

Posudek habilitační práce  
Mgr. Marka Bužgy, PhD

## **Metabolické zákroky na horním GIT: Změny ve fyziologických funkcích organismu a jejich vliv na komorbidity**

**Cílem studie** bylo objasnit metabolické a hormonální změny po bariatrických/metabolických zákrocích na gastrointestinálním traktu. Prioritní jsou i práce prokazující účinnost a bezpečnost nových, méně invazivních přístupů v léčbě obezity jako jsou endoskopická jejuno-ileální diverze nebo perorálně (bez endoskopické kontroly) aplikovaný intragastrický balón. Zvolená témata jsou vysoce aktuální jak z hlediska výzkumného, tak z pohledu klinické praxe.

Práce zahrnující jak klinické, tak patofyziologické aspekty je pojednána jako komentovaný soubor 15 prací, z nichž je 14 původních a 1 přehledová. U 9 prací je impakt faktor  $> 1,0$ . Čtyři studie jsou publikovány v *Obesity Surgery* (IF: 3,947) a 1 v *Gastrointestinal Endoscopy* (IF: 6,501). U 8 prací je Mgr. Bužga prvním autorem. Předkládaná habilitační práce má 188 stran včetně tabulek, grafů, obrázků a seznamu literatury (184 citací). Komentář k textu je na 33 stranách. Práci doplňuje souhrn v českém a anglickém jazyce. Publikované práce byly připraveny ve spolupráci se zahraničními pracovišti na Slovensku, v Polsku, ve Finsku, v Holandsku, na Ukrajině a v USA.

V úvodu autor pojednává o celosvětové epidemii obezity a s tím souvisejícím vzestupem jak zdravotních rizik, tak mortality. Následný ucelený přehled chirurgických metod jak v léčbě obezity, tak metabolických komplikací, zejména v léčbě diabetu 2. typu (T2DM) svědčí o tom, že autor, i když není klinikem, je seznámen s problematikou bariatrické a metabolické chirurgie.

### **Hlavní výsledky**

- Při srovnání vlivu různých bariatrických zákroků na ukazatele glukosové homeostázy se potvrdila větší účinnost gastrického bypassu (RYGB) ve srovnání s tubulizací a plikací žaludku.
- Podíl redukce nadbytečné hmotnosti (Excess Weight Loss) byl srovnatelný při použití méně invazivní gastrické plikace a klasické tubulizace žaludku (53 % vs. 65 %). Přestože po plikaci žaludku došlo k vzestupu koncentrace anorexigenního hormonu ghrelinu a po tubulizaci k jeho poklesu, nebyly shledány významné změny v jídelních zvyklostech a v chuti k jídlu po obou výkonech. V průběhu 18 měsíců byl po obou výkonech pozorován vzestup koncentrace adiponektinu, hormonu tukové tkáně, který příznivě ovlivňuje kardiometabolická rizika.
- Byly sledovány změny koncentrace růstových faktorů FGF-19 a FGF-21 po zásazích na GIT. Po plikaci žaludku se koncentrace FGF-21 významně neměnily, zatímco po implantaci intragastrického balónu významně klesaly.
- Nová metoda endoskopické jejunoileální diverze při použití magnetické anastomózy prokázala u pacientů s extrémní obezitou (5 s T2DM, 5 nediabetiků) po roce významný pokles hmotnosti (14,6 %). Po výkonu významně klesla v průběhu sledování po dobu 6 měsíců jak glykémie, tak koncentrace inzulínu na lačno. Autoři diskutují možný podíl hormonálních změn (vzestup koncentrace GLP-1 a PYY dva měsíce po diverzi) na příznivém metabolickém působení zákroku. Výhodou je, že

endoskopická jejunoileální diverze není provázena ani restrikcí žaludku, ani ireversibilním vyřazením významné části střeva.

- Autoři potvrdili účinnost intragastrických balónů s ohledem na krátkodobou ( $\leq 6$  měsíců) redukci hmotnosti a úpravu glukosové homeostázy a lipidového profilu. Novátorské je představní intragastrického balónu „Eclipse“, který nevyžaduje endoskopickou aplikaci ani odstraňování, neboť po 4 měsících dochází k degradaci resorbovatelného materiálu uvnitř balónu a ke spontánnímu odchodu balónu zažívacím traktem. Čtyřměsíční aplikace balónu navodila signifikantní redukci hmotnosti (-10,0 %), obvodu pasu, HbA1c a krevního tlaku. Nausea a zvracení jako nejčastější nežádoucí účinky se zmírnily podáváním antiemetik.
- Celkem 5 prací se zabývalo studiem kostní denzity a kostního metabolismu u obézních pacientů. Všeobecně je uznáván protektivní vliv obezity s ohledem na rozvoj osteoporózy. Nicméně u 10 % extrémně obézních pacientů byla zjištěna nižší kostní denzita. Po bariatrických zákrocích bylo pozorováno snížení kostní denzity v oblasti krčku femoru a kyčle, zatímco kostní denzita v oblasti páteře se neměnila.

### Připomínky:

- Autor nepoužívá adekvátní klasifikaci bariatrických metod. Mezi restrikční metody patří bandáž žaludku, tubulizace a plikace žaludku, zatímco bypass (RYGB) je kombinovanou metodou a biliopankreatická diverze (BPD) je malabsorbční metodou. Termín malnutriční operace se nepoužívá. K deficitu esenciálních nutričních faktorů dochází mnohdy i po restrikčních operacích. Na str. 5 je omylem uváděna tubulizace žaludku jako kombinovaná metoda a gastrický bypass RYGB jako malabsorbční metoda.
- Seznam zkratk: místo „intra-gastric ballon“ > správně „intra-gastric balloon“.
- Seznam zkratk: místo anglicko-českého termínu s překlepem „sleeve gastrectomie“ je vhodnější použít před závorkou s českým překladem originální anglický termín „sleeve gastrectomy“.
- Souhrn: Je vhodné doplnit, čím byli mnozí fascinováni: „byli mnozí fascinováni nejen váhovými úbytky, ale i vlivem *bariatrických operací* na komorbiditu“.
- Souhrn: Místo „alther“ uvést správně „alter“.
- Anglický souhrn: podobně jako v českém textu je třeba opravit první větu (chybí, čím byli vědci fascinováni). Správně: „...many scientists were fascinated not only by weight loss but also by the influence of *bariatric surgery* on comorbidities...“
- Anglický souhrn (Key Words): Místo „hormones GIT“ správněji „gut hormones“.
- Anglický souhrn (Key Words): Místo „inkretin“ uvést správně „incretins“.
- Číslování odkazů na přílohy v úvodním komentáři neodpovídá číslování příloh (např. 7.3-7.5 je 5.4-5.6).
- Str. 11 – Nemá logiku používat termín „koncentrací hladin ghrelinu“.
- Není důvod proč v textu opakovaně psát „Ghrelin“ s velkým G.
- U grafů 1-3 obsažených v komentáři chybí označení statistické významnosti rozdílů ve sledovaných parametrech.

### Otázky k obhajobě:

1. Proč nebyl stanoven HbA1c ve studii s endoskopickou jejunoileální diverzí?
2. Jakou metabolickou úlohu může hrát snížená postprandiální sekrece GIP za 2 měsíce po jejunoileální diverzi?
3. Jak se mění střevní mikrobiom po bariatrických operacích?

4. Plánujete dlouhodobé studie u obézních diabetiků s ohledem na určení prediktorů remise T2DM?

**Závěr:** Přes některé, vesměs formální nedostatky, je práce zpracována velmi kvalitně. Je příkladem přínosu těsné spolupráce patofyziologa s kliniky. Přináší nové poznatky, které přispívají k pochopení mechanismu působení bariatrických, resp. metabolických operací při redukci hmotnosti a úpravě kardiometabolických rizik. Autor se navíc ve spolupráci s předními zahraničními pracovišti (např. Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston či Department of Gastroenterology, University of Amsterdam) podílel na ověřování nových méně invazivních postupů v léčbě obezity. Docílené výsledky najdou nejen uplatnění v klinické praxi, ale budou bezpochyby i podnětem pro následné dlouhodobé studie.

**Doporučuji předloženou práci přijmout jako podklad pro habilitační řízení v oboru Lékařská fyziologie a patologická fyziologie.**

Doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.  
Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity  
Endokrinologický ústav v Praze

V Praze 9.1.2018