

Prvouk P 31

Iniciální stadia diabetes mellitus,
metabolických a nutričních
poruch 2012 - 2015

Michal Anděl
Koordinátor programu
20.6.2016

Základní struktura Centra i VZ

- Základní segmenty
- Diabetologie
- Obezitologie a endokrinologie
- Ateroskleróza
- Železo
- Výživa

Přesahy

- UK: domluva s pracovníky 1. LF o tom, že my se zabýváme iniciačními stadii, pracovníci 1. LF se zabývají komplikacemi (Prof. Škrha)
- Přesah do SZU: prevence, epidemiologie
- Přesah do FNKV – pracoviště spojená s diabetologií, endokrinologií

- **31 bylo publikováno více než 130 článků v mezinárodních časopisech s faktorem impaktu, 30 článků v recenzovaných časopisech bez IF, 17 článků ve sborníku, 1 monografie a 8 kapitol v monografiích.**

Celkový počet publikací od roku 2012

- Publikace v časopisech s IF nad 0,5: více než 130
- Publikace monografické: 4

Granty GAČR ve vztahu k řešené problematice

- Granty GAČR : indikátor kvalitní vědy
Celkem 12 grantů GAČR a AZV
- Petr Tůma
- Eva Samcová
- Lenka Rossmeiselová
- Petr Heneberg
- Eva Klimčáková
- Vladimír Štich
- Jan Polák
- Michal Anděl

Mezinárodní spolupráce

- Johns Hopkins University Baltimore
- Cambridge University
- Universite de Toulouse
- Kopenhagen Universitaet

Vedoucí laboratoří nebo pracovních skupin, kteří prošli
několikaletým pracovním pobytem v zahraničí

- Dr. Rossmeiselová (Univ. of Louisiana)
- Dr. Trnka (Cambridge University)
- Dr. Heneberg (University Toronto)
- Doc. Polák (Johns Hopkins University
Baltimore)
- Doc. Kraml (Universität Münster)

Diabetologie

- Má na 3. lékařské fakultě UK pevné klinické zázemí již od doby profesora Syllaby, v současné době však disponuje významným zázemím teoretickým, které představuje potenciálně nejvýznamnější české pracoviště diabetologické praxe i výzkumu.
- Výživa
- Pěstována v areálu SZU od dvacátých let

Studenti, kteří dokončili s metabolickým tématem
doktorská studia a získali titul PhD
- stav od roku 2000

- Školitel Michal Anděl:(11) Tsegevjav Altanavch, František Duška, Jan Novák (dokončil na Université Paris), Kamila Veselá, Pavel Dlouhý, Pavel Kraml, Ludmila Bunerová, Dana Hrnčířová, Jana Patková – Tůmová, Iva Hoffmanová, Mustafa El Kalaff.
- Školitel Pavel Kraml: (1)Petr Syrovátka
- Školitelka Marie Černá: (6)Pavlína Čejková, Peter Novota, Katarina Kološtová, Daniela Pinterová, Marianna Romžová, Hana Demová

Studenti, kteří dokončili s metabolickým tématem doktorská studia a získali titul PhD

- Školitel Jiří Horák(2) Karolina Krátká, Miluše Hendrychová
- Školitel Jan Kovář (2): Vlasta Němcová, Kamila Balušíková

Školitel Vladimír Štich (6)

Habilitace s tématem ve vztahu k metabolické problematice

- Pavel Kraml
- Vladimír Štich
- Petr Tůma
- Pavel Dlouhý
- Marie Černá
- František Duška (řízení na LF MU Brno)
- Jan Polák
- Jan Novák (řízení na 2. LF UK)
- Jolana Rambousková

Profesorská řízení ukončená jmenováním prezidentem republiky

- Jan Kovář
- Vladimír Štich

Náklady v roce 2015 v tis. Kč

Typ nákladů	Rok 2015
Osobní	6,006
Stipendia	0
Provozní náklady a služby	2,537
Doplňkové a režijní náklady	3,193
Investice	998
Celkem	12,771

Plánovaný počet publikací za dobu řešení 5 let : 150

Podíl P 31 na nákladech na jednu publikaci v časopise s IF nad 1,0: 400 tis. Kč

Počet osob zúčastněných na řešení v roce 2015

Akademičtí pracovníci : 72

Studenti doktorských studijních programů: 10

- Vybrané výsledky

Laboratoř tukové tkáně (Dr. Rossmeiselová)

- S využitím metody průtokové cytometrie jsme zjistili, že akutní hyperglykémie zvyšuje obsah monocytů a lymfocytů v podkožní tukové tkáni metabolicky zdravých obézních žen. Tento výsledek naznačuje, že krátkodobá hyperglykémie může ovlivňovat imunitní stav tukové tkáně obézních (Tencerová et al., 2015).

Oddělení klinické fyziologie diabetu, metabolismu a výživy

Dr. Gojda

U veganů nalezena významně lepší citlivost k inzulinu. Nenalezli jsme však korelace tohoto faktu k jiným laboratorním výsledkům.

(Gojda et al., 2014).

Pozor: maso je nejzřetelnějším nutričním faktorem při vzniku nádorového onemocnění

(nevyšly tuky, nasycené tuky...)

Laboratoř tukové tkáně (Dr. Rossmeiselová)

- Při redukci hmotnosti jsme našli aktivaci preadipocytů v tukové tkáni – může objasnit t.zv. yo yo efekt při opakované redukci hmotnosti a následném přibírání.
(Rossmeiselová et al., Diabetes 2013)

Laboratoř tukové tkáně (Dr. Rossmeiselová)

- Prozánětlivý účinek hyperglykemie v tukové tkáni obesných žen jsme prokázali i specifickou metodou měření výdeje cytokinů tukovou tkání pomocí katetrizace žíly odvádějící krev z podkožní tukové tkáně. V této studii jsme prokázali, že hyperglykemie zvyšuje výdej cytokinů IL-6 a MCP-1 a tento prozánětlivý účinek je zeslaben po redukci váhy (Šiklová et al., 2015)

Laboratoř tukové tkáně (Dr. Rossmeiselová)

- Spolupracovali jsme také na mezinárodní studii, která prokázala dosud neznámou funkci IRF5 (interferon regulatory factor) v tukové tkáni: v experimentálních i lidských studiích bylo ukázáno, že tento faktor má roli v regulaci množství tukové tkáně a insulinové citlivosti u obézních jedinců (Dalmas et al., 2015).

Laboratoř pro biologii beta – buňky

Dr. Němcová

- p38 MAPK signální dráha může zprostředkovávat proapoptotickou signalizaci aktivovanou kyselinou stearovou, ale pravděpodobně nemá v tomto procesu klíčovou úlohu (Šrámek et al., 2016).
- Kyselina palmitová urychluje apoptozu beta – buňky. Tomuto jevu brání přidání kyseliny olejové (Němcová et. Al., 2011, 2012, 2013)

Laboratoř experimentálního diabetu (Dr. Heneberg)

- Podařilo se nám zajistit ko-financování ***výzkumu toxinů přírodního původu na metabolismus imunitního systému*** prostřednictvím projektu zaměřeného na preklinickou analýzu vlivu cycklických depsipeptidů. Studie prozatím vyústila ve vývoj nové metodiky na stanovení cyklických peptidů (beauverolidů), vyřešení problémů s jejich rozpustností vytvořením gelových kapslí a podání těchto kapslí myším. V současné době probíhá validace metodiky dle standardů FDA (Dr. Heneberg)

Laboratoř analytických metod (Doc. Tůma)

- V oblasti ***vývoje analytických metod*** pro metabolický výzkum byla vyvinuta celá řada nových elektroforetických metod pro stanovení antidiabetika metforminu; aminokyselin s větveným postranním řetězcem jako energetického substrátu (Tůma et al., 2015); a laktátu jako produktu glykolýzy. Vyvinuté elektroforetické techniky se vyznačují krátkou dobou stanovení a minimálními požadavky na množství vzorku potřebného k analýze, čímž se staly účinným nástrojem pro studium metabolismu tukové tkáně, které je spojeno s mikrodialyzačním odběrem vzorku.

Pracovní skupina pro méně obvyklé typy diabetu (Prof. Anděl)

- Popsali jsme výskyt protilátek proti GADA a/nebo IA2 u 30% pacientů s MODY 1 a MODY 3 diabetem. Tyto protilátky tedy nejsou specifické pro T1 DM (Urbanová et al., 2013, 2014).
- Podobně jsme našli protilátky proti GADA a /nebo IA2 asi u 20% pacientů s karcinomem pankreatu (Anděl, Havlová, v přípravě k tisku)

Pracovní skupina ateroskleróza (Doc. Kraml)

- V oblasti studia **aterosklerózy** jsme dokončili retrospektivní populační studii „Zdravá Dubeč po 22 letech“. Do této preventivně-kardiologické studie byli pozváni všichni žijící účastníci intervenční populační studie, která probíhala v předměstské části Praha 10 – Dubeč v letech 1992-1995. V analýze výsledků jsme se nejprve zaměřili na hladiny tzv. remnantních lipoproteinů (IDL, VLDL-R). Zjistili jsme, že osoby v nejvyšším tercilu podle IDL cholesterolu měly v následujících 22 letech významně vyšší výskyt akutních kardiovaskulárních příhod, než jedinci nejnižšího tercilu.

Pracovní skupina železo a pracovní skupina ateroskleróza (doc. Kraml)

- Tloušťka intimy/medie karotidy koreluje se serovou hladinou feritinu (Syróvátka, Kraml, Anděl, 2013).

Pracovní skupina hygiena výživy a pracovní skupina fyziologie
tukové tkáně (Doc. Dlouhý, Dr. Rossmeiselová)

- Obsah polychlorovaných bifenylyů v tukové tkáni s časem nestoupá. Stoupá ale obsah polybromovaných zhašečů hoření (Dlouhý, materiál před publikací).

Pracovní skupina méně obvyklé typy diabetu a pracovní skupina ateroskleróza (Prof. Anděl a Doc. Kraml)

- Pacienti s dlouhotrvajícím diabetem MODY2 nemají při expozici mírně zvýšené glykémii ztluštění intimy/medie karotidy (Průhová, Kraml, Anděl, 2014). Nemají zvýšení triacylglycerolů ani další známky IR. Tím vším se liší od pacientů s prediabetem.

Laboratoř energetického metabolismu (Dr. Trnka)

- Ochranný účinek nenasycených MK proti lipotoxicitě nasycených MK není mediován jadernými receptory PPARdelta, i když jsou tyto receptory nenasycenými MK aktivovány (Tůmová et al., 2015).

Laboratoř energetického metabolismu (Dr. Trnka)

- Naše výsledky potvrdily a rozšířily informace o negativním vlivu derivátů trifenylofosfonia (široce užívaných pro cílení biologicky aktivních látek do mitochondrií) na buněčnou respiraci a produkci ATP skrze inhibici dýchacího řetězce a disrupci integrity vnitřní mitochondriální membrány (Trnka et al., 2015).

Laboratoř experimentální fyziologie metabolismu (Doc. Polák)

- Spánková hypoxie u zvířat (a u lidí) vede k zhoršení citlivost k inzulínu a velmi pravděpodobně i k zhoršení sekrece inzulínu
- Poškození beta buňky: hypoxie, hyperglykemie, nasycené a trans-mastné kyseliny, léky (Pentamidin), neviromentální faktory (DDT)
- Analogie mezi beta- buňkou a nervovou buňkou

Drahé přístroje Centra financované cestou VZ

- Průtokový cytometr
- Konfokální mikroskop
- Ultracentrifuga
- Ultrasonograf Siemens IU 22
- Hmotnostní detektor pro kapilární elektroforézu
- PCR analyzátory

- Další zdroje financování
- Analyzátor spotřeby kyslíku a pH v izolovaných buněčných systémech Seahorse
- Experimentální CT zařízení pro znázornění velmi malých struktur a pro spektrální analýzu MARS vyvíjeno ve spolupráci s Ústavem technické a experimentální fyziky ČVUT

Jaké laboratoře jsme vybudovali

- Laboratoř pro bioenergetiku a fyziologii svalové tkáně (Trnka, Patková)
- Laboratoř pro klinickou fyziologii diabetu, endokrinologie, metabolismu a výživy (Gojda)
- Metodicky orientované jednotky
- Laboratoř konfokální mikroskopie

Chystající se struktura CVDMV

Pracovní skupiny a laboratoře CVDMV

- **Laboratoře a pracovní skupiny přímo podřízené centru**
- **Laboratoř pro patofyziologii tukové tkáně** – vedoucí Mgr. Lenka Rossmeiselová, PhD
- **Česko – francouzská skupina pro studium obezity** – vedoucí Prof. MUDr. Vladimír Štich, PhD.
- **Laboratoř pro bioenergetiku a svalový metabolismus** – vedoucí MUDr. Jan Trnka, PhD
- **Laboratoř pro experimentální fyziologii metabolismu a výživy lokalizovaná v SZU** – vedoucí Doc. MUDr. Jan Polák, PhD

Laboratoře a pracovní skupiny koordinované CVDMV v dalších ústavech a klinikách 3. LF UK

- **Laboratoř biologických analýz** (v Ústavu biochemie a buněčné a molekulární biologie) – vedoucí Doc. RNDr.ing. Petr Tůma, PhD
- **Laboratoř patofyziologie beta buněk** (v ústavu Biochemie a buněčné a molekulární biologie) vedoucí
- **Laboratoř a pracovní skupina pro metabolismus železa** (na 2. Interní klinice a v Ústavu biochemie, a buněčné a molekulární biologie) vedoucí Doc. MUDr. Pavel Kraml, PhD.
- **Pracovní skupina a laboratoř pro experimentální diabetologii** (na 2. Interní klinice 3. LF UK a FNKV)
- **Oddělení klinické fyziologie diabetu, endokrinologie, metabolismu a výživy** (na 2. Interní klinice FNKV a 3. LF UK) vedoucí MUDr. Jan Gojda
- **Pracovní skupina hygieny výživy** (v Ústavu výživy) – vedoucí Doc. MUDr. Pavel Dlouhý, PhD.
- **Pracovní skupina Epidemiologie výživy** (v Ústavu výživy)– vedoucí Doc. MUDr. Jolana Rambousková, CSc.
- **Pracovní skupina pro nutriční doporučení** (v Ústavu výživy) vedoucí prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
- **Pracovní skupina pro méně obvyklé typy diabetu** (na 2. Interní klinice 3. LF UK a FNKV) vedoucí TBD
- **Pracovní skupina pro metabolismus a endokrinologii kosti** (spolu s Klinikou dětí a dorostu a 2. Interní klinikou) TBD

- Nyní končí období budování nových laboratoří a deklarace pracovních skupin, začíná období jejich těsnější integrace a společné politiky.

Poděkování

- Univerzitě Karlově za financování programu a udržení jeho kontinuity
- Spolupracovníkům podílejícím se na programu

Pro futuro: PROGRES

- Výzkumné laboratoře a pracovní skupiny
- Žádost 2. lékařské fakulty a spolupráci v rámci budoucího Progresu, komplementarita s 1. LF UK
- Přesah do Státního zdravotního ústavu a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.
- Přesahy nejen do diabetologie a klické výživy, ale snad i onkologie a hojení

Děkuji za pozornost

