

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Magdalény Dušejovské: Velikost jednotlivých lipoproteinových částic u různých patologických stavů

Tématem disertační práce je lipoproteinový profil u nemocných s metabolickým syndromem (MS) a u nemocných s terminálním renálním selháním (end stage renal disease, ESRD) léčených vysokoobjemovou hemodiafiltrací (HV-HDF) a jeho možné ovlivnění podáváním vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 (PUFA n-3) a vztah k přežívání a změny v průběhu pětiletého sledování u nemocných léčených HDF. Práce řeší závažné a aktuální téma, vzhledem k zvýšenému riziku aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací u obou skupin nemocných a vysoké prevalenci metabolického syndromu v populaci.

Disertační práce má celkem 90 stran. V úvodu autorka popisuje problematiku lipoproteinů, jejich klinický význam, metabolismus a možnosti jejich podrobné analýzy, dále se zabývá metabolickým syndromem se zvláštním důrazem na dyslipidémii a též renálním selháním a specifiky dyslipidémie spojené s ESRD. V další části autorka specifikuje cíle práce bez bližšího popisu hypotézy. Provedené studie byly schváleny Etickou komisí VFN a I.LF UK. V metodické části je charakterizován soubor pacientů - pacienti s metabolickým syndromem, pacienti s ESRD a kontrolní skupina, a popsány laboratorní analýzy - základní biochemické parametry, antioxidantní enzymy, analýza mastných kyselin a lipoproteinů, dále je charakterizována hemodiafiltrace a statistické zpracování výsledků. Výsledky jsou standardně prezentovány včetně tabulek a grafů. V následné diskusi jsou pak získané výsledky rozebrány v širším kontextu literatury. V závěru jsou shrnuty nejvýznamnější výsledky disertační práce. V práci je odkazováno na 145 citací, z nichž více než třetina je z posledních 5 let. Přílohou práce jsou 2 publikace v časopisech s impakt faktorem. Po formální stránce je práce standardně zpracována, připomínky viz níže.

Hlavní výsledky jsou následující:

- Suplementace PUFA n-3 vedla ke snížení hladin triacylglycerolů a obsahu cholesterolu v lipoproteinech VLDL a zvýšení HDL cholesterolu. U podskupiny osob, které měly vstupně vyšší zastoupení malých denzních LDL částic, došlo po suplementaci PUFA n-3 k jejich poklesu.
- Pacienti s ESRD měli proti kontrolám významné rozdíly v HDL subfrakcích i v zastoupení jednotlivých lipoproteinových částic obsahujících apo-B (vyšší obsah

cholesterolu ve VLDL a IDL a nižší obsah ve velkých LDL). U pacientů, kteří přežili 5-leté sledování, se parametry lipidového metabolismu lišily pouze v případě HDL cholesterolu, v distribuci lipoproteinových částic nebyl rozdíl. Po 5 letech došlo ke snížení koncentrace LDL cholesterolu, redistribuci cholesterolu v HDL částicích do menších podtříd, která byla podobná jako u kontrolní skupiny, a k redistribuci cholesterolu z VLDL do LDL částic.

Předložené výsledky významně rozšiřují stav poznání v daném oboru.

Výsledky disertační práce byly publikovány jako 2 původní práce v časopisech s impakt faktorem. V jedné z nich je MUDr. Dušejovská první autorkou (Current Vascular Pharmacology IF 2,374), a v druhé je v autorském kolektivu uvedena na druhém místě (Neuroendocrinology Letters IF 0,932). MUDr. Dušejovská je spoluautorkou další práce s impakt faktorem a dvou prací bez impakt faktoru (1x první autor) mimo téma disertační práce.

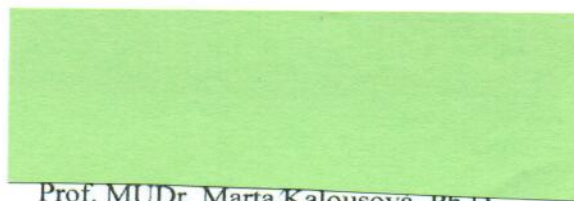
Připomínky a dotazy:

1. V diskusi k metabolickému syndromu je nejnovější citace z r. 2011. I když byla práce publikována v r. 2012, bylo by vhodné v diskusi v disertační práci rozšířit o příp. další poznatky k tématu z pozdější doby, příp. ohlasy na publikovanou práci.
2. Jaké jsou možnosti a směry výzkumu ve studované oblasti do budoucna?
3. V práci se vyskytují určité formální nepřesnosti, neobratná vyjádření a překlepy, např.
 - V obsahu nejsou uvedeny všechny číslované oddíly v metodické části, přestože jsou z hlediska tématu práce stěžejní (5.2.2.1 Stanovení profilu mastných kyselin, 5.2.2.2 Separace lipoproteinů ultracentrifugací).
 - Str. 10, obr. č. 1 – obrázek by zasluhoval výstižnější název.
 - Str. 28 v rámci doporučení vyšetření glomerulární filtrace by byla vhodná též zmínka národních doporučení vycházejících z uvedených doporučení KDIGO.
 - Str. 36 GMT – správně GGT.
 - Str. 37 osud HDF nemocných - bylo by vhodné blíže upřesnit stran počtu nemocných.
 - Str. 39 – soupravy pro běžné laboratorní analýzy – je zvykem uvádět výrobce, uvedená firma Lab Mark je pouze dodavatel.

- Str. 44 – v oddíle 5.2 Vyšetřovací metody je zahrnuta též Hemodiafiltrace (5.2.2.3) jakožto léčebná metoda. Tento oddíl by patřil spíše k charakteristice skupiny nemocných.
- Str. 49 – HbA1c je uveden v %, přestože je doporučena jednotka mmol/mol.
- Str. 53 – srovnání HDF nemocných s kontrolní skupinou, ve které dle charakteristiky skupiny str. 38 žádný z jedinců nevykazoval známky renální insuficience – kreatinin 681 ± 177 vs. 177 ± 18 mmol/l, v tab. na str. 55 je 177 ± 18 $\mu\text{mol/l}$ (pozn. v publikaci v příloze je u kontrolní skupiny uvedeno zřejmě správně 80 ± 18 $\mu\text{mol/l}$).
- Grafy č. 3 a č. 7 mají stejný název (podobně též grafy č. 4 a č. 8), na místě by byl bližší popis.

MUDr. Dušejovská má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci, což podporují provedené klinicko-laboratorní studie, které byly publikovány v časopisech s impakt faktorem. Disertační práce tak splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce v oboru. Doporučuji proto, aby předložená disertační práce byla postoupena k obhajobě a aby studentce byl udělen titul Ph.D.

V Praze 31.8.2017



Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1.LF UK a VFN Praha