

**Oponentský posudek**  
na dizertační práci MUDr. Františka Duška

„Vliv akutního hladovění a diabetes mellitus 2. typu na insulinovou rezistenci a energetický metabolismus u obézních“

Práce je věnována výrazně (a rovněž v prvotním plánu) klinickému problému, tj. jaké mohou být důsledky akutního hladovění (nebo vlivu drastické diety) v případě obézních diabetiků 2. typu. Práce má 91 stran včetně úvodních stránek, dokumentována je adekvátně. Je ovšem psána ne příliš přehledným způsobem, čímž myslím především jasné vedení myšlenky, její slovní vyjádření, oddělení důležitého a méně důležitého (viz dále). Čtenář se musí často vracet, aby postihl „nit“.

Na prvních stránkách zanechal autor mnoho formálních chyb (hned v obsahu „Inzulínové“ „avalilable“ „Vázaící“ atd., včetně chybění značného množství zkratk (PAD, oGTT, VLCD).

Výhrady, které mám k předložené práci jsem shrnul do následujících několika bodů:

- 1) Jen jedna (!) stránka je věnována problematice „Fyziologická odpověď na hladovění“, což pokládám za nedostatečné. Autor přece zvolil metodu akutního hladovění jako hlavní metodický motiv! Tento super krátký přehled z citací je neúplný a vede oponenta k podezření, že petent nemůže této otázce dobře rozumět. Hladovění představuje současně i různě rozsáhlý stresor (časový faktor). Petent pominul zcela otázku možných změn vnitřního prostředí, otázku vlivu a významu hormonů kůry nadledvin (glukokortikoidů), hormonů tukové tkáně (leptin je zmíněn 1x v krátké větě). Navíc z textu vyplývá, že hladovění je jakýsi monotónní proces – proti skutečnosti, že je různě „validní“ v čase atd. Pokles citlivosti k inzulínu, je otázkou, kde jednou z klíčových rolí je úloha příslušných receptorů, změn jejich počtu či kvality (funkční morfologie) či dokonce nosného media. Tuto oblast petent – dá se říci – pominul.  
Rovněž otázka transportních mechanismů glukózy a jejich možných změn by měla být v úvodní části (a v diskusní části) zmíněna. Vliv a význam tzv. „kontraregulačních hormonů“ (na několika místech) vzbuzuje skutečný otazník. Podle mého mínění (a nejen mého) se jedná o termin „*contradictio in adjecto*“.
- 2) Nepovažují skladbu zkoumaných souborů za dobrou. Jedná se totiž nejen o poměrně početně malý vzorek, ale navíc je tento vzorek nehomogenní. Smíchání mužů a žen je v dnešní době neadekvátní postup. Existuje totiž již velké množství údajů o sexdependentních rozdílech v nejrůznějších oblastech (tím vůbec nemíním učebnicové údaje). Rovněž holá skutečnost, že navíc autor převedl 5 T2DM na inzulín (z dlouhodobé terapie orálními hypoglykemiky) je postup, který klade další otázky!
- 3) Lokálním regulátorem poměrů ATP/ADP je tzv. AMP dependentní kináza (AMP-protinkináza). Ač ovlivňuje výrazně lipolýzu, lipogenezi, transport glukózy, oxidaci mastných kyselin, v disertační práci – v úvodu a v diskusí – není ani zmínka. Stejně tak chybí alespoň úvahy o interferenci glukokortikoidů. Vyšší rezistence vůči inzulínu může být výsledkem vyššího vyplavování leptinu. Dále: např. TNF-alfa je sám o sobě faktor snižující citlivost k inzulínu (viz níže).

- 4) Při obezitě klesá efekt BETA-mimetik proto, protože se mění spektrum receptorů (v neprospěch BETA se současným vzrůstem počtu receptorů ALFA). Ani v diskuzi se – byť okrajově – tyto myšlenky neobjevují.
- 5) V tukové tkáni se vytváří rovněž glukokortikoidy, neuvolňující se do oběhu, ale uvolňují mastné kyseliny, indukují produkci cytokinů (viz shora) (tzv. pro-inflamatorních) a tedy mají sumárně inzulinorezistentní účinky. Na některé z uvedených skutečností upozorňuje ve své monografii o obezitě (2002) Gauner (mimořádně, není ani jednou citován, i když stati o diabetu a obezitě jsou ve zmíněné monografii dosti rozsáhlé a dostatečně instruktivní!)
- 6) Ketogenni jsou rovněž další aminokyseliny (nejenom Lucin – také tyroxin, lysin, tryptofan...), ale především mastné kyseliny. Má stanovení  $\beta$ -hydroxybutyrátu lepší výpovědní hodnotu než stanovení acetoacetátu (kyseliny acetoctvé?)
- 7) V oponentu budi určité rozpaky uváděná signifikace na str. 44, kdy SEM dosahuje asi 66% hodnoty aritmetického průměru (X) při známé nízké hodnotě n. I jinde jsou hodnoty SEM velmi vysoké.
- 8) Nepřesných formulací je v disertační práci hodně:
  - Str. 21 Některé překlady jsou zarážející, např. „inzuklín“ „subjektry“
  - Str. 22 „zároveň bylo přístrojem... měřeno“ (kterým?)
  - Str. 26 nikoliv Kruscal-Walls ale Kruscal Wallis
  - Str. 31  $\beta$ -hydroxybutyrát stoupá....
  - Str. 47 ...po hladovění dochází velmi rychle k supresi plasmatické hladiny 3HB.... (suprese – myslí se tím zřejmě „nějaký“ aktivní děj ...)
  - Str. 58 ...čistě ketogenni leucin stoupá v plasmě obou skupin a jeho hladiny jsou rovněž vyšší u T2DM....
  - Str. 60 ...která zřejmě souvisí s aktivitou .... (snad ...která by MOHLA souviset s aktivitou ...)
  - Str. 65 ... „Hyperglykémie sama jistě zvyšuje katabolismus proteinů a je jednou z příčin vyššího proteokatabolismu ....“
  - Str. 69 ... „hypoglykémie zhoršuje během hladovky proteokatabolismus, zvýšení plasmatické hladiny ketolátek působí projektivně, stejně jako cirkulující inzulin“.

Diskuse chybí.

Závěr zmíněné dizertace lze shrnout do konstatování, že výrazná kalorická restrikce či hladovění může přinést organismu zhoršenou citlivost na inzulin nebo zvýšit již existující inzulinovou rezistenci (ve smyslu zhoršení). Tento případný terapeutický postup (hladovění) (který se podle mínění oponenta v tomto rozsahu nepoužívá a je pokládán za riskantní) se musí posuzovat obezřetně a individuálně.

Musím konstatovat, že v r. 1964 bylo zjištěno (v experimentu), že již krátkodobé hladovění (24 hodin) vyvolává průkazně diabetogenní průběh a charakter glykemické křivky (Mourek a spol.).

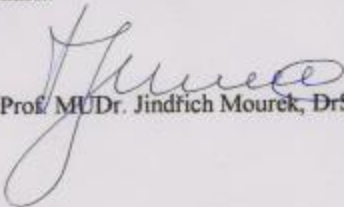
Rovněž savčí mozek se se vši pravděpodobností nemusí adaptovat (což představuje aktivní děj regulační povahy) na metabolisaci ketolátek. Jak ketolátky, tak některé mastné kyseliny jsou nervovou tkání (mitochondriemi) dobře užitelné (to jsou nálezy téměř 50 let staré) i v „normálních“ podmínkách (Drahota a spol. 1965).

Velkému množství důležitých otázek a skutečností se dizertant vyhnul (viz shora). Ani skutečnost, že u T2DM je hladina proinzulinu přibližně 2x vyšší než u pouze obézních jedinců (a ještě více než v normě). Přitom sledoval C-peptid jako indikátor produkce (a uvolňování) inzulinu (nebo také proinzulinu?) atd. Způsob stanovení C-peptidu mj. v metodických postupech vůbec není.

Velké množství sledovaných hodnot nebylo – podle mého mínění – výhodou, spíše naopak. Autor se pak snažil se všemi parametry vyrovnávat a vznikaly tak obtížně sledovatelné (logicky) pasáže.

Uvedené námitky představují poměrně solidní důvod k tomu, abych požadoval na uchazeči důsledné písemné vysvětlení k mým argumentům a jeho předání členům komise při obhajobě. Pak budu s obhajobou souhlasit.

V Praze dne 13.12.2006

  
Prof. MUDr. Jindřich Mourek, DrSc.