



Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Karla Dvořáka:

Vliv n-3 polynenasycených mastných kyselin na rozvoj nealkoholového jaterního postižení v experimentu, výskyt u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a metabolickým syndromem, možnosti neinvazivní diagnostiky

Obsah dizertační práce zcela koresponduje s jejím názvem a obsahuje část experimentální, prováděnou na modelu steatózy u myši, a část klinickou, vycházející z dat získaných u pacientů.

Práce má tradiční uspořádání. V úvodu autor definuje nealkoholové steatotické postižení jater označované zkratkami NAFLD a NASH, uvádí další možné příčiny jaterní steatózy a přehledně seznamuje se současnými poznatky týkajícími se epidemiologie, patogeneze a diagnostiky tohoto onemocnění. V úvodu jsou rovněž uvedeny nejčastější experimentální modely navozující steatózu u zvířat, včetně jejich kritického porovnání se skutečnou situací u pacientů, a význam n-3 polynenasycených mastných kyselin pro játra a zmírnění steatotického poškození jater. Autor při tom adekvátně čerpá z literárních zdrojů. Cíle práce jsou jasně definovány, metodická část je vypracována srozumitelně, v přiměřeném rozsahu. Výsledky jsou uváděny postupně v logickém pořadí, navíc se autor při popisu výsledků opírá o jejich grafické zpracování, v případě velkého množství dat v klinické části práce jsou uvedeny tabulky, které výrazně zvyšují přehlednost výsledků. Získané nálezy jsou diskutovány v kontextu se současnými poznatky studované problematiky a shrnuty v závěru.

Je třeba vyzdvihnout, že práce je vysoce aktuální a přináší originální výsledky, které byly publikovány mj. v prestižním impaktovaném časopise PLoS One. Autor na nemalém souboru pacientů potvrdil vysokou prevalenci NAFLD u pacientů s DM 2. typu a poukázal, že nezávisí na úrovni kompenzace diabetu. V době problematického užití biopsie pro získání histologického nálezu v játrech jsou velice cenné výsledky určující, které neinvazivní parametry mohou u pacientů s NAFLD s vysokou přesností posoudit stupeň fibrózy jater a přítomnost steatohepatitidy. Musím ocenit, že autor se problematikou nealkoholového ztukovatění jater zabýval i na úrovni experimentální. Terapie jaterních a mimojaterních změn spojených se ztukovatěním jater je otevřené téma, autor se zaměřil na podávání n-3 PUFA, tedy postup založený na alternativním dietním režimu, což je do určité míry realizovatelné i v klinické praxi. Hodnocením vzorků séra a jater myši z experimentální části se významně rozšířilo spektrum metodik použitých v dizertaci. Autor potvrdil příznivý účinek n-3 PUFA na jaterní i mimojaterní úrovni a poradil si dobře i s interpretací získaných výsledků. Práce je dobře napsaná i po formální stránce, překlapy se objevují sporadicky.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

Při použití zvířat v experimentu by v metodické části bylo vhodné uvést schválení experimentu Odbornou komisí pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat pracující v příslušném uživatelském zařízení.

Vysoce specifické metodické postupy molekulární biologie a chromatografie v experimentální části práce jistě vyžadovaly podíl zkušených specialistů na jejich provedení. Mohl by autor blíže určit, kterých kroků experimentu se účastnil?

Kontrolní skupina myši byla v experimentu krmena standardní dietou. Jaký je energetický podíl tuků v této dietě?

Autor popisuje vysoký podíl n-6/n-3 PUFA v séru u kontrolní skupiny myši krmené standardní dietou. Čím si tento nález vysvětluje?




Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové

Na str. 37 je při příjmu methionin-cholin deficientní diety samotné (skupina M) a v kombinaci s n-3 PUFA (skupina MP) v játrech popisována častější apoptóza. Níže je uvedeno, že apoptóza nebyla ve skupině M pozorována. Mohl by autor nálezu upřesnit? Jak si autor případně vysvětluje vyšší výskyt apoptózy při podávání n-3 PUFA ve skupině MP? Jaký metodický postup byl pro hodnocení apoptózy použit?

Jaterní poškození spojené se steatózou je v práci posuzováno i na základě exprese genů prozánětlivých cytokinů. Zvýšená exprese genů nemusí být vždy provázena i zvýšenou produkcí příslušných cytokinů. Byly v rámci experimentu hodnoceny i koncentrace příslušných cytokinů v játrech?

Práce poukazuje na významnou souvislost NAFLD a tělesné hmotnosti, BMI a obvodu pasu u skupiny pacientů s DM 2. typu. V práci je citován nálezu, že NAFLD by mohl vzniku metabolického sy a DM 2. typu předcházet. Jaký je názor autora na význam záchytu NAFLD obecně u lidí s nadváhou bez metabolického sy a DM?

Závěrem je třeba konstatovat, že autor ve své dizertační práci prokázal schopnost samostatně vědecky pracovat, doporučuji přijetí dizertační práce a její podstoupení dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.



doc. MUDr. Halka Lótková, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav fyziologie
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

V Hradci Králové 21. 8. 2015