

Oponentský posudek doktorandské dizertační práce
Mgr. Marka Vecka
1. lékařská fakulta UK v Praze

Význam stanovení necholesterolových sterolů a profilu mastných kyselin za různých patofysiologických stavů

Cílem práce bylo zlepšení analytických postupů pro stanovení necholesterolových sterolů a mastných kyselin pomocí kapilární plynové chromatografie pro klinické studie a přispět k poznání metabolických vztahů cholesterolu a mastných kyselin v patofysiologických mechanismech malnutričních stavů, obezity a jejich ovlivnění nutriční intervencí. Téma dizertační práce je vysoce aktuální vzhledem k vysoké prevalenci obezity a poruch souvisejících s příjmem potravy. Navíc vzájemné vztahy mezi metabolismem cholesterolu a mastných kyselin nejsou dosud dostatečně objasněny.

Rozsah práce:

Celkem 133 stran, včetně tabulek, grafů, schémat, 500 citací použité literatury a 21 publikací autora.

Předložená dizertační práce má klasické uspořádání.

Úvodní část je věnována literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Část literárního úvodu je věnována metodickým aspektům plynové chromatografie mastných kyselin a sterolů. Dále jsou v úvodní části přehledně popsány současné poznatky o významu mastných kyselin a necholesterolových sterolů, jejich vzájemných metabolických vztazích, jejich změnách za patofysiologických stavů a jejich ovlivnění nutriční intervencí. Současný stav poznání je dobře dokumentován řadou velice hezkých schémat, tabulek a 500 citacemi recentní literatury.

Ze zasvěceně napsaného úvodu, dokumentujícího detailní znalost sledované problematiky, se odvíjejí jasně formulované cíle experimentálních a klinických studií.

V **metodické části** dizertace jsou detailně popsány chromatografické analýzy a další analytické metody a metodické postupy použité k řešení stanovených cílů. Použité analytické metody, experimentální modely, klinické soubory a statistické hodnocení byly adekvátní pro řešenou problematiku.

Výsledky jsou velmi pečlivě a přehledně prezentovány. Z hlavních výsledků lze uvést:

1. Poznatky získané ve studiích zaměřených na metodické postupy při analýze mastných kyselin a sterolů pomocí kapilární plynové chromatografie vedly k úpravě analýz tak aby byly vhodné pro použití v klinických studiích. Nálezy byly publikovány v zahraničním odborném časopise.
2. V experimentální studii autor zjistil, že podávání statinů snižovalo v mozkové tkáni potkanů zastoupení cholesterolu a difosfatidylglycerolu, zatímco zastoupení sfingolipidů bylo zvýšeno a podíl jednotlivých mastných kyselin nebyl ovlivněn.
3. Klinické studie byly zaměřené na změny metabolismu mastných kyselin a cholesterolu u malnutričních stavů. Autor zjistil, že u mentální anorexie se uplatňuje

zvýšená resorpce exogenního cholesterolu, která je spojena s nižším katabolizmem lipoproteinů a sníženým zastoupením polynenasycených mastných kyselin řady n6 ve všech lipidových třídách. Naproti tomu u proteino-energetické malnutrice snížené zastoupení cholesterolu a esenciálních mastných kyselin může být důsledkem jejich zvýšené utilizace v periferních tkáních.

4. Nutriční intervence, při které byla podávána redukční dieta, vedla ke sníženému podílu polynenasycených mastných kyselin v tukové tkáni a ke změnám v metabolismu cholesterolu, které mohou být důsledkem snížené absorpce nebo zhoršeným obratem fytoosterolů z tukové tkáně.

Získané výsledky dokumentují, že cíle práce byly splněny a že autor dosáhl při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků.

V rozsáhlé **diskusi** podává autor zasvěcený komentář k získaným výsledkům, který svědčí o dobré znalosti problematiky.

Dotazy a komentáře:

1. Autor uvádí na str. 94, že kyselina linolová je náchylnější k oxidační modifikaci v porovnání s kyselinou α -linolenovou a jinými n-3 polynenasycenými kyselinami. Jaké jsou pro toto tvrzení důkazy a jaká je souvislost s počtem dvojných vazeb v molekule?
2. Názory na ovlivnění profilu mastných kyselin v tukové tkáni nutričními vlivy nejsou jednotné. Někteří autoři uvádějí pomalý přesun mastných kyselin do triacylglyceridů, zatímco nálezy jiných autorů ukazují na rychlý přesun mastných kyselin z diety do tukové tkáně. Jak by se dal vysvětlit pomalý přesun mastných kyselin z diety do tukové tkáně když mobilizace a reesterifikace mastných kyselin jsou neustále probíhající rychlé děje.
3. Na straně 115 autor uvádí, že "viscerální tuková tkáň je odvozena z hnědé tukové tkáně." Jaké pro toto tvrzení existují důkazy, vzhledem ke značné odlišnosti těchto dvou typů tukové tkáně (množství mitochondrií, jiné ukládání triacylglycerolů).
4. V souvislosti s inzulínovou rezistencí je často diskutována otázka o vlivu inzulínu na syntézu cholesterolu. Uvádí se, že inzulín stimuluje syntézu, ale plazmatické koncentrace cholesterolu obvykle nejsou u pacientů s inzulínovou rezistencí zvýšeny. Má autor poznatky o účincích inzulínu na syntézu sterolů?
5. Jako esenciální mastné kyseliny se uvádějí kyselina linolová a α -linolenová. Existují v této oblasti nové poznatky?
6. Drobné připomínky. Na str. 7 v poznámce je překlep v odkazu na kapitolu. Na straně 61 chybí pod tabulkou počet bodů regresní přímky. Na str. 83 autor uvádí, že fibráty jsou endogenní ligandy PPAR α . Správně má být exogenní ligandy.

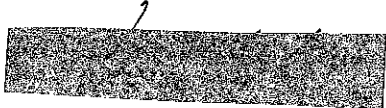
Závěr:

Předložená dizertační práce řeší v metodické a experimentální rovině aktuální a významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde problematika týkající se analýz zastoupení mastných kyselin a sterolů v patogenezi poruch lipidového metabolismu a jejich možné nutriční a farmakologické ovlivnění má tradičně vysokou úroveň. S tím souvisí i použité metody, které jsou na špičkové úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Seznam publikovaných prací autora dokumentuje, že výsledky studií byly publikovány v zahraniční i domácí odborné literatuře a prezentovány na odborných setkáních v tuzemsku i v zahraničí. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice, podrobné uvedení metodik a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autor je detailně

seznámen s problematikou v dané oblasti a je schopen rozvíjet vědecké přístupy při řešení dané problematiky. Po formální stránce je práce velice kvalitní, je zpracována velice pečlivě a je napsána hezkým slohem.

Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě a kladné vyřízení žádosti o přiznání akademického titulu „ philosophiae doctor“ (Ph.D.)

8. února 2007


Ing. Ludmila Kazdová, CSc.
Centrum experimentální medicíny,
IKEM, Praha