

## **Posudek dizertační práce Mgr. Olgy Lischkové – Genetické pozadí obezity a její léčba bariatrickou chirurgií**

Dizertační práce Mgr. Lischkové má celkem 146 stran textu včetně citací a kopií fulltextů 5 publikovaných článků v časopisech s IF, které tvoří publikační výstup dizertace (Obesity Surgery IF 3,7; 3x Physiological Research IF 1,3; Folia Biologica IF 1,0). Práce se zabývá nepochybně zajímavými a aktuálními tématy vztahu polymorfizmů vybraných genů k obezitě a parametrům metabolického syndromu, stejně jako vlivem vybraných typů bariatrických operací na redukci hmotnosti, metabolickou kompenzaci a remisi diabetes mellitus spolu se změnami spektra mastných kyselin v tukové tkáni. Zvolená témata se jeví jako obzvláště důležitá ve světle aktuální celosvětové pandemie obezity a přidružených metabolických a aterosklerotických onemocnění, kde k základním předpokladům, skýtajícím šanci k jejímu zastavení či zvrácení, nepochybně patří hlubší porozumění jejím genetickým a patofyziologickým mechanismům, které poskytuje právě ten typ mechanistických studií, které tvoří základ předkládané dizertační práce.

Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Formální stránka práce je na vysoké úrovni, téměř bez překlepů či jiných nesrovnalostí. Z obsahového hlediska prokazuje teoretická část velmi dobrou orientaci autorky v problematice, obzvláště v sekci věnující se genetice obezity, stejně jako v části popisující principy a metody bariatrické chirurgie. Jedinou výtku k teoretickému úvodu představují některé drobné nepřesnosti ve stati zabývající se konzervativní léčbou obezity (např. záměna charakteristik inhibitoru zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropionu a antagonisty opioidních receptorů naltrexonu, nebo ne zcela přesná formulace, dle které orlistat zlepšuje glykemickou kompenzaci, přičemž k tomuto jevu sice po jeho užívání dojít může, ale jenom nepřímým v důsledku poklesu tělesné hmotnosti a ne přímým působením orlistatu, iak by vyplývalo z použité formulace).

Cíle práce jsou definovány přehledně, dobře jsou formulovány i hypotézy. Metodická část je zpracována poměrně podrobně a přehledně. Šíře i kvalita použitých metodik je nepochybně velmi dobrá. Jedinou nepřesností je nesprávné označení testu s proteinovým nápojem jako mixed-meal test místo správného liquid-meal test (mixed-meal test využívá potravinu standardní konzistence). Obzvláště ocenění hodny jsou naopak velikosti souborů u genetických studií, stejně jako zahrnutí adolescentní populace. Rovněž výsledky, diskuse a závěry práce jsou zpracovány dobře a adekvátně. Adekvátní je i celkový počet 207 citací.

K práci mám následující dotazy:

1. Jak by na základě vlastních výsledků a dostupných literárních údajů autorka zhodnotila význam alely A rs12970134 pro etiopatogenezy obezity a inzulínové rezistence – jako spíše protektivní nebo naopak přispívající k jejich rozvoji? Jak si autorka vysvětluje absenci vztahu alely A a parametrů glukózového metabolismu a inzulínové senzitivity u ostatních zkoumaných skupin kromě normoglykemických probandek – mohl to být efekt menší velikosti souboru v těchto skupinách nebo jiných mechanismů?
2. Vzhledem k navrhované hypotéze o protektivním vlivu zvýšených hladin růstového hormonu na rozvoj obezity u rizikového haplotypu CAGA genu *FTO* jsou v dostupné literatuře k dispozici údaje o jeho hodnotách i u jedinců s obezitou a diabetes mellitus s daným haplotypem? A jestli ano, podporují uvedený mechanismus?
3. Většina studií byla provedena jenom na ženské populaci – myslí si autorka, že obdobné výsledky by se dali očekávat i u mužů, případně jsou k tomu známy nějaké literární údaje? Čím by dle autorky mohly být podmíněny pohlavní rozdíly u polymorfizmů ve 3. studii? Mohla by adjustace výsledků na obvod pasu jako markru abdominální obezity tyto rozdíly nějak ovlivnit?
4. Jak si autorka vysvětluje absenci efektu LGCP na postprandiální hladiny GLP-1 a naopak přítomnost rozdílů v hladinách GIP? Standardně se za hlavní inkretin, kterého sekrece je u diabetes mellitus snižena, považuje spíše GLP-1, přičemž hodnoty GIP ve většině prací vykazují méně výrazné změny. Jakou úlohu mohla v získaných výsledcích hrát konzistence použitého testovacího jídla (nápoje) v porovnání s konzistencí běžného jídla (liquid vs. mixed-meal test)?
5. Čemu autorka připisuje překvapivě výrazně vyšší efekt gastrické bandáže na antropometrické parametry a remisi diabetes mellitus v porovnání s gastrickou plikací? Četnost gastrické bandáže v posledních letech rapidně klesla ve prospěch jiných bariatrických výkonů právě v důsledku její menší efektivity a udržitelnosti dosažených výsledků. Lišilo se nějak složení diety u jednotlivých typů operací v průběhu sledování?

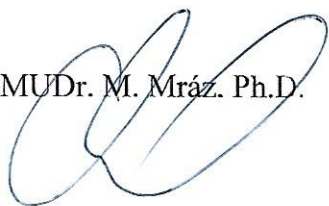
### **Celkové hodnocení**

Jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity velmi kvalitní a moderní metody a měření byla provedena na v našich

podmínkách nebývale rozsáhlých souborech. Úvod i další části práce dokazují velmi dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Celkově autorka prokázala výborne schopnosti organizace vědeckých studií, vyhodnocení dat i jejich publikace a její práci možno hodnotit jako vynikající příklad kvalitního klinického výzkumu. Z hlediska publikační aktivity i ostatních náležitostí práce jednoznačně splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím podkladě po úspěšné obhajobě udělení titulu PhD

V Praze. 11.11.2016

MUDr. M. Mráz. Ph.D.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and curves, positioned above the printed name.