

Oponentský posudek

Habilitační práce MUDr. Ivany Dedinské, Ph.D.

Název habilitační práce:

„Diabetes mellitus po transplantácii obličky“

Předložená habilitační práce reflektuje mnohaleté a systematické výzkumné úsilí paní doktorky Dedinské soustředěné na problematiku diabetu mellitu po transplantaci ledviny (NODAT). S poklesem incidence akutní rejekce na současných cca 10 % a s narůstající délkou přežívání pacientů a štěpů se dostávají do popředí zájmu transplantančních odborníků dlouhodobé komplikace transplantací, zejména komplikace kardiovaskulární, infekční, nádorové a metabolické, protože významným způsobem ovlivňují morbiditu a mortalitu transplantovaných jedinců. NODAT patří mezi nejčastější metabolické komplikace po transplantaci ledviny a postihuje 15-40% transplantovaných pacientů. NODAT zhoršuje přežití štěpů a je asociován se vzestupem morbidity a mortality, zejména v důsledku kardiovaskulárních a infekčních komplikací. Zvolené téma je proto velmi aktuální a má velký medicínský, společenský a ekonomický význam.

Struktura habilitační práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci. Práce čítá celkem 196 stran (97 stran vlastního textu a 72 stran příloh). Text je čtivě a přehledně zpracován a je členěn do 10 kapitol. Součástí habilitační práce je 11 tabulek a 4 obrázky. Úroveň zpracování je vysoká. Autorka uvádí k vlastnímu textu práce 168 citací. Integrovanou součástí habilitačního spisu je seznam publikační aktivity autorky a 11 „full text“ publikací týkajících se tématu habilitační práce. Deset z těchto prací již bylo zveřejněno a jedna práce byla odeslána k recenznímu řízení do časopisu *Transplant International*. MUDr. Dedinská byla první autorkou sedmi publikací a šest článků bylo uveřejněno v impaktovaných periodících.

V úvodních dvou kapitolách autorka uvádí stručný přehled historie transplantací, imunosupresivní léčby a seznamuje čtenáře se základními charakteristikami transplantační medicíny, včetně pravidel pro alokaci ledviny ve Slovenské republice. Ve třetí kapitole se autorka věnuje komplikacím po transplantaci ledviny, které dělí tradičním způsobem na komplikace chirurgické a nechirurgické. Ve čtvrté kapitole se autorka soustředila na

samotnou problematiku NODAT. Podrobně popisuje rizikové faktory, incidenci a diagnostiku NODAT. Další dvě kapitoly jsou věnovány klasifikaci a mechanismu účinku jednotlivých imunosupresivních preparátů s důrazem na metabolické účinky imunosupresiv, zejména ve vztahu k manifestaci NODAT. Dále se autorka věnuje skriningovým opatřením pro včasnou diagnostiku NODAT, jeho managementu a současným terapeutickým možnostem. Ve své habilitační práci se MUDr. Dedinská věnuje nejen problematice NODAT, ale pozornost věnuje také problematice opožděného nástupu funkce štěpu a diagnostickým možnostem akutní rejekce.

Těžištěm habilitační práce je soubor jedenácti publikací, které jsou, jak jsem již uvedl, základem spisu. Ve vztahu k NODAT autorka odpověděla na všechny otázky a cíle, které si vytkla. Nejdůležitější závěry, ke kterým autorka dospěla jsou následující: V souboru 167 pacientů po transplantaci ledviny zjistila, že nezávislým rizikovým faktorem pro vznik NODAT je věk v době transplantace a viscerální obezita s obvodem pasu > 94 cm u mužů a 80 cm u žen. V další práci MUDr. Dedinská zkoumala rizikové faktory manifestace NODAT v období jednoho roku a pěti let po první transplantaci ledviny. Jako nezávislé rizikové faktory vzniku NODAT identifikovala věk v době transplantace, přičemž ze zvyšujícím se věkem se riziko vzniku NODAT zvyšuje [věk 50-59 let ($p=0.0034$); věk ≥ 60 let ($p < 0.0001$)], rodinnou anamnézu diabetu ($p < 0.0001$), BMI > 30 kg/m² ($p=0.0236$), prediabetes ($p=0.0009$) a proteinurii > 0.15 g/24 hod ($p=0.0002$).

V souboru 297 příjemců kadaverózní ledviny MUDr. Dedinská zjistila, že pacienti u kterých se v potransplantačním období vyvinul NODAT, měli statisticky významně vyšší věk ve 12 měsíční ($p < 0.0001$) a pětileté analýze ($p=0.0001$), vyšší hodnotu BMI v době transplantace ($p=0.0003$) i BMI za 12 měsíců po transplantaci ($p=0.0469$). Za důležité považují zjištění, že hladina imunosuprese ani dávka Prednisonu nemá vliv na vzestup BMI resp. na přírůstek hmotnosti ve sledovaném období. V retrospektivní analýze souboru 167 pacientů z nichž u 64 došlo k rozvoji NODAT autorka zjistila, že při pravidelném monitorování CMV virémie a chemoprolaxi valganciclovirem nepředstavuje CMV infekce rizikový faktor vzniku NODAT. Pacienti, kteří vyvinuli NODAT měli stejnou imunosupresi jako pacienti kontrolního souboru a mezi oběma skupinami nebyl v období jednoho roku po transplantaci shledán rozdíl v přežití pacientů ($p=0.6113$) ani štěpů ($p=0.5381$).

Ve své habilitační práci se MUDr. Dedinská věnuje také vztahu mezi metabolickým syndromem a vývojem NODAT. V kohortě 268 pacientů, kteří byli transplantováni v letech 2003-2012 v TC Martin identifikovala pacienty s metabolickým syndromem, kteří splňovali IDF (International Diabetic Federation) kritéria. Jedinci s metabolickým syndromem měli

signifikantně vyšší věk ($p < 0.0001$), větší obvod pasu ($p < 0.0001$), nižší koncentraci HDL cholesterolu ($p < 0.0013$) a častěji se u nich vyskytovala subdiabetická hyperglykémie nebo NODAT ($p < 0.0006$). Na podkladě těchto svých výsledků autorka doporučuje realizovat screening rizikových faktorů metabolického syndromu a NODAT a to včetně oGTT před zařazením pacientů na čekací listinu k transplantaci ledviny.

Jak jsem již uvedl, výsledky své habilitační práce autorka publikovala v impaktovaných lékařských časopisech. Publikace jsou pečlivě a přehledně zpracovány. Statistické analýze je věnována dostatečná pozornost. Získaná data a informace MUDr. Dedinská kriticky rozebírá v diskuzi v jednotlivých článcích a logicky formuluje závěry.

K habilitační práci mám následující připomínky a dotazy:

1. Potransplantační arteriální hypertenze se manifestuje až u 80% příjemců. V léčbě arteriální hypertenze po transplantaci ledviny jsou efektivnější Ca blokátory, protože minimalizují vazokonstrikci navozenou kalcineurinovými blokátory a v porovnání s ACE inhibitory zlepšují glomerulární filtraci. ACE inhibitory (podobně i sartany) mohou u transplantovaných jedinců, zejména v prvních třech měsících po transplantaci ledviny vést k poklesu GF, u jedinců léčených cyklosporinem/tacrolimem zvyšují riziko hyperkalémie a snižují hematokrit o 5-10% (léčba potransplantační erytrocytózy). Naopak v léčbě chronické nefropatie štěpu jsou ACE inhibitory efektivní a mohou zpomalit progresi IF/TA. Jedním z možných vysvětlení je snížení tvorby profibroticky působícího TGF- β .

2. Co je známo o tom, jak se podílí porucha postprandiální sekrece hormonů entero-inzulární osy na rozvoji poruchy glukózové tolerance a NODAT u transplantovaných jedinců a zda adipokiny mohou vést k dysregulaci imunitní odpovědi na alloantigeny štěpu? Je možné, že se tento mechanismus může podílet na sníženém přežívání štěpů u obézních pacientů?

3. V posledních letech je velká pozornost v léčbě NODAT věnována inhibitorům DPP4. Dosavadní výsledky svědčí proto, že léčba gliptiny je u transplantovaných pacientů efektivní a bezpečná. U pacientů s NODAT se pravděpodobně příznivě uplatňují i mnohé pleiotropní účinky inhibitorů DPP4. Nově byl popsán např. jejich antiapoptotický a antioxidační potenciál, který může být prospěšný při poškození B buněk Langenhansových ostrůvků pankreatu tacrolimem. Jaký má habilitantka na tuto problematiku názor a má vlastní zkušenosti s gliptiny v terapii NODAT?

Závěr

Jedná se o velmi hodnotnou a dobře napsanou práci, která je podložena 11 pěknými publikacemi a která splňuje náročná kritéria kladená na habilitační spis. Habilitační práce obsahuje řadu důležitých poznatků. Autorka tvůrčím způsobem přispěla k obohacení našich znalostí v oblasti výzkumu rizikových faktorů NODAT, které jsou důležité pro každodenní klinickou praxi a jejichž ovlivnění ještě před zařazením pacienta na čekací listinu k transplantaci by mohlo významně snížit incidenci NODAT a zlepšit výsledky transplantačního programu. Práce dokumentuje autorčiny vynikající teoretické znalosti zkoumané problematiky, díky kterým dokáže jasně formulovat pracovní hypotézy a s použitím adekvátních klinických, laboratorních a statistických metod na ně hledat odpovědi. Proto doporučuji přijmout práci v předložené formě k obhajobě před Vědeckou radou Jesseniovy Lékařské fakulty UK v Martině a po projednání udělit na jejím základě MUDr. Ivaně Dedinské, Ph.D. vědecko - pedagogickou hodnost docentky pro obor vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 12.1.2017

Prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.
III. interní klinika- NRE
I.P.Pavlova 6
772 50 Olomouc
E-mail: josef.zadrazil@fnol.cz