

Oponentský posudok

na habilitačnú prácu: „*Prediktívne genetické faktory a biomarkery v progresii aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu*,“ ktorú predložila MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

Na základe preštudovania predloženej habilitačnej práce vydávam toto kvalifikované stanovisko:

1. Habilitačná práca sumarizuje výsledky vlastného vedeckého zamerania na klinicky veľmi aktuálnu problematiku diabetu mellitus a aterosklerózy s dôrazom na predikciu klinických komplikácií. Veľmi kladne hodnotí skutočnosť, že autorka vo svojej habilitačnej práci preukázala v tejto problematike nielen široký odborný záujem - počnúc endotelovou dysfunkciou, možnosťami detekcie subklinických zmien, skúmania nových, perspektívnych biomarkerov, ale i samotnú hlbokú znalosť problematiky, obzvlášť z aspektu genetických faktorov podmieňujúcich a modulujúcich patogenézu aterosklerózy.

2. Výsledky získané analýzou vybraných génových variantov k prejavom subklinickej aterosklerózy na periférnych tepnách u diabetikov 2. typu považujem za veľmi cenné, keďže svojim spôsobom sa odkrýva „terra incognita.“ Ku klasickým (tradičným) rizikovým faktorom aterosklerózy a jej klinických komplikácií, možno tak priradiť i tieto novšie, ktoré sú od nich nezávislé.

V tejto súvislosti sa otvára do budúcnosti i možnosť využitia genomiky v personalizovanom prístupe ku prevencii, ale i liečbe spektra komplikácií aterosklerózy.

3. Publikácia venovaná štúdiu osteoprotegerinu vychádza z kvalitnej literárnej rešerše o jeho pôsobení v rámci kostného metabolizmu, ale i ako dôležitého faktora involvovaného do vaskulárnej patofiziologie, vrátane aterogenézy a artériových kalcifikácií. Výsledky tejto práce potvrdili jeho použiteľnosť ako biomarkera závažnosti periférneho artériového obliterujúceho ochorenia dolných končatín (PAOO DK) manifestného u osôb s diabetom mellitus 2. typu.

4. V rámci riešenia problematiky PAOO DK autorka správne uvádza, že tejto problematike treba venovať väčšiu, ba sústavnejšiu pozornosť. Je to dôležité práve u pacientov s PAOO DK u osôb s diabetom mellitus, keďže v širšom ponímaní, je súčasťou syndrómu diabetickej nohy.

Venovať sa problematike syndrómu diabetickej nohy (SDN) považujem za dôležité z viacerých dôvodov. SDN je definovaný ako infekcia, ulcerácia alebo deštrukcia hlbokých tkanív, spojená s neurologickými abnormalitami a s rôzny stupňom ischémie nôh. Tento syndróm je významným medicínskym, spoločenským i sociálno-ekonomickým problémom, pretože bezprostredne alebo časom hrozí strata končatiny. Približne 40-60 % všetkých netraumatických amputácií dolných končatín sa uskutočňuje u pacientov s diabetom, pričom viac než 85 % vysokých amputácií sa realizuje pre gangrénu. Riziko vzniku ulcerácií na nohách diabetika je počas jeho života v rozmedzí 15-25 %, pričom ročná incidencia je na úrovni 2 %. Riziko podstúpenia amputácie na dolnej končatine u diabetika je 23-krát vyššie, než u osoby bez prítomnosti diabetu mellitus. Periférne artériové obliterujúce ochorenie dolných končatín je dôležitou manifestáciou systémovej aterosklerózy a iných artériových chorôb cievneho systému. Je to nezávislý rizikový faktor následnej ulcerácie a straty končatiny u diabetika. Preto je dôležité PAOO DK, resp. syndróm diabetickej nohy včas identifikovať.

Medzinárodný register amputačných výkonov na dolných končatinách (VASCUNET) poukazuje na veľké rozdiely medzi jednotlivými krajinami. V tomto registri sú okrem počtu vysokých a nízkych amputácií na 100 000 obyvateľov, uvedené i demografické údaje- počet obyvateľov príslušnej krajiny, podiel populácie vo veku 65 rokov a viac, podiel osôb s diabetom na počte amputácií, ako i očakávaná dĺžka dožitia, hrubý domáci produkt krajiny na obyvateľa ako i odhadované výdavky z HDP na zdravotnú starostlivosť v percentoch. Register porovnáva tieto údaje medzi 12-timi krajinami, vrátane Slovenskej republiky, pričom odhaluje krutú realitu - sme krajinou s najvyšším počtom nízkych amputácií na 100 000 obyvateľov, pred Nemeckom, Maďarskom a Austráliou a v počte vysokých amputácií sme hned' za Maďarskom, pred Rakúskom, Fínskom a Nemeckom. Situácia je o to horšia, že kým v ostatných porovnávaných krajinách, počet amputácií v rokoch 2010-2014 klesal, v Slovenskej republike, ako jedinej krajine tohto regisitra, počet amputácií stúpal ! V Slovenskej republike bol i najvyšší podiel diabetikov na amputáciách (74,3 %). Tieto údaje jasne deklarujú potrebu zásadnej pozitívnej zmeny v celospoločenskom (nielen zdravotníckom) prístupe k tejto problematike.

Práve z osobného, hlbšieho poznania tejto problematiky, považujem publikácie venované problematike PAOO DK za veľmi prínosné z aspektu komplexnejšieho vedeckého pohľadu.

5. V zoznam literatúry je 174 citačných záznamov. Konštatujem, že sú náležité ku sledovanej problematike, s primerane vysokým podielom recentnosti.

6. Protokol o kontrole originality uvádza percento zhody 4,78 %, splňa kritéria.
7. Formálna stránka tohto typu habilitačnej práce má z aspektu grafickej a estetickej úpravy standardný štýl s vysokou kvalitou jazykovej úpravy.

8. Otázky na autorku:

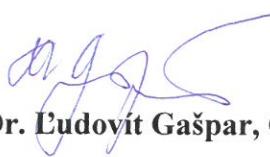
1. Osteoprotegerin sa považuje za veľmi dôležitý marker vysokého celkového i kardiovaskulárneho rizika mortality predovšetkým u dialyzovaných pacientov. Aký je aktuálny pohľad na osteoprotegerin vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu riziku u osôb s nálezom mediokalcínózy?
2. V prevencii vzniku syndrómu diabetickej nohy je základným princípom dobrá metabolická kompenzácia diabetu, optimalizácia hodnôt krvného tlaku, normalizácia spektra lipidov a prevencia tromboembolických príhod. Nemožno opomenúť skutočnosť, že kardiovaskulárne komplikácie u pacienta s diabetom postihujú spravidla všetky cievne riečiská, pričom z aspektu prognózy je obzvlášť významná koronárna a karotická aterotrombóza.
Aký je aktuálny pohľad na využitie cirkulujúcej microRNA (miRNA) ako biomarkera pri PAOO DK?
3. Jednou z možností lepšej charakterizácie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika je Lipoprint LDL a Lipoprint HDL analýza, ktorou stanovujeme jednotlivé subfrakcie. Aké je aktuálne odborné stanovisko ku ovplyvňovaniu HDL cholesterolu z aspektu znižovania tohto reziduálneho kardiovaskulárneho rizika?

Záver:

Konštatujem, že habilitačná práca s názvom: „*Prediktívne genetické faktory a biomarkery v progresii aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu*,“ ktorú predložila MUDr. Miriam Kozárová, PhD., spĺňa všetky odborné i formálne atribúty naň kladené.

Odporučam preto habilitačnú prácu prijať na obhajobu a po úspešnej obhajobe udeliť MUDr. Miriam Kozárovej, PhD. vedecko-pedagogickú hodnosť docentky (doc.).

Bratislava, 8. V. 2021


prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.^{1,2}

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²FZV UCM Trnava