

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

II. interná klinika UPJŠ LF a UNLP v Košiciach, Trieda SNP 1

OPONENTSKÝ POSUDOK

habilitačnej práce MUDr. Miriam Kozárovej, PhD., v odbore habilitačného a inauguračného konania vnútorné choroby

MUDr. Miriam Kozárová, PhD. predložila habilitačnú prácu v odbore habilitačného a inauguračného konania vnútorné choroby s názvom: Prediktívne genetické faktory a biomarkery v progresii aterosklerózy pri diabetes mellitus 2 typu. Ide o vysoko aktuálnu tému, diabetes mellitus 2. typu je častou príčinou morbidity a mortality na celom svete aj v Slovenskej republike.

Práca je napísaná na 157 stranách, obsahuje 174 citácií, 6 obrázkov a 4 tabuľky. Habilitačná práca obsahuje 15 vedeckých prác, ktoré boli publikované v domácich a zahraničných časopisoch. V piatich je MUDr. M. Kozárová, PhD. prvou autorkou. Oceňujem aj zoznam skratiek, čo zväčšuje prehľadnosť habilitačnej práce.

V úvode autorka konštatuje, že ateroskleróza je v civilizovaných krajinách najčastejšou príčinou morbidity. Autorka konštatuje, že v roku 2020 bude na svete žiť približne 439 miliónov ľudí s diabetom, pričom 2/3 z nich budú žiť v krajinách so strednou a nízkou životnou úrovňou. Diabetes je na 7. mieste globálnych príčin predčasného úmrtia.

Cieľom habilitačnej práce je prispieť k objasneniu mechanizmov akcelerovanej aterosklerózy pri diabetes mellitus 2. typu. V klinicko-fyziologických štúdiách boli študované nové potenciálne patofyziologické mechanizmy, zohrávajúce úlohu v rámci

1. rozvoja diabetes mellitus 2. typu
2. iniciácie procesu aterosklerózy
3. rozvoja subklinickej aterosklerózy a detekcie endotelovej dysfunkcie
4. genetických faktorov a biomarkerov v progresii aterosklerózy.

Diabetes mellitus 2. typu má polygénový charakter dedičnosti, pričom približne 400 genetických variantov je asociovaných so vznikom diabetes mellitus 2. typu. Identifikované boli niektoré kandidátske gény a výsledkom polymorfizmov týchto génov bolo zvýšenie rizika DM2 v rozmedzí 10-40% per allelam. Prediktívna genetika používa genetické testovanie k odhadu rizika u asymptomatických osôb. V genetickej asociačnej štúdii autorka analyzovala vzťah génových variantov k veku nástupu diabetes mellitus 2. typu. Výsledkom štúdie bola negatívna asociácia kandidátskych génov k veku nástupu DM2 pri polymorfizmoch génov

PPARG, PGC1, IRS1, KCNJ11. Len nositelia genotypu TT rs7903146 TCF7L2 mali 3-násobne vyšší pomer šanci (OR, odds ratio) pre nástup cukrovky 2. typu pred dosiahnutím veku 40 rokov [OR 3,02 (1,34; 6,81), $p = 0,008$], v porovnaní s nositeľmi genotypu CC/CT. Tento výsledok by mohol mať praktickú implikáciu, t. j. genotypizácia pacientov s nižším vekom v čase nástupu diabetu 2. typu po identifikácii rizikového genotypu TCF7L2 by mohla viesť k nasadeniu inzulínových sekretagóg, čo by umožnilo optimalizáciu a individualizáciu liečebnej stratégie pre každého pacienta. V ďalšej štúdií autorka nezistila významnú asociáciu rizikových alel variantov génov KCNQ1 a CDKAL1 so skorším vekom diagnózy diabetu 2. typu. V iných štúdiách MUDr. M. Kozárová, PhD. nevysvetlila vplyv epigenetických modulátorov - cirkadiánnych rytmov ako aj modifikujúcej sprievodnej medikácie ovplyvňujúcej renínangiotenzín aldosterónový systém (RAAS) na riziko rozvoja diabetu 2. typu.

V kapitole o modernom náhľade na patofyziológiu aterosklerózy autorka konštatuje, že lipidová a zápalová teória aterosklerózy sa dopĺňajú. Autorka potvrdila, že lipoproteín (a) je nezávislým prediktorom aterosklerózy. V priloženej práci bolo na vzorke 235 probandov a ich 124 príbuzných s klinickým podozrením na FH popísaných celkovo 54 rôznych mutácií LDL receptora.

Proces aterosklerózy je charakterizovaný dlhou iniciálnou asymptomatickou (subklinickou) fázou. Včasná detekcia aterosklerózy v tomto štádiu by mala viesť k následnému aktívnemu manažmentu s cieľom odvrátiť komplikácie a predĺžiť prežívanie pacientov. Z najdôležitejších pozorovaní MUDr. Míriam Kozárovej, PhD. vyberám:

- nízky, ako aj vysoký členkovo-brachiálny index sú spojené s vyšším rizikom kardiovaskulárnych ochorení a kardiovaskulárnych príhod
- obštrukčné spánkové apnoe prispieva k rozvoju subklinickej aterosklerózy a predstavuje nezávislý rizikový faktor KV ochorení
- takmer tretina pacientov s diabetom 2. typu má endotelovú dysfunkciu a mala by byť objektom intenzívnej kontroly rizikových faktorov aterosklerózy
- nositelia rizikovej alely C variantu rs6584389 A> C v 74 blízkosti génu PAX2 mali významne širšie IMT na ľavej strane (AA: $0,67 \pm 0,12$, AC $0,77 \pm 0,21$, CC $0,78 \pm 0,22$ mm; $p = 0,04$), pričom vo viacnásobnej lineárnej regresnej analýze, bol genotyp rs6586389 významne asociovaný so všetkými nameranými parametrami IMT
- hladiny lipopolysacharidu v sére predikovali IMT nezávisle na ostatných tradičných rizikových faktoroch aterosklerózy vrátane obezity.

V poslednej kapitole autorka diskutuje genetické faktory a biomarkery v patogeneze aterosklerózy, pričom autorka publikovala zistenie 10 nezávislých polymorfizmov

asociovaných s rs10757278 CDKN2A/ CDKN2B A/G, , rs1051730 CHRNA A/G, rs7025486 DAB12 A/G, rs1902341 OSBPL C/T, rs6584389 PAX2 A/C, rs653178 SH2B3-ATXN C/T, rs3134069 TNFRSF11B A/C, rs72294371 gén pre haptoglobín 1/2, rs1808593 eNOS3 G/T, rs1122608 LDLR G/T. V inej práci autorka potvrdila asociáciu medzi zvýšenými hladinami osteoprotegerínu v sére s prítomnosťou aj závažnosťou PAOO DK u pacientov s DM2 nezávislú od tradičných rizikových faktorov aterosklerózy.

V závere habilitačnej práce autorka sumarizuje výsledky a uvádza vízie a perspektívy ďalšieho výskumu.

Habilitačná práca MUDr. Miriam Kozárovej, PhD. je napísaná prehľadne a didakticky. Publikované práce prešli recenzným konaním, pričom výskum habilitantky má kvalitné nadnárodné parametre. V práci je iba minimum gramatických chýb, ktoré neznižujú jej kvalitu. Na MUDr. Kozárovú, PhD. mám jednu otázku:

Od ktorého inovatívneho lieku očakávate najväčší prínos v redukcii kardiovaskulárneho rizika?

Doporučujem prijať habilitačnú prácu MUDr. Miriam Kozárovej, PhD. v predloženej forme a po jej úspešnej obhajobe udeliť titul docent v odbore habilitačného a inauguračného konania vnútorné choroby.

Košice, 12. 06. 2021

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.