



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

I. interná klinika
Kollárova 2, 036 59 Martin



Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr. Miriam Kozárovej, PhD.
„Prediktívne genetické faktory a biomarkery v progresii aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu“

Formálna stránka

Habilitačná práca je napísaná na 157 stranách textu, vrátane priložených separátok 15 publikovaných prác in extenso. Členenie práce zodpovedá požadovaným kritériám a zahŕňa úvod, ciele habilitačnej práce a 4 hlavné kapitoly s teoretickým úvodom a vedeckou časťou vo forme publikovaných prác prehľadového charakteru a prác s vlastnými výsledkami. Následne sú uvedené časti so sumarizáciou výsledkov vlastných štúdií, víziami a perspektívami výskumu v tejto oblasti a záverom. Priamo v práci sú správne uvedené 4 tabuľky a 5 obrázkov, ďalšie tabuľky, obrázky a grafy sú súčasťou publikovaných prác autorky. Skratky sú vysvetlené v zozname na začiatku habilitačnej práce. Zoznam literatúry obsahuje celkovo 174 citácií nosnej domácej a zahraničnej literatúry, ktoré sú uvedené správne a jednotne. Navyše je za každou publikovanou prácou uvedená ďalšia použitá literatúra. Práca po formálnej stránke spĺňa kritériá habilitačnej práce a nemám k nej závažné pripomienky, naopak vyzdvihujem jej prehľadnú štruktúrovanosť.

Obsahová stránka

Autorka sa vo svojej habilitačnej práci venuje veľmi aktuálnej problematike akcelerovanej aterosklerózy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorá sa významne podieľa na ich morbidite a mortalite. V súčasnosti má toto ochorenie celosvetový pandemický charakter a len na Slovensku postihuje okolo 7 % dospelých populácie, pričom 30 – 50 % pacientov už diabetes má, ale o ňom nevie. Diabetes mellitus 2. typu spolu s ďalšími komponentmi metabolického syndrómu je významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení. Preto je veľmi dôležitá včasná detekcia vlastného ochorenia s predikciou rizika jeho vzniku už v prediabetických štádiách, ako aj predikcia rizika a včasná



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

I. interná klinika

Kollárova 2, 036 59 Martin



diagnostika už predklinických foriem aterosklerózy. Práve tejto problematike je venovaná habilitačná práca.

Autorka si v úvode stanovila cieľ práce prispieť k objasneniu mechanizmov akcelerovanej aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu, ktorý si rozdelila na 4 okruhy – predikcia rizika rozvoja diabetes mellitus 2. typu, predikcia iniciácie procesu aterosklerózy, predikcia subklinickej aterosklerózy a detekcia endotelovej dysfunkcie a predikcia progresie aterosklerózy pomocou genetických a molekulových biomarkerov.

V prvej časti venovanej predikcii rizika rozvoja diabetes mellitus 2. typu autorka prezentovala výsledky dvoch genetických asociačných štúdií z vlastného pracoviska, v ktorých skúmala vzťah 7 rizikových génov k rozvoju ochorenia, pričom potvrdila, že polymorfizmus génu TCFL2 sa spája s rizikom rozvoja diabetes mellitus 2. typu aj v slovenskej populácii. Problematiku rizika rozvoja tohto ochorenia spracovala aj v dvoch prehľadových prácach, venovaných vplyvu cirkadiálneho rytmu a protektívneho významu inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón spojenej so zlepšením dysfunkcie B-buniek pankreasu.

V druhej časti, venovanej predikcii iniciácie procesu aterosklerózy, spracovala moderný imunometabolický pohľad na etiopatogézu aterosklerózy, vrátane priaznivého vplyvu niektorých antidiabetických liekov na protizápalovú polarizáciu makrofágov. V prehľadových prácach spracovala úlohu lipidov a lipoproteínov v patofyziológii aterosklerózy a význam lipoproteínu(a) ako rizikového faktora ischemických cievnych mozgových príhod. Prezentovala výsledky multicentrickej medzinárodnej štúdie o molekulovom genetickom podklade hypercholesterolémie v slovenskej populácii, na ktorej sa aktívne podieľala. V tejto štúdiu zahŕňajúcej 235 probandov a ich 124 príbuzných s podozrením na familiárnu hypercholesterolémiu sa genetický podklad potvrdil u 44 % vyšetrených, z ktorých 86 % malo mutáciu génu pre LDL receptor a 14 % génu pre apolipoprotein B. Významným výsledkom bolo, že v rámci štúdie bolo identifikovaných 9 nových mutácií pre LDL receptor v našej populácii.



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

I. interná klinika

Kollárova 2, 036 59 Martin



V ďalšej časti venovanej predikcii subklinickej aterosklerózy a detekcii endotelovej dysfunkcie je v habilitačnej práci prezentovaná jedna prehľadová práca, zaoberajúca sa súčasnými možnosťami diagnostiky subklinickej aterosklerózy pomocou dynamických a morfológických metód a výsledky 6 publikovaných štúdií, na ktorých sa autorka podieľala. Zjednotlivých zistení by som uviedol potvrdenie prítomnosti endotelovej dysfunkcie diagnostikovanou metódami detekcie subklinickej aterosklerózy až u tretiny asymptomatických pacientov s diabetes mellitus 2. typu. V dvoch štúdiách bol potvrdený vyšší výskyt subklinickej aterosklerózy u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe v závislosti od závažnosti tejto poruchy a hladiny lipopolysacharid-viažuceho proteínu ako markera metabolickej endotoxémie. Z genetických biomarkerov mali vzťah k subklinickej ateroskleróze, hodnotenej pomerom hrúbky intima/média, polymorfizmy génov DAB2IP, PAX2 a rs6584389 v blízkosti PAX-2, nezávisle od iných rizikových faktorov aterosklerózy.

V záverečnej časti, zaoberajúcej sa predikciou progresie aterosklerózy pomocou genetických a molekulových biomarkerov autorka v teoretickom úvode a prehľadovej práci rozobrala možnosti využívania potenciálnych molekulových biomarkerov, ako napr. zápalové cytokíny, proteíny akútnej fázy, markery endotelovej dysfunkcie, porúch hemostázy, oxidačného stresu a modulácie angiogenézy, ako aj cirkulujúce mikroRNA. Autorka v habilitačnej práci poukazuje na skutočnosť, že ateroskleróza na cievach dolných končatín sa v porovnaní s koronárnou aterosklerózou spája s menším vplyvom genetickej predispozície a vyšším vplyvom enviromentálnych faktorov, ako sú fajčenie a diabetes mellitus. V prípade proximálnej aterosklerózy je to hlavne ženské pohlavie, fajčenie, artérová hypertenzia a dyslipidémia, kým v prípade distálnej aterosklerózy mužské pohlavie, vyšší vek a diabetes mellitus. V práci uvedenej a zatiaľ nepublikovanej genetickej asociačnej štúdiu sa nepotvrdil vzťah žiadneho z 10 kandidátskych génov k prítomnosti a závažnosti periférneho artériového obliterujúceho ochorenia dolných končatín, ku ktorej však podľa ďalšej publikovanej práce, mali vzťah vyššie hladiny osteoprotegerínu, a to nezávisle od tradičných rizikových faktorov aterosklerózy.



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

I. interná klinika

Kollárova 2, 036 59 Martin



Habilitačná práca demonštruje vedecké a odborné skúsenosti autorky v sledovanej oblasti preventívnej diabetológie a kardiológie. Autorka vo svojom výskume v problematike habilitačnej práce dospela k viacerým originálnym zisteniam, významných pre vedecké poznanie a pre klinickú prax. V habilitačnej práci autorka prezentuje 15 prác in extenso, ktorých posudzovanie uľahčuje skutočnosť, že viaceré z nich boli publikované v renomovaných zahraničných impaktovaných časopisoch. K predloženej práci nemám závažnejšie pripomienky, iba otázky doplnujúceho charakteru:

1. V súčasnej diabetológii prevláda názor, že u diabetikov 2. typu agonisty GLP-1 receptorov majú preventívny význam pre progresiu aterosklerózy, kým inhibítory SGLT-2 majú preventívny význam hlavne pre progresiu srdcového zlyhávania. Preto by ma zaujímal pohľad autorky na preventívne pôsobenie gliflozínov aj na progresiu aterosklerózy.
2. Aký je názor autorky na vyšetovanie endotelovej dysfunkcie pomocou molekulových markerov, ako sú napr. von Willebrandov faktor, trombomodulín a cirkulujúce adhezívne molekuly v porovnaní s dynamickými metódami, ktoré sa v praxi viac využívajú?

Záver

Predložená práca MUDr. Miriam Kozárovej, PhD. „Prediktívne genetické faktory a biomarkery v progresii aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu“ spĺňa kritériá habilitačnej práce a požiadavky na vymenovanie za docenta v odbore habilitačného konania vnútorné choroby.

V Martine 04. 05. 2021

Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

I. interná klinika, JLF UK Martin

Telefón: 043/4203485, VOIP:41706

IČO: 00397865

Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

E-mail: ivona.jancarikova@uniba.sk

IČ DPH: SK2020845332

