

Oponentský posudek doktorské dizertační práce RNDr Hany Zamrazilové „Změny tělesného složení obézních dětí během redukčního procesu. Studium vybraných kandidátských genů pro obezitu a jejich asociací s antropometrickými a biochemickými parametry.“

Předmětem předkládané disertační práce vedené doc RNDr Pavlem Bláhou, CSc a vypracované na katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze a na Oddělení molekulární endokrinologie Endokrinologického ústavu v Praze byl a) výzkum změn antropometrických, metabolických a hormonálních ukazatelů navozených redukčním režimem u obesních dětí a b) výzkum eventuelního vlivu genotypu na zmíněné změny. Práce je založena na sledování úctyhodného souboru 525 dětí, 345 dívek a 180 chlapců, které podstoupily 5-6 měsíční redukční režim v léčebně Dr I. Filipa v Poděbradech. Redukční režim sestával z nízkenergetické redukční diety a programu pohybové aktivity. Významnou předností této práce, je fakt, že redukční režim probíhal u všech zařazených subjektů ve standartizovaných, a tedy srovnatelných, podmínkách.

Předložená doktorská práce si kladla za cíl a) sledovat změny v tělesném složení navozené redukčním režimem v závislosti na věku a pohlaví b) u podsouboru dětí porovnat antropometrické hodnocení adiposity s duální emisní rentgenovou absorptiometrií (DEXA), která je zlatým standardem měření složení těla c) sledovat odpověď vybraného biochemického a hormonálního ukazatele na redukční režim a zhodnotit hladiny těchto ukazatelů u sledovaného souboru dětí v porovnání s normostenickými dětmi d) zjistit zdali vybraný genotyp má vliv na odpověď na redukční režim.

Disertační práce je sestavena z teoretického úvodu: v němž, vedle obecných poznatků o patogenezi obezity, je podrobněji zmíněna role některých hormonálních ukazatelů v patogenezi choroby. Podrobněji se autorka věnovala genetickým faktorům patogeneze obezity, specificky úloze vybraných polymorfismů genu pro leptinový receptor a genu PPAR α . Ve výsledkové části je popsán adekvátně sledovaný soubor, jsou přesně popsány všechny metody použité k analýzám biochemických a hormonálních ukazatelů a v další části popsány molekulárně genetické metody užití k analýze zmíněných polymorfismů.

Disertační práce přináší tato základní zjištění: a) redukce váhy byla vyšší u dívek ve srovnání s chlapci a u obou pohlaví byla vyšší v nejmladších věkových skupinách b) množství změřeného tuku získané DEXA byly vyšší ve srovnání s metodami antropometrickými (Matiégka) či měřením kožních řas (Pařízková), nicméně výsledky metod byly vzájemně v pozitivní korelaci c) před zahájením redukčního programu byly ve sledovaném souboru obesních dětí vyšší (ve srovnání s kontrolním souborem neobesních dětí) hladiny cholesterolu a LDL cholesterolu, dále leptinu, nižší byly hladiny triglyceridů a HDL cholesterolu. Při redukčním režimu došlo ke snížení hladin cholesterolu a leptinu v celém souboru i v podsouborech. d) Byly nalezeny rozdíly v hladinách IGF-1 a IGFBP-3 mezi referenční skupinou a obezními : rozdíly byly nicméně závislé na věku i pohlaví. e) u sledovaných polymorfismů, tj. 3 polymorfismů genu pro leptinový receptor (LEPR) a jedním pro PPAR α , byl nalezen vztah mezi genotypem a redukcí váhy pouze pro polymorfismus PRO1019PRO genu pro LEPR. Celkově práci hodnotím jako cenný příspěvek, který přináší analýzu značného množství cenných dat u obesních dětí, podává prioritní údaje o průběhu redukce u takového souboru a řeší velmi zajímavou otázku vlivu

genetické predisposice na odpověď na redukční nízkenergetický režim. RNDr Zamrazilová je autorkou nebo spoluautorkou řady prací, publikovaných většinou ve Phys. Res., v nichž se zabývá vlivem obezity a redukce váhy na řadu hormonálních ukazatelů, roli genotypu v odpovědi na redukci váhy a významu antropometrických metod v hodnocení obezity. V těchto pracích byly zahrnuty i některé z výsledků prezentované v této disertační práci.

K práci mám následující dotazy či podněty k diskuzi :

- a) Jsou k dispozici údaje o adherenci k nízkenergetické dietě? Jak byla kontrolována? Je možné že variace v úbytku váhy v závislosti na věku a pohlaví jsou dány rozdílnou adherencí ?
- b) Jsou k dispozici údaje o velikosti drop outu během programu? Lišil se v závislosti na věku a pohlaví? Mohl mít vliv na variabilitu redukce váhy v závislosti na věku a pohlaví.
- c) Korelace DEXA s metodou dle Pařízkové je nižší u dívek než chlapců. Jestliže považujeme DEXA za zlatý standard měření množství tuku, pak by to znamenalo že metoda Pařízkové je méně validní u obezních dívek. Je důvodem výrazné gynoidní rozložení tuku? (a méně měřených řas v této oblasti?)
- d) Byl pokles leptinu během diety úměrný poklesu váhy? Zůstával pokles významný i při adjustaci na pokles váhy event. pokles tukové hmoty? (tj. existuje efekt diety nezávislý na redukcí váhy?)
- e) Odkud jsou odvozeny výsledky ukazatelů u referenční skupiny (včetně IGF-1, IGFBP-3)? Jsou to vlastní výsledky nebo převzaté z jiných prací? Jsou tyto výsledky srovnatelné s jinými studiiemi v literatuře nebo jsou specifické pro naši populaci?
- f) Z práce se zdá že polymorfismus PRO1019PRO genu pro LEPR ovlivňoval pouze velikost poklesu plasmatického leptinu během diety. :Není explicitně uvedeno, že nebyl vztah polymorfismů k žádnému dalšímu ukazateli antropometrickému či laboratornímu. Bylo tomu tak?
- g) V nedávné studii (de Luis DA et al., Ann. Nutr. Metab. 2008, 52:209-14) bylo ukázáno, že polymorfismus Lys656Asn genu pro LEPR je prediktorem poklesu leptinu při nízkokalorické dietě, ale tento pokles je u nositelů Lys656/Lys656 alelické kombinace vyšší při dietě s nízkým obsahem tuků ve srovnání s dietou s vyšším obsahem tuků. Tato závislost na složení diety , nebyla pozorována u jiných kombinací daného polymorfismu. Můžete spekulovat o podobné interakci mezi „vaším“ polymorfismem PRO1019PRO a složením vaší nízkenergetické diety z hlediska makronutrientů? Pokud by existovala , mohla by mít tato skutečnost vliv na výsledky vaší studie?
- h) Na str. 76 diskuze je hypotéza zdůvodňující nalezené nižší hladiny triglyceridů u obezních opírající se o malé „hladové“ adipocyty.. Existují literární údaje svědčící pro tuto hypotézu u obezních dětí? Ve stejném odstavci: jsou zdrojem ektopického

tuku mastné kyseliny uvolňované z adipocytů tukové tkáně nebo spíše cirkulující triglyceridy pocházející z absorbované stravy? .

Celkově hodnotím předkládanou disertační práci kladně, autorce blahopřeji ke zpracování unikátního velkého souboru dat a zajímavým výsledkům a předkládanou práci doporučuji k obhajobě.

V Praze 14.9. 2009

.....
Doc. MUDr. Vladimír Štich, PhD.