

O p o n e n t s k ý p o s u d e k

Doktorandské disertační práce RNDr. Daniely Vejražkové

EERGETICKÝ METABOLISMUS

VYBRANÉ GENETICKÉ A HORMONÁLNÍ FAKTORY ÚČASNÍCI SE JEHO REGULACE

Motivem disertace bylo přispět na základě studia tematicky zvolených kandidátních genů se vztahem k obezitě diabetu a metabolickému syndromu k poznání regulace energetického metabolismu. Specifickým cílem bylo sledovat asociaci genetických polymorfizmů a koncentrací vybraných hormonů tukové tkáně s fenotypickými projevy u souboru nemocných diabetem 2. typu, jejich přímých potomků, nemocných s obezitou, nemocných s PCOS a konečně kontrolních zdravých osob.

Rozsah práce:

Práce je komentovaným souborem devíti publikací, jimž předchází podrobný úvod do problematiky a dále klinická a metodická část. Výsledky jsou stručně pojednány v 9 samostatných kapitolách. Vlastní text má celkem 59 stran, z toho cca 134 citací, 6 tabulek a 3 obrázky. Pět ze zařazených publikací jsou původní studie, z nichž 4 jsou publikované v zahraničních impaktovaných časopisech a jeden v českém odborném tisku. Čtyři publikace mají charakter přehledových článků.

Součástí je i seznam 41 abstrakt přednášek a posterů na mezinárodních a domácích symposiích, u nichž je uchazečka 22 první autorkou.

Zhodnocení metodik a hlavní výsledky:

Výsledky vycházejí z hodnocení souboru, který zahrnuje přes 1000 osob. V České republice jde o vůbec nejrozsáhlejší soubor jedinců s projevy metabolického syndromu, který byl kdy nasbírán, který je doplněn vlastní kontrolní skupinou. Relativně široká je také škála vyšetření, která byla u vyšetřovaných osob provedena, což zajišťuje poměrně podrobnou charakteristiku fenotypu. Úctyhodné a pracné je zařazení funkčních vyšetření k posouzení sekrece a účinku inzulínu (3 hodinový orální glukózový toleranční test a inzulínový toleranční test, u části nemocný glykemický clamp). Genotypizace vybraných polymorfizmů v kandidátních génech předpokládala zavedení a optimalizaci molekulárně-genetických metod – PCR, RFLP a SSCP.

Nalezeny byly některé asociace polymorfizmů v kandidátních génech PPAR γ 2, UCP1 a KCNJ11 s antropometrickými a biochemickými parametry, zejména se sekrecí inzulínu. Asociace byly zpravidla nejsilnější u kontrolních zdravých osob.

Na druhou stranu však nebyly nalezeny významné rozdíly ve frekvencích rizikových alel studovaných genů mezi zdravými osobami a nemocnými s obezitou, diabetem, či PCOS. Jinak řečeno, autorka neprokázala přímé zvýšení rizika uvedených onemocnění při přítomnosti těchto rizikových alel. Uvedené polymorfismy tudíž mají v české populaci na rozvoji diabetu, obezity a PCOS pouze minoritní podíl.

Výsledky jsou střízlivě hodnoceny a diskutovány v příložených publikacích, které prošly recenzním řízením.

Dotazy a připomínky

Připomínky

- V úvodu je v popisu regulace energetického metabolismu opomenuta role autoregulace, autorka diskutuje pouze neuro-hormonální osu.
- V úvodu postrádám logický sled a řazení jednotlivých kapitol, z nichž každá, ačkoli dobře napsaná, působí izolovaně. Bez logické vazby jsou zařazeny okruhy, které se vztahují k řízení energetického metabolismu (fyziologické regulace jako je CNS, AMPK, úsporný genotyp, následují patologické stavy diabetes, metabolický syndrom, PCOS, mezi nimiž se octne kapitola Neurocentrický model)
- Chybí jasně formulované závěry práce.

Otázky

1. Autorka uvádí, že funkční testy nebyly mimo jiné provedeny u osob, které užívaly léky ovlivňující sledované parametry (s.30). O jaká šlo farmaka a jaké procento pacientů bylo vyřazeno?
2. Proč byl zvolen OGTT v trvání 3 hodin nikoli standardní 2 hodinové vyšetření? Lišily by se výsledky, pokud by se použily hodnoty z dvouhodinového testu?
3. Jsou nalezené asociace polymorfizmů v kandidátních génech (PPAR γ 2 a UCP1) a fenotypem přítomny jak v celém souboru tak v jednotlivých skupinách?
4. U KCNJ11 a sekrece inzulinu není přiložena výsledková publikace – u které skupiny vyšetřovaných byly vztahy nalezeny a jak vypadal rozdíl mezi diabetiky a kontrolami.

Závěr :

Disertační práce řeší aktuální a klinicky významnou problematiku. Práce splňuje vytýčené cíle, hodnocení je provedeno střízlivě při použití validních metod. Soubor vyšetřovaných zahrnuje přes 1000 podrobně fenotypicky charakterizovaných osob, u nichž byly některé asociace polymorfizmů v kandidátních génech PPAR γ 2, UCP1 a KCNJ11 s antropometrickými a biochemickými parametry. Tyto rizikové polymorfizmy však nejsou v české populaci v přímém vztahu k riziku rozvoje diabetu, obezity a PCOS, na jejichž vzniku mají pouze minoritní podíl.

Práce přináší některé nové výsledky, které dosud nebyly publikovány v rámci naší populace. Po formální stránce je práce zpracována vyhovujícím způsobem.

**Práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci a je doložena příslušným počtem publikací v odborných časopisech s IF.
Doporučuji přijmout práci jako podklad pro udělení titulu PhD.**

30.8. 2008



prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
Centrum diabetologie IKEM

