

Oponentský posudek

dizertační práce MUDr. Zuzany Jarkovské – Adamcové na téma:

„Osa růstový hormon/IGF-1, její regulace, metabolické ovlivnění a funkce. Změny plasmatických koncentrací ghrelinu u vybraných patologických stavů“.

MUDr. Z. Jarkovská – Adamcová se ve své práci zabývá úlohou celkového a aktivního ghrelinu u zdravých kontrolních osob a u vybraných skupin pacientů – u obézních, u akromegaliků, u pacientů s deficitem GH a u jedinců s renální insuficiencí. Předložená práce na 81 stranách je adekvátně rozčleněna a výsledky jsou srozumitelně dokumentovány 24 tabulkami a 8 grafy a literární odkazy zahrnují 122 recentních citací.

Autorka potvrdila ve shodě s předchozími studii sníženou hladinu ghrelinu u obézních pacientů. Na druhé straně se jí nepodařilo potvrdit předpokládané uplatnění negativní zpětné vazby mezi sekrecí ghrelinu a GH u akromegaliků a u jedinců s deficitem GH. Hladina ghrelinu se u těchto nemocných nelišila od hladiny u zdravých jedinců. U nemocných s porušenou funkcí ledvin byly zjištěny zvýšené hladiny ghrelinu, a to zřejmě v důsledku snížené clearance a/nebo snížené degradace ghrelinu v ledvinách. U renální insuficience se tudíž rovněž neuplatňuje negativní zpětnovazebné působení zvýšené hladiny růstového hormonu ani snížená renální tvorba ghrelinu.

Studie prokázala, že plasmatická koncentrace ghrelinu vedle BMI souvisí i s koncentrací inzulínu. Nicméně mezi inzulinémií a celkovým ghrelinem byla prokázána negativní korelace pouze u kontrolních osob, a to nezávisle na pohlaví a výši BMI – manifestovala se u mužů i žen a u jedinců jak s normální hmotností, tak u jedinců s nadváhou a obezitou. Tato korelace nebyla zjištěna u osob s poruchami sekrece růstového hormonu a s renální insuficiencí. Negativní korelace celkového ghrelinu s BMI a obsahem tuku byla zjištěna pouze v celé kontrolní skupině, pokud zahrnovala normosteniky a obézní jedince.

Ke studii mám několik formálních připomínek:

- Bylo by vhodné uvést, jak byl vypočítáván obsah tělesného tuku z tloušťky čtyř kožních řas měřených Bestovým kaliperem.
- Abdominální obezitu autorka charakterizuje indexem pas/boky (WHR). Proč raději k charakterizování abdominální obezity nepoužila autorka obvodu pasu, který je lepším korelátem viscerálního tuku?

- V tabulkách srovnávajících různé skupiny pacientů by měl být udán počet sledovaných jedinců (n).
- Místo termínu štíhlí zdraví jedinci by bylo vhodnější používat termínu zdraví normostenici (jsou-li v této skupině jedinci s BMI >18,5 a <25)

V souvislosti se studií pokládám autorce následující otázky:

- Autorka by měla vysvětlit, proč řada významností u korelací sledovaných parametrů s koncentrací ghrelinu se liší u kontrolních skupin uváděných u jednotlivých onemocnění oproti kontrolní skupině 79 zdravých jedinců (Tab. 2). Je to možno vysvětlit jenom menší velikostí souboru a menším rozsahem sledovaných hodnot u kontrolních skupin jednotlivých onemocnění? Může to u kontrolní skupiny akromegaliků a pacientů s renální insuficiencí vysvětlit vyšší věková kategorie?
- Domnívá se autorka, že hladina celkového ghrelinu u zdravých osob by mohla být interpretována jako určitý příznivý ukazatel z hlediska zdravotních rizik metabolického syndromu vzhledem k prokázané negativní korelaci s BMI, obsahem tělesného tuku, poměrem pas/boky a triacylglycerolémií a pozitivní korelaci s HDL-cholesterolem?
- Ve Vaší studii jste prokázali, že zvýšené koncentrace aktivního ghrelinu u nemocných s renální insuficiencí jsou asociovány s vyšším obsahem tělesného tuku. Dosavadní studie ohledně vlivu ghrelinu na adipogenezi a diferenciaci adipocytů však poskytují protichůdná data. Vy ve své studii docházíte k závěru, že aktivní ghrelin se může spolupodílet na patogenezi tvorby tukové tkáně u renální insuficience. Na druhé straně je si třeba uvědomit, že u renální insuficience mohou tvorbu tukové tkáně ovlivňovat nejen GH a grelin, ale i jiné hormony, jejichž koncentrace při snížené degradaci též stoupá. Zvyšuje se např. koncentrace adiponektinu, tedy hormonu, který zvyšuje oxidaci lipidů a působí antidiabetogenně. Je známo něco o interakci ghrelinu a adiponektinu při ovlivňování adipogeneze u renální insuficience?
- Je známa také opačná situace, tedy stav, kdy patologicky nízké koncentrace aktivního ghrelinu jsou spojeny s poklesem obsahu tělesného tuku?


Závěr:

Studie přináší originální výsledky s ohledem na úlohu ghrelinu při různých patologických stavech (akromegalie, deficit GH, renální insuficience), u nichž by se dalo

předpokládat ovlivnění zpětnovazebným působením hladinou růstového hormonu. Zcela originální je bezpochyby srovnání asociací celkového a aktivního ghrelinu s celou řadou antropometrických, metabolických a hormonálních ukazatelů, které mohou přispět k objasnění možné úlohy ghrelinu nejen v regulaci příjmu potravy za fyziologických podmínek a při vybraných chorobných stavech, ale i při rozvoji metabolických komplikací. Zejména je třeba ocenit schopnost autorky interpretovat získaná data v kontextu dosavadních znalostí problematiky a možných perspektiv jejich dalšího využití jak ve výzkumu, tak v klinické praxi.

Práce dokládá 11 publikací, v nichž je MUDr. Jarkovská hlavní autorkou, přičemž časopisy *Physiol. Res.* a *Growth Horm. IGF Res.* jsou časopisy s impakt faktorem. Spoluautorkou je doktorandka u dalších 15 časopiseckých publikací a abstrakt, z nichž dva vykazují impakt faktor.

Dizertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady MUDr. Jarkovské k samostatné tvořivé vědecké práci a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.


Doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

V Praze 23. února 2006