

Oponentský posudek na disertační práci „Inzulínová rezistence a metabolická inflexibilita-ovlivnění blokády renin-angiotenzinového systému“

**autor : MUDr. Petr Wohl, Centrum diabetologie IKEM , Praha ,
školitel . Prof.MUDr. T.Pelikánová, DrSc.**

Předložená disertační práce se skládá z 9 kapitol, vlastní práci tvoří 8 kapitol v rozsahu 61 stran, 9. kapitolu tvoří přílohy, tvořené hlavními autorovými publikacemi přiloženými in extenso.

Prvé tři kapitoly se skládají z úvodu, který představuje podrobný přehled studované problematiky, z cílů disertační práce, metodiky, výsledků a diskuse k jednotlivým studiím.

Následující kapitoly, č.4 -8 obsahují koncisně formulované závěry, souhrn, seznam použitých zkratk, seznam použité literatury a seznam vlastních publikací.

Disertační práce je založena na třech studiích, v kterých autor řešil patofysiologicky velmi zajímavé, zčásti prioritní problémy týkající se metabolické inflexibility v souvislosti s inzulínorezistencí u nemocných s DM typu 1, a některé otázky metabolických důsledků blokády renin-angiotenzinového systému u metabolického syndromu.

Mezinárodní úroveň pracoviště a školitele umožnili MUDr Wohlovi využít při studiu dobře definovaných souborů velmi náročné klinicko experimentální metody, a další potřebné hormonální a metabolické analýsy. Autor očekával, že získané poznatky budou mít nejen teoretický význam, a obohatí diskusi v daných oblastech, ale budou mít i praktický dopad v klinické praxi v péči o nemocné s diabetes mellitus

V první studii řeší MUDr Wohl otázku, zda metabolická flexibilita u diabetiků typu 1 souvisí s přítomnou inzulínovou resistencí. Pro hodnocení účinku inzulínu použil měření metabolické clearance a spotřeby glukózy v průběhu 4-hodinového dvou - stupňového hyperinzulinového euglykemického clampu. K hodnocení substrátové utilisace, to je poměru oxidace proteinů, glukózy a lipidů byla prováděna nepřímá kalorimetrie před a 2x v průběhu clampu. Na základě snížené suprese oxidace MK a naopak snížené stimulace oxidace glukózy a snížených hodnot RQ i v situaci navozené hyperinzulinemie MUDr Wohl prokázal a po první v literatuře podrobně charakterizoval metabolickou inflexibilitu u DM 1, dosud nalézanou pouze u typu 2.

V druhé studii autor řešil otázku, zda u diabetiků typu 1 může noční sběr moči být využitelný k hodnocení metabolismu proteinů během clampu MUDr Wohl prokázal, že pro hodnocení substrátové utilisace u diabetiků typu 1 nelze nahradit komplikovaný sběr moči během hyperinzulinového euglykemického clampu (a zatížený chybou sběru) -méně zatěžujícími přístupy-sběrem za 24 hod či sběrem basálním. K hodnocení vylučování urey je tedy nutné provádět sběry moči ve všech periodách clampu. Oproti nálezům jiných autorů neprokázal cirkadiální rytmus vylučování urey ani u diabetiků ani u kontrolních zdravých jedinců. Analýza získaných dat z proteinového metabolismu nasvědčuje u diabetiků t

typu 1 na zvýšenou proteolysu v důsledku její snížené suprese a to i při hyperinzulinemii a projevující se mimo jiné sníženým poklesem korigovaných hodnot urey i při stejné intenzitě oxidace proteinů jako u kontrol.

V třetí studii sledoval MUDr Wohl vliv telmisartanu na inzulinorezistenci, metabolické ukazatele a hladiny vybraných adipokinů u nemocných s metabolickým syndromem. Pro hodnocení exprese subkutánních abdominálních adipokinů byla využita biopsie tukové tkáně, prováděna opakovaně v průběhu clampu. Při hodnocení účinku inzulinu u nemocných s metabolickým syndromem byl prováděn clamp ve 120 min. versi. a nepřímá kalorimetrie na konci každé studované periody.

Dávka 160mg/den telmisartanu vedla k poklesu basální glykémie, k vzestupu basálních hodnot leptinu, k vzestupu hodnot adiponektinu, leptinu a resistinu při hyperinzulinemii. Vlastní účinek inzulinu dle clampových dat ovlivněn telmisartanem v studované dávce nebyl.

Zde bych rád ocenil velký přehled znalostí z dosti kontroverzní literatury o fyziologickém významu některých studovaných adipokinů a dostatečnou kritičnost při interpretaci a diskusi docílených výsledků

K předloženým studiím mám několik dotazů. Před jejich položením bych rád připomněl, že uvedené výsledky MUDr Wohl publikoval - jako první autor ve třech časopisech s vysokým IF, např. v *Metabolism*, a zejména v *European Journal of Endocrinology*, v kterých se práce z českých pracovišť objevují velmi zřídka. Autor zde prošel mimořádně náročnou a kvalifikovanou oponenturou, která by v tomto řízení měla být - dle mého soudu - především zohledněna.

Dotazy:

Inzulinorezistenci u DM 1 se věnuje literatura i klinická praxe spíše ojediněle, nejsou k dispozici systematická data a znalosti, proto se omezím svými dotazy především na tento problém:

- Jaké faktory se uplatňují v mechanismu vzniku inzulinorezistence u DM 1 ve srovnání s DM2 ?
- Jaký je podíl sekundární a primární inzulinorezistence ? Jaká je prevalence inzulinorezistence, je jiná u mužů a žen, existuje vztah k residuální sekreci L. ostrůvků, resp. k době vzniku a trvání diabetu ?
- U DM 1 nemocných je vysoký výskyt dalších imunoendokrinopatií, v jejichž důsledku se může naopak účinnost inzulinu zvýšit, má autor vlastní zkušenosti ?
- Byla zjišťována inflexibilita, resp. její stupeň v souvislosti s parametry inzulinorezistence měřeními v clampu ?
- Byla inzulinorezistence nalezena u všech studovaných nemocných s DM1, a naopak u kontrol nebyla nalezena ? U některých kontrolních osob se SD blíží k hodnotám DM ?
- Inzulinorezistence je globální pojem, fyziologicky ale existují významné tkáňové odlišnosti mezi účinkem inzulinu a jeho účinkem. Ty se udržují i v situaci inzulinorezistence, (např. po podání glukokortikoidů). Některé studie ukázaly, že inzulinemie vedoucí k plné supresi lipolysy zdaleka

neovlivňuje ještě oxidaci glukosy. V této souvislosti se proto nabízí otázka, zda byly sledovány hladiny mastných kyselin či jiné ukazatele lipolysy.? Mohl by autor z tohoto hlediska komentovat přetrvávající oxidaci mastných kyselin a sníženou oxidaci glukosy při použité hyperinzulinemii ? Mohl by rovněž komentovat z tohoto aspektu předpokládanou zvýšenou proteolysu?


Závěrem :

MUDr Petr Wohl splnil jak po formální stránce, tak po odborné a vědecké všechny požadavky nutné k udělení titulu PhD. Prokázal schopnost samostatně pracovat i dostatek invence nutné pro vědeckou práci. Zvládl velmi náročné klinicko-experimentální metody, při zpracování a interpretaci získaných dat ukázal velké znalosti i dostatek kritičnosti .Svémi prioritními poznatky obohatil mezinárodní diskusi o problému metabolické inflexibility v souvislosti s inzulinoresistencí u nemocných s DM typu 1, a některých metabolických důsledcích blokády renin-angiotenzinového systému u metabolického syndromu Část nálezů má přímý význam pro klinickou praxi, zejména příspěvek k metodice sběru moči při studiu proteinového metabolismu pomocí indirektní kalorimetrie.

Každý díl práce MUDr P.Wohla byl široce diskutován, resp oponován na domácím i mezinárodním fóru Lze to doložit na bohaté publikační a přednáškové aktivitě. MUDr P. Wohl je prvním autorem třech a spoluautorem dvou publikací s vysokým IF (3x mezi 3 -4) Prvním autorem v časopisech bez IF je 6x, prvním autorem ústních sdělení, resp abstrakt v zahraničí byl 14x, spoluautorem 24x, spolu s publikacemi v domácích časopisech, sbornících a abstraktech byl autorem či spoluautorem 116 x, což nasvědčuje mimořádné péři a pracovitosti.

Jednoznačně doporučuji udělit MUDr Petru Wohlovi titul PhD

23 02 2011


Prof.MUDr. K.Vondra, DrSc.