Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jana Poláka

„Úloha tukové tkáně v etiopatogenezi inzulínové rezistence".

Disertační práce MUDr. J. Poláka se zabývá úlohou tukové tkáně v etiopatogenezi inzulínové rezistence. Vzhledem k tomu, že jsme na přelomu tisíciletí svědky celosvětové epidemie obezity a s ní spojeným vzestupem prevalence diabetu 2. typu, jde o velmi aktuální téma, jehož řešení přispívá k pochopení vzniku inzulinorezistence a rozvoje diabetu u obezity.

Práce je shrnuta na 72 stránkách a je doplněna 198 citacemi, které zahrnují především citace recentní literatury. Všechny přiložené tabulky a grafy jsou přehledné a názorně dokumentují výsledky jednotlivých studií. Popis grafů i tabulek odpovídá mezinárodním standardům. Význam studie je dokumentován publikační aktivitou v impaktovaných časopisech. U třech prací je Dr. Polák prvním autorem (Diabetologia IF = 5,337, Metabolism IF = 2,294, Clin Sci 2,641) a u 2 prací spoluautorem (American Journal of Physiology – Endocr IF = 4,456, J Clin Endocrinol Metab IF = 6,02). Abstrakta a prezentace výsledků studií na konferencích a kongresech autor v dizertační práci neuvádí.

V úvodu autor shrnuje dosavadní poznatky o úloze metabolismu tukové tkáně v etiopatogenezi inzulínové rezistence, přičemž zvláštní pozornost věnuje roli volných mastných kyselin a adipokinů. Na základě dosavadních poznatků jasně definuje cíle dílčích studií. Metody vyšetření, vyšetřované soubory, výsledky, diskuse a závěry jsou přehledně shrnuty v každé dílčí studii.

1. První studie prokázala, že silově-dynamický trénink u obézních pacientů zlepšuje celotělovou i tkáňovou inzulínovou senzitivitu. Bylo zjištěno, že tyto pozitivní změny mohou souviset s úpravou funkční rovnováhy mezi β a α_2 adrenergní regulací lipolýzy.
2. Druhá studie poprvé demonstrovala, že na lipolýze v podkožní tukové tkáni se během fyzické zátěže podílí i atriální natriuretický peptid.
3. Třetí studie ukázala, že silově-dynamický trénink zlepšuje inzulínovou senzitivitu u obézních mužů středního věku. Zlepšení inzulínové senzitivity nesouviselo se změnou exprese adipokinů v podkožní tukové tkáni a ani se změnou jejich plazmatické koncentrace.
4. Další studie zjistila, že aerobní trénink po dobu 3 měsíců u obézních žen příznivě ovlivňuje antropometrické ukazatele a inzulínovou senzitivitu, přičemž tyto změny opět nesouvisejí s expresí adipokinů v podkožní tukové tkáni.

5. V závěrečné studii byl zkoumán vliv nízkokalorické diety na plazmatickou koncentraci adiponektinu a na distribuci polymerních isoforem adiponektinu u obézních žen. Redukce tělesné hmotnosti vedla ke zvýšení všech tří izoforem adiponektinu. Nicméně se nepodařila prokázat souvislost mezi zvýšením hladiny hormonu tukové tkáně adiponektinu a zlepšením parametrů inzulínové senzitivity.

Drobné připomínky:

1. V tabulce na str. 28 jsou omylem uvedeny u jednotek glykémie nalačno mmol/ml místo mmol/l.
2. V češtině je vžité užívat termín parathormon a nikoliv parathyroidní hormon, jak je zmíněno na str. 35.

Otázky:

1. Do první studii bylo zavzato 12 obézních mužů, u nichž byla průměrná glykémie nalačno 7,12± 1,09 mmol/l. Autor neuvádí, u kolika pacientů byl diagnostikován DM2 a na základě jakých kritérií, popř. kolik pacientů bylo diabetiků a kolik nediabetiků. Jestliže se studie účastnili jak diabetici, tak nediabetici, lišila se odpověď na intervenci u těchto dvou skupin?
2. Během první fyzické zátěže u zdravých mužů stoupá více koncentrace GH (>3x) než během druhé zátěže (vzestup o 82%). Pokud se týká ANP, je vzestup jeho koncentrace menší a rozdíly ve vzestupu jeho koncentrace mezi první a druhou fází nejsou významné (o 36,5% v první fázi a o 42,5% v druhé fázi). Je všeobecně známo, že odpověď GH na stimulační podněty včetně fyzické zátěže je významně potlačena u obézních jedinců. Je u obézních pacientů rovněž potlačena odpověď ANP na fyzickou zátěž? Jakou roli to může hrát v etiopatogenezi obezity a při redukčním režimu?
3. Čím si autoři vysvětlují, že v jejich studiích se po fyzickém tréninku zlepšovala inzulínová senzitivita, ale koncentrace plazmatického HDL-cholesterolu se významně neměnila, i když ta obvykle vlivem zvýšené pohybové aktivity stoupá?
4. V několika studiích autor prokázal, že zlepšení inzulínové senzitivity po fyzickém tréninku nekoreluje se změnou plazmatických hladin adipokinů a se změnou jejich exprese v podkožní tukové tkáni. Autoři v diskusi nevylučují, že fyzický trénink může ovlivňovat inzulínovou senzitivitu změnou genové exprese adipokinů ve viscerální tukové tkáni. Byla tato možnost potvrzena v poslední době experimentálními studiemi?

Závěr: Předložená disertační práce je významným přínosem k poznání úlohy tukové tkáně v etiopatogenezi inzulínové rezistence. Autor jasně prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce, jejíž výsledky zveřejnil v pěti článcích v předních mezinárodních odborných časopisech s významným faktorem impaktu. Jak v úvodu disertační práce, tak v diskusích k jednotlivým tématickým okruhům potvrdil široký rozhled v oboru a schopnost získaná data adekvátně interpretovat. Předložená disertační práce splňuje podmínky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu PDSB v oboru preventivní medicína, a proto doporučuji, aby byla MUDr. Janu Polákovi po obhajobě udělena vědecká hodnost PhD.

Doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.
Endokrinologický ústav

V Praze 14. července 2007