



UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE
12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5
Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Oponentský posudek doktorské dizertační práce

Autor: MUDr. Pavel Trachta, 1. LF UK Praha

Název: Změny endokrinní funkce a zánětlivého profilu tukové tkáně a periferních monocytů u pacientů s obezitou: vliv fyzické aktivity a bariatrické chirurgie

Dizertační práce dr. Pavla Trachty shrnuje výsledky dvou prospektivních studií, realizovaných na III. interní klinice VFN a 1. LF UK v Praze. Na skupině obézních pacientů byl hodnocen rozsáhlý soubor antropometrických parametrů, dalších klinických ukazatelů, dále plazmatické koncentrace a genová exprese řady hormonů tukové tkáně a zánětlivých parametrů. Porovnávány byly jejich dlouhodobé změny, navozené jednak fyzickou aktivitou, jednak bariatrickým chirurgickým výkonem – tubulizací žaludku.

Vyšetřeno bylo celkem 28 obézních pacientek, z toho 15 pacientek ve studii, hodnotící vliv aerobní fyzické aktivity na tyto ukazatele, a 13 pacientek, které se podrobily laparoskopické tubulizaci žaludku. Obě studie testovaly hypotézu, podle níž tyto intervenční postupy povedou k inhibici subklinického zánětu, spojeného s obezitou, jak na úrovni genové exprese v podkožní tukové tkáni, tak na úrovni koncentrací chemotaktických a prozánětlivých cytokinů a jejich receptorů.

Problematika tzv. subklinického zánětu, navozeného adipocyty a monocyty tukové tkáně, jeho vztahu k metabolickým komplikacím obezity, ale také možnosti jeho potenciálního ovlivnění jsou v posledních letech předmětem intenzivního zájmu výzkumníků. Dokazuje to i počet referencí, které dr. Trachta ve své práci cituje.

Dr. Trachta ve své práci potvrdil předpoklad, že obézní ženy před léčebnou intervencí mají ve srovnání s kontrolní skupinou signifikantně vyšší ukazatele subklinického zánětu včetně CRP, chemokinů a prozánětlivých cytokinů (IL-1 a IL-10). Fyzická aktivita poněkud překvapivě neměla přímý vliv na endokrinní funkci tukové tkáně nebo na cirkulující hladiny lipidů, ale snížila aktivitu zánětlivých parametrů. Ve 2. studii, po laparoskopické tubulizaci žaludku došlo během 24 měsíců v podkožní tukové tkáni ke snížení genové exprese všech měřených up-regulovaných chemokinů a dalších prozánětlivých faktorů. V kontrastu s tím se prozánětlivý profil v periferních monocytech prakticky nezměnil. Autor z toho odvozuje, že chemotaktický profil v periferních monocytech může být více ovlivněn krátkodobými změnami v energetickém příjmu (nízkokalotickou dietou), zatímco prozánětlivý profil podkožní tukové tkáně odráží spíše dlouhodobý pokles tělesné hmotnosti (po tubulizaci žaludku).

Z formálního hlediska práce dodržuje klasické uspořádání s rozsahem 93 stran vlastního textu. Použitá literatura obsahuje 620 citací. Rukopis vychází z kvalitní vědecké studie jak po stránce metodologické tak i po stránce interpretace výsledků. Výsledky jsou podepřeny odpovídající statistickou analýzou.

Nejrozsáhlejší je úvodní část práce (59 stran), představující review současných znalostí o endokrinní funkci tukové tkáně a o interakcích mezi tukovou tkání a imunitním systémem. Poměrně stručná je potom část věnovaná vlastním výsledkům (která navíc opakuje cíle a metodiku práce). Podrobněji jsou výsledky včetně tabulek dohledatelné ve dvou autorových člancích připojených v závěru práce. Dle mého názoru by bylo vhodnější tabulky s výsledky zapracovat do vlastního textu práce a nejvýznamnější výsledky ukázat formou grafů.

K práci mám další, většinou formální připomínky.

Seznam zkratk by si zasloužil jednotné uspořádání. Plné názvy jsou zde promiskuitně uváděny v české a anglické podobě (např.: VEGF – Vascular endothelial growth factor, VEGFA – Vaskulární endoteliální růstový faktor A). Některé použité zkratky (IFN – Interferon, IKKB) v seznamu zkratk chybí. Doporučuji také důsledné užívání zkratk v textu, kde se opakovaně střídají plné názvy a zkratky.

Do kapitoly 2.3. Endokrinní funkce tukové tkáně se zatoulala podkapitola 2.3.3. Prolaktin, která by logicky patřila do kapitoly věnované imunitnímu systému.

Některé formulace v textu by si zasloužily revizi: např. „zlepšení systémového zánětu“ (str. 12) nebo věta „adipocyty hnědé a béžové tukové tkáně obsahují jinou genetickou výbavu“ (str. 16).


Na str. 28 je lipopolysacharid zařazen mezi prozánětlivě působící cytokiny. Naopak na str. 70 je IL-1 – zjevně omylem – označen jako protizánětlivý cytokin.

Formulace „TNF α -konvertující enzym se může odštěpit od chemokinu z povrchu membrány do oběhu a může působit jako solubilní chemoatraktant“ (str. 45) je chybně. Ve skutečnosti se neodštěpí enzym, ale jeho působením se odštěpí TNF α .

Práci by mohly oživit obrázky, grafy a tabulky. Jediné tabulky s výsledky jsou v připojených člancích na konci práce.

Uvedené formální připomínky nicméně nesnižují vědeckou hodnotu práce. Závěrem tedy mohu konstatovat, že práce MUDr. Pavla Trachty splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou dizertační práci, prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké práci a opravňuje k udělení titulu PhD.

V Praze dne 24.8.2017



Ustav patologické fyziologie 1. LF UK

Otázky:

1. V první studii byla mj. hodnocena exprese hlavních komponent renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Všechny sledované pacientky se přitom léčily s arteriální hypertenzí. Byl nějak zohledněn vliv používaných antihypertenziv na tyto ukazatele?
2. Můžeme říci, že fyzická aktivita má bezprostřední příznivý vliv na parametry subklinického zánětu, nebo je tento efekt zprostředkován úbytkem tukové tkáně u obézních jedinců?
3. Jak by se – dle názoru autora – lišily výsledky genové exprese měřených adipokinů a zánětlivých faktorů, kdyby byl místo podkožního tuku vyšetřen viscerální tuk?
4. Do studie byly z metodologických důvodů zařazeny pouze ženy (kvůli pohlavním rozdílům v koncentracích některých adipokinů). Dá se – ve stejně koncipované studii – předpokládat rozdílná odpověď u některých sledovaných parametrů u obézních mužů a obézních žen?