

Posudek habilitační práce

Název práce: Etiopatogeneze a zdravotní rizika obezity: Některé aspekty úlohy adenovirové infekce a metabolického zdraví u adolescentů

Uchazečka: MUDr. Irena Aldhoon-Hainerová, PhD

Práce MUDr. Aldhoon-Hainerové je zaměřena v první části na problematiku infekce lidským adenovirem Adv36 v etiopatogenezi obezity a přidružených metabolických poruch u adolescentů a v druhé části pak na studium přítomnosti či absence kardiometabolických rizikových faktorů u obézních adolescentů. Obě témata jsou z klinického i výzkumného hlediska významná a vysoce aktuální.

Předložená práce má obvyklou strukturu, teoretická východiska jsou shrnuta na 47 stranách, následují jasně stanovené cíle práce. Metodická část společná pro předložené studie je popsána na 4 stranách, po kterých následuje stručné shrnutí jednotlivých prací (1-3 stránky) včetně uvedení plných textů publikovaných prací. Na závěr je uvedeno shrnutí v rozsahu 3 stran a seznam použité literatury (celkem 359 citací). V práci je poskytnuto celkem 7 původních studií zabývajících se uvedenou problematikou, z nichž 6 je publikováno v prestižních zahraničních časopisech, 1 pak v českém recenzovaném časopise.

Habilitační práce je psána spisovným jazykem a odpovídajícím stylem. V úvodní části autorka demonstruje vynikající orientaci a erudici ve zpracované problematice. V každé kapitole jsou uvedeny četné reference ze světové literatury. Citované studie v teoretické části jsou často interpretovány formou stručného shrnutí hlavních nálezů, které jsou často navzájem protichůdné, jak to odpovídá současnému stavu poznání. Větší čtivosti textu by však v některých pasážích prospěla větší míra syntézy či shrnutí publikovaných dat do obecnějších závěrů s jejich interpretací v širším kontextu. Některé citace jsou uvedeny nesprávně, jak je uvedeno detailněji níže. Citace literatury také nejsou zpracovány dle platné normy ČSN ISO 690. Teoretická část je doplněna pěti tabulkami (4 z toho převzaté) a dvěma převzatými obrázky a zabývá se jak problematikou infekce lidským adenovirem 36 v kontextu rozvoje obezity a metabolických komplikací (s uvedením zvířecích i humánních), tak problematikou metabolicky zdravé obezity včetně zpracování průřezových a prospektivních dat z epidemiologických studií. Vlastní práce autorky jsou opatřeny stručným shrnutím v českém jazyce, které obsahuje jak hlavní metodické přístupy, tak představení nejvýznamnějších nálezů daných studií. Ke každé původní práci jsou také fulltexty dané publikace. Závěr práce je shrnutím závěrů zahrnutých publikací se stručnější diskuzí, odpovídající zaměření jednotlivých publikací.

Autorka ve svých pracích prokázala, že

- Pozitivita protilátek proti adenoviru Adv36 je u českých adolescentů pozitivně asociována s přítomností obezity a nadváhy a negativně asociována s hladinou glykémie.
- Příjem energie a živin se neliší mezi obézními dívkami s pozitivitou a negativitou na protilátky proti Adv36, nicméně po redukční intervenci byla u dívek s pozitivními protilátkami pozorována vyšší redukce obvodu pasu.
- Prevalence diabetes mellitus 2. typu u českých dospívajících je velmi nízká, většímu riziku jsou vystaveni chlapci díky vyšším hodnotám glykémie. Mezi hlavní prediktory inzulínové rezistence dle studií autorky patří věk, BMI, poměr FT3/FT4, koncentrace GMT, SHBG a triglyceridů.
- Negativní metabolické důsledky obezity již v době dospívání jsou častější při časně manifestaci obezity.
- Metabolické zdraví dospívajících obézních jedinců je asociováno s antropometrickými a biochemickými parametry, avšak pouze slabě se studovanými faktory životního stylu.

Drobné nedostatky

Autorka při popisu experimentů provedených na zvířatech opakovaně v habilitační práci uvádí termín „krysa“, „krysy“ apod. Je 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. Správné je tedy uvádět český překlad anglického slova „rat“ jako „potkan“, nikoli „krysa“.

Významnější nedostatky

V textu jsou uvedeny (některé) citace nesprávně, nevztahují se k uváděné problematice. Po náhodné kontrole byly zjištěny nedostatky uvedené níže, avšak nebylo v silách oponenta posoudit všechny citace u všech vět.

- Strana 30, věta „Adv36 zvýšila u myší vychytávání glukózy...“ - je uvedena citace článku, který se však zabývá efektem infekce Adv36 v lidských explantech tukové tkáně a ve kmenových buňkách derivovaných z lidské tukové tkáně.
- Strana 30, věta “Studie na lidských svalových buňkách jak u pacientů s DM, tak u zdravých normosteniků...prokázala zvýšenou expresi glukózových transportérů...” uvádí citaci k publikaci zabývající se převážně experimentální infekcí Adv36 u myší, ve které nebyla navíc genová exprese glukózových transportérů vůbec studována. Lidská část uvedené studie se zabývá asociací infekce Adv36 s vybranými parametry inzulinové citlivosti a glykemické homeostázy.
- Strana 30, věta „E4orf1 je mediátorem antidiabetogenního účinku Adv36“ jsou uvedeny citace práce (číslo 98,99), kde není E4orf1 protein ani genová exprese vůbec studována.
- Strana 31, věta „Inaktivní Adv36 vakcína byla vyzkoušena na myších modelech.“ uvádí citaci práce (číslo 125), ve které byl srovnáván vliv podání aktivního a inaktivního viru (negativní kontrola) u potkanů, nikoli tedy ve smyslu vakcinace a nikoli u myší.
- Strana 31, věta „V jiné studii vakcinované myši vykazovaly pokles prozánětlivých cytokinů a menší infiltraci...“ autorka uvádí citaci přehledného článku, ve kterém je zmíněn mimo jiné také vliv vakcinace Adv36 v podobě nepublikovaných dat „unpublished data“.

Souhrnně lze konstatovat, že přes výše uvedené nedostatky v teoretické části práce, je habilitační práce zpracována velmi kvalitně s množstvím vlastních originálních dat a poznatků. Autorka prokázala excelenci v dané oblasti a významně přispěla k současnému poznání v oblasti infekce adenovirem Adv36 a dalších aspektech obezity v dětském věku a dospívání.

Předloženou habilitační práci doporučuji k obhajobě.

Otázky k obhajobě:

1) Metabolicky zdravá či nezdravá obezita se na základě uvedených studií zdá v řadě případů jako přechodný stav, kdy na základě užití definice, případně následkem stárnutí či intervence (pohybová, dietní, bariatrická) dojde ke změně metabolicky nezdravé obezity ve zdravou a naopak. Jak uchazečka hodnotí výsledky studií prokazující/neprokazující protektivní vliv metabolicky zdravé obezity na mortalitu a morbiditu? Jaký je dle uchazečky klinický a praktický význam metabolicky zdravé obezity?

2) Vede dle názoru a dat z prací uchazečky infekce Adv36 k metabolicky zdravé obezitě?

3) V publikaci č. 5 byly studovány metabolické rozdíly mezi skupinami definovanými na základě hodnoty HOMA-IR indexu 3.16. Jakým způsobem byla tato číselná hodnota stanovena? Jedná se o

hodnotu inzulínové citlivosti, která odlišuje metabolicky nezdravé od metabolicky zdravých jedinců ?
Lze ji použít i pro jiné populace či studie ?

V Praze dne 30.12.2017

Jan Polák