

Posudek dizertační práce

Název práce: Použití magnetické rezonance spektroskopie při studiu glukózového metabolismu

Uchazečka: MUDr. Simona Kratochvílová

Práce MUDr. Kratochvílové je zaměřena na využití metod NMR-spektroskopie ve studiu intracelulárních metabolických pochodů in-vivo u pacientů s predispozicí nebo již rozvinutým diabetem a to se zaměřením na svalovou a mozkovou tkáň. Téma práce je z klinického i výzkumného hlediska významné a vysoce aktuální.

Předložená práce má obvyklou strukturu a zpracovává celkem 3 práce publikované v impaktovaných časopisech (2x zahraniční, 1x český impaktovaný), kdy MUDr. Kratochvílová je první autorkou všech těchto prací. Teoretická část je zpracována na 25 stranách (doplněna 3 obrázky), po kterých následuje sekce jasně popisující cíle dané práce včetně uvedení testovaných hypotéz. Metodická část zpracovávající přístupy společné pro předložené studie je popsána na 4 stranách. Následuje přehledně zpracované shrnutí jednotlivých prací v českém jazyce, včetně uvedení základních tezí studie, dosažených hlavních výsledků a shrnutí příslušné diskuze se závěry. Tato část je rovněž doplněna o tabulky shrnující nejdůležitější data. Závěrem práce je opatřena souhrnnou diskuzí a souhrnem všech prací. Seznam použité literatury je obsáhlý a aktuální a svědčí o tom, že autorka je v této oblasti velmi dobře erudována. Přílohou práce jsou plné texty všech publikací zpracovaných v dizertační práci a navíc jsou ještě přiloženy fulltexty dalších prací (celkem 4 další publikace), které však nejsou jinak v samotné dizertační práci uváděny/prezentovány/diskutovány.

Práce je pečlivě zpracována, graficky působí dobrým dojmem, psána čtivým stylem, spisovným jazykem. **Téma práce je vysoce aktuální a mezinárodně kompetitivní, zejména s ohledem na počet pacientů s diabetes mellitus a nutnost studia a lepšího pochopení mechanismů rozvoje inzulinové rezistence.** V některých oblastech teoretické části je tematika zpracována stručnějším, ovšem pro pochopení cílů a interpretaci výsledků dostatečným způsobem. Autorka dokládá vynikající přehled v dané problematice a prokazuje schopnost formulovat relevantní hypotézy, které následně testuje s využitím vysoce moderních analytických přístupů NMR-spektroskopie. Významným přínosem práce je schopnost autorky kombinovat pokročilé detekční metody s náročnými a klinicky relevantními fenotypickými parametry (hyperinzulinemický klemp) či intervencemi v podobě randomizované studie (telmisartan).

Autorka v dizertační práci uvádí řadu důležitých poznatků, které lze považovat za nové a přispívající k posunu poznání v daném oboru. Zároveň tyto práce představují základ a příslib pro další vědeckou práci autorky.

Základní poznatky, ke kterým autorka došla jsou:

- Potomci hypertenzních rodičů jsou více inzulinorezistentní než kontrolní subjekty a že hodnota sérového magnesia koreluje se stupněm inzulinové senzitivity. Dále prokázala korelaci mezi metabolickými parametry derivovanými z NMR-spektroskopie a krevním tlakem, a mezi indexem PCr/βATP a inzulinem.
- Existuje vazba mezi obsahem intramyocelulárních lipidů (IMCL) a inzulinovou senzitivitou a že hodnota lačné glykémie koreluje s IMCL. Podání telmisartanu nemělo vliv na IMCL, ale vedlo k poklesu lačné glykémie.
- Koncentrace N-acetyl aspartátu, cholinu, inositolu a kreatinu v mozku jsou nižší u diabetiků 1. typu než u kontrolních subjektů

Celkově autorka v práci prokázala, že je schopna samostatně kvalitní vědecké práce v celé její šíři a je schopna získané výsledky interpretovat v kontextu současného poznání. Proto práci doporučuji k obhajobě a doporučuji udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

K práci mám tyto poznámky:

Drobná výtka

- V práci se vyskytuje často termín „Magnetická rezonance spektroskopie“, který nezní česky. Obvykle se v literatuře uvádí názvy např. „(Nukleární) magnetická rezonanční spektroskopie“ nebo alternativně „Spektroskopie nukleární magnetické rezonance“.
- Autorka v teoretické části uvádí (str. 20) experimenty provedené na potkanech kmenu Zucker (Zucker-fatty rat), avšak v práci je nesprávně uvedeno, že se jedná o krysy. V tomto kontextu je zejména v práci dizertační nutno upozornit, že krysa (*Rattus rattus*) je jiný živočišný druh než potkan (*Rattus norvegicus*) a jeho laboratorně využívané kmeny. Krysa se jako laboratorní zvíře nevyužívá.
- Autorka v teoretické části uvádí, že β -amyloid je u Alzheimerovy demence štěpen inzulinem (str. 21, poslední odstavec). Enzymatická aktivita inzulinu není běžně uváděna, mohla by autorka ozřejmit toto tvrzení? Nejedná se o omyl?

Otázky k obhajobě:

- Práce č. 2: Telmisartan byl podáván ve studii pouze po dobu 3-týdnů, nabízí se tedy otázka, zda-li je tato doba dostatečně dlouhá ke změně v obsahu IMCL? Mohlo by delší podávání telmisartanu mít vliv na IMCL?
 - Čím by mohl být způsoben vzestup poměru CH₂/CH₃ po podání placebo?
- Práce č. 3. Pacienti s diabetem zařazení do studie byli výborně kompenzováni. Mohly by nižší koncentrace zkoumaných metabolitů být dány např. výskytem mírných hypoglykemií?

V Praze dne 3.1.2018



Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.