

OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

Názov práce: **Diabetes mellitus po transplantácii obličky**
Autorka: **MUDr. Ivana Dedinská, PhD.**
Pracovisko: Transplantačno-nefrologické oddelenie UNM a JLF UK v Martine
Študijný odbor: 7.1.4 vnútorné choroby

Formálna stránka práce

Predložená habilitačná práca má dve časti: všeobecnú s vlastným textom práce a prílohy – vedecké publikácie autorky s danou problematikou (in extenso).

Všeobecná časť má 95 strán, z toho vlastný text je na 70 stranách, zvyšnú časť práce zaberá súhrn, obsah, zoznamy skratiek, tabuliek a obrázkov a použitá literatúra. Text je členený do 10 hlavných kapitol, z ktorých 9 obsahuje ďalšie podkapitoly. Do textu je zaradených 11 tabuliek a 4 obrázky.

Text je zrozumiteľný, prehľadne usporiadaný, rozsah jednotlivých kapitol je primeraný. Prvé dve kapitoly predstavujú históriu a súčasnosť transplantácie obličiek, ďalšie sú venované komplikáciám po transplantácii s dôrazom na novovzniknutý diabetes mellitus (NODAT), možnostiam imunosupresívnej liečby a jej vedľajším metabolickým účinkom. V kapitole 9 sú formulované ciele práce, ktoré sú náplňou priložených publikácií autorky: v tejto časti je ku každej z nich uvedený stručný komentár. Záverečná kapitola otvára perspektívu ďalšieho výskumu v tejto oblasti na pracovisku autorky.

Gramatická a jazyková stránka textu je veľmi dobrá. Ojedinele sa vyskytujú preklepy, chyby v interpunkcii, nespisovné výrazy (napr. hladiny cyklosporínu), odchýlky od ustálenej terminológie (napr. chronické ochorenie obličiek *versus* chronická choroba obličiek – CKD) alebo chyby pri transkripcii anglických výrazov (napr. kortikoid free). Význam niektorých skratiek v zozname nie je vysvetlený v slovenčine. Tabuľky vo výsledkovej časti sú spracované štandardne, obrázky 3.2 a 3.3 s ultrasonografickým obrazom rejeckie by mohli obsahovať podrobnejší opis (legendu), resp. porovnanie so zdravou obličkou pre väčšiu názornosť.

Zoznam použitej literatúry obsahuje 168 číslovaných a abecedne usporiadaných citácií.

Väčšinou je zachovaná úprava podľa jednej citačnej normy, použité sú celé i skrátené názvy časopisov.

Obsahová charakteristika

Ťažiskom všeobecnej časti habilitačnej práce ako aj priložených publikácií je problematika nechirurgických komplikácií po transplantácii obličky. Táto téma je veľmi aktuálna a v súčasnej odbornej literatúre frekventovaná. Transplantácia obličky je najefektívnejší spôsob liečby chronického zlyhania obličiek a poskytuje pacientom vyššiu kvalitu života ako dialyzačné metódy. S rozvojom transplantačného programu sa výrazne zlepšilo prežívanie štepu a pacienta po transplantácii, ale súčasne narastá riziko komplikácií, ktoré ovplyvňujú dlhodobú prognózu. Preto je dôležité identifikovať rizikové faktory týchto komplikácií, ktoré sa dajú ovplyvniť ešte v predtransplantačnom období.

Všeobecná časť práce je spracovaná prehľadne a dostatočne s využitím nových poznatkov.

Priložené publikácie dokazujú, že autorka prispela k riešeniu problematiky vlastnou vedecko-výskumnou prácou. Z 11 publikácií je 9 pôvodných vedeckých prác a 2 kazuistiky.

S výnimkou jednej práce v recenznom konaní boli všetky publikované v rokoch 2015–2016, a

to väčšinou v recenzovaných zahraničných časopisoch s impaktovým faktorom. MUDr. Dedinská je prvou autorkou v 7 publikáciách.

Publikácia 1 identifikuje index telesnej hmotnosti (BMI) darcu ako rizikový faktor pre oneskorený nástup funkcie štepu, ktorý tak významne ovplyvňuje aj dlhodobé prežívanie štepu. Tento poznatok je dôležitý vzhľadom na rastúci výskyt obezity v populácii.

Publikácia 2 analyzuje expresiu HLA-G mRNA v biopsii dysfunkčných šteпов ako potenciálny marker akútnej rejekcie obličky. Práca nadväzuje na predchádzajúcu analýzu vzťahu medzi sérovou koncentráciou antigénu HLA-G a funkciou štepu (posledná strana publikácie v prílohe chýba).

Publikácia 3 je kazuistický opis perforácie tenkého čreva ako zriedkavej včasnej komplikácie po transplantácii obličky.

Hlavnú časť príloh tvoria práce venované problematike NODAT (publikácie 4-8). Táto závažná metabolická komplikácia postihuje (podľa údajov vo všeobecnej časti práce) 15–30 % pacientov po roku od transplantácie obličky. V retrospektívnej analýze pacientov bol obvod pásu (ale nie BMI) 12 mesiacov po transplantácii obličky nezávislým rizikovým faktorom NODAT (publikácia 4). V podrobnejšej analýze sa potom vyhodnotili aj rizikové faktory NODAT prítomné už v čase transplantácie: vek nad 50 rokov, prediabetes alebo pozitívna rodinná anamnéza diabetu 2. typu, BMI nad 30 kg/m² a proteinúria. Súbor pacientov bol pritom homogénny z hľadiska užívaných imunosupresív, t.j. sledované parametre neboli ovplyvnené rôznymi imunosupresívnymi protokolmi. Prežívanie štepu a mortalita po 5 rokoch sa medzi skupinou s NODAT a kontrolnou skupinou nelíšili (publikácia 5). V ďalšej práci na väčšom súbore pacientov bol nielen BMI v čase transplantácie, ale aj nárast hmotnosti v prvom roku po transplantácii rizikovým faktorom NODAT, a to nezávisle od dávky prednizónu, resp. priemerných koncentrácií použitých imunosupresív (publikácia 6).

Nepotvrdila sa súvislosť medzi infekciou cytomegalovírusom a NODAT, ktorú dokumentovali niektorí autori (publikácia 7). Posledná práca z tohto okruhu (publikácia 8) hodnotí vzťah medzi rôznymi zložkami metabolického syndrómu a NODAT s dôrazom na včasný skrining a elimináciu rizikových faktorov v predtransplantačnom období.

Publikácie 9-11 sa venujú rôznym aspektom imunosupresívnej liečby. Kazuistika dokladá efekt rituximabu v liečbe membránovej glomerulonefritídy kombinovanej s idiopatickou retroperitoneálnou fibrózou u pacienta s intoleranciou bežnej imunosupresie (publikácia 9). V multicentrickej prospektívnej štúdií sa dokumentoval priaznivý efekt konverzie z cyklosporínu na takrolimus u pacientov po transplantácii obličky so stabilnou funkciou štepu (publikácia 10). Optimalizácia imunosupresívnej liečby (druh a dávkovanie liečiv) vo včasnom období po transplantácii obličky významne ovplyvňuje dlhodobú funkciu štepu (publikácia 11).

V záverečnej kapitole habilitačnej práce autorka naznačuje, akým smerom sa budú vyvíjať jej ďalšie výskumné aktivity: venuje sa novým potenciálnym markerom NODAT ako sú adipokíny, zisteniu incidencie NODAT v multicentrickej analýze zo všetkých transplantačných centier v SR, ako aj individualizácii indukčnej imunosupresie podľa špecifických HLA protilátok u pacientov na čakacej listine. Niektoré z týchto prác sú už prijaté k publikácii v recenzovaných časopisoch a oponent nepochybuje, že podobne ako vyššie uvedené prinesú nové zaujímavé poznatky bezprostredne aplikovateľné v klinickej praxi.

Záver

Habilitačná práca MUDr. Ivany Dedinskej, PhD. svedčí nielen o hlbokej odbornej znalosti spracovanej problematiky, ale súčasne aj o schopnosti autorky vykonávať kvalitnú vedecko-výskumnú prácu v klinickej medicíne. Jej výsledky prezentuje na domácich i zahraničných

odborných podujatiach a publikuje v recenzovaných časopisoch. V roku 2016 jej bol na návrh výboru Slovenskej nefrologickej spoločnosti udelený grant Európskej nefrologickej spoločnosti ERA-EDTA za najlepší abstrakt autora do 40 rokov prezentovaný na národnom nefrologickom kongrese. **Preto odporúčam, aby bola predložená habilitačná práca postúpená na obhajobu pred habilitačnou komisiou a po splnení ostatných zákonných podmienok a predpisov JLF UK bol autorke udelený titul docentky vnútorného lekárstva.**

V Bratislave 25.2.2017

doc. MUDr. Adrián Okša, CSc.
Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej
farmakológie a Katedra nefrológie LF SZU
Limbová 14
833 01 Bratislava