

Posudek disertační práce MUDr. Ivy Hoffmanové: Diabetes mellitus a porucha bariérové funkce střeva

Disertační práce MUDr. Ivy Hoffmanové má celkem 122 stran textu včetně citací. Celkově zahrnují publikační výstupy, které jsou podkladem disertace, 4 práce: *Physiol Res* IF 1,487, *WJG* 2,547; a 2 x *J Agric Food Chem*, IF 2,823. MUDr. Hoffmanová je první autorkou 1 práce (*Physiol Res*), dále dvakrát 5. a jednou 6. spoluautorkou u zbývajících prací.

Disertační práce se zabývá nepochybně zajímavým a velmi aktuálním tématem poruchy bariérové funkce střeva u diabetu 1. a 2. typu a jejího srovnání s pacienty s celiakií. Výzkumy posledních let naznačují, že porucha bariérové funkce střeva se může významnou měrou podílet na etiopatogeneze obojí typů diabetu a také hrát roli při rozvoji chronických komplikací.

Práce je psána kvalitním jazykem s minimem překlepů či jiných formálních pochybení. Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Formálně je práce zpracována kvalitně z hlediska překlepů či jiných nesrovnalostí. Z obsahového hlediska není částí Úvod co vytknout. Tato část dokazuje velmi dobrou orientaci autorky ve studované problematice.

Velmi dobře a jasně jsou definovány i hypotézy a cíle práce. Metodika je popsána poměrně stručně, zejména část definující výběr pacientů. Možná by si tato část zasloužila podrobnější popis s konkrétním vyjmenováním vstupních a vylučovacích kritérií.

Dále následuje sekce výsledky, které je velmi přehledně a kvalitně zpracována. Její součástí je zároveň také diskuse, které tak není věnována samostatná kapitola. Diskusi nicméně dobře nahrazuje část nazvaná Souvislosti s klinickou praxí.

K práci mám dále následující dotazy:

1. Považuji za poněkud nestandardní, že jsou srovnávány 4 skupiny pacientů vesměs různého věku, BMI a dalších charakteristik s jednou kontrolní skupinou, která se například od diabetiků 2. typu výrazně liší věkem. Uvědomuji si nicméně, že mít samostatnou kontrolní skupinu ke každé ze sledovaných skupin by bylo prakticky neproveditelné. Přesto by mě zajímalo, zda tuto heterogenitu autoři nějak brali v potaz při hodnocení výsledků. Je něco známo o ovlivnění střevní bariéry věkem? Neovlivní například vyšší BMI u diabetiků 2. typu výsledky?
2. Autoři pro statistické srovnání použili Mann–Whitney U test. Ten se, myslím, obvykle používá spíše pro srovnání dvou skupin s neparametrickým rozložením dat než více skupin. Byl toto jediný použitý test pro srovnání statistické významnosti nebo autoři také použili ještě jiné testy, které jsou primárně určeny pro srovnávání více než dvou skupin?
3. Při srovnání CRP je poněkud překvapující jeho vyšší hodnota ve skupině diabetiků 1. typu s inzulinídií. Je to obecný jev, který byl již dříve popsán u tohoto typu pacientů nebo jde spíše o artefakt vyvolaný ojedinělými subjekty s vyššími hodnotami CRP? Bylo CRP měřeno standardně nebo vysoce selektivní metodou? Byla stanovena nějaká mezní hodnota CRP vylučující pacienta ze studie?

4. Je známo, že existují metodiky jak propustnost střeva měřit i jinak než pouze nepřímými markery. Mohou autoři uvést, jak tyto metodiky v jiných studiích korelují s jimi použitými cirkulujícími markery propustnosti střeva?
5. V souvislosti s prokázanou vyšší propustností střeva u DM 1. i 2. typu by teoreticky u obou typů mělo docházet ke zvýšenému průniku endotoxinu do cirkulace a tím i k subklinickému zánětu, je-li tento mechanismus obecně platný. Je tomu skutečně tak? Subklinický zánět je obvykle zmiňován spíše v souvislosti s DM 2. typu. Zajímalo by mě, zda jsou i práce popisující subklinický zánět u DM 1. typu případně zda sama autorka má data, která by pro toto svědčila.
6. Bylo by vhodné uvést konkrétní podíl Dr. Hoffmanové na třech publikacích, kde je spoluautorkou.

Celkově práce zahrnuje řadu zajímavých výsledků, které na některé otázky odpovídají a řadu dalších otevírají. To ale není míněno jako výtka, ale naopak známka solidní vědecké práce. Publikační výsledky práce jsou standardní a celkově dostatečné.

Celkové hodnocení:

Jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou z dlouhodobějšího pohledu i s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity kvalitní a moderní metody. Sběr pacientů poměrně úzce definovaných skupin musel být jistě náročný a za jeho úspěšné provedení si autorka zaslouží ocenění.

Úvod i další části práce dokazují dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Drobné výhrady uvedené výše nikterak nesnižují vědeckou hodnotu předložené práce a fakt, že autorka prokázala své schopnosti samostatného provádění vědeckých studií, vyhodnocení dat i jejich publikace.

Celkově hodnotím práci MUDr. Hoffmanové jako kvalitní výzkum s potenciálem využití zjištěných poznatků v klinické praxi. Předpokládám, že i další výsledky uvedené v práci budou ještě publikovány. Z hlediska současné publikační aktivity i ostatních náležitostí práce splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím podkladě po úspěšné obhajobě udělení titulu PhD.

V Praze 4.11.2015.

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

