clampovém vyšetření v obou sledovaných fázích redukčního programu. Signifikantního poklesu volných mastných kyselin bylo v obou podskupinách dosaženo v 60-360 minutě clampu.

Nepřímá kalorimetrie: v obou sledovaných fázích došlo k signifikantnímu vzestupu RQ (respirační kvocient) v průběhu clampu v minutě 0-360. Vzestup RQ v průběhu hyperinzulinemického euglykemického clampu ve II Fázi byl signifikantně vyšší v porovnání se vzestupem RQ v I Fázi redukčního programu.

V I fázi redukčního programu byla nalezena signifikantní negativní korelace celkové spotřeby glukózy (M) a markerů endogenní syntézy cholesterolu: u skupiny obézních diabetiků I. typu (lathosterol, lathosterol/cholesterol) i podskupiny štíhlých diabetiků 1. typu (lathosterol). U obou studijních podskupin pacientů byla nalezena signifikantní korelace markerů endogenní syntézy cholesterolu s neoxidativní spotřebou glukózy na konci 1. stupně clampového vyšetření.

Všichni pacienti tolerovali sedmidenní periodu hladovění za hospitalizace dobře, nebyla zaznamenána závažná komplikace.

Zda disertace splnila svůj cíl.

Disertační práce splnila svůj cíl a výsledky jsou jak z výzkumného, tak z klinického hlediska využitelné pro další řešení problému u pacientů s DM 1. typu i s ohledem na obezitu. Osobní podíl autorky na práci je detailně popsán. Z dané práce jsou publikace jak s IF, tak v rámci českých publikací a přednášek. Práce je zpracována s pečlivostí a je srozumitelná, jak v textu, tak v tabulkách a grafech.

Otázky:

1. Jaký je podíl exogenního a endogenního cholesterolu na dyslipidemii u pacientů s metabolickým syndromem?
2. Jak ovlivňuje CSI hmotnost u pacientů s DM 1. typu?

Závěr.

Práce má všechny formální náležitosti, vyžadované pro řešení vědecké hypotézy. Dokazuje schopnost autorky samostatné vědecké práce a kritického zpracování literárních i vlastních poznatků. Přináší některé nové přínosné vědecké poznatky. Práce zcela odpovídá požadavkům pro vypracování disertační práce, a proto ji doporučuji k obhajobě před příslušnou komisí.

Disertační práce splnila stanovené podmínky, a proto doporučuji na základě úspěšné obhajoby, aby byl udělen MUDr. Janě Jiráčkové akademický titul Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Brno, 23. února 2016