



Oponentský posudek disertační práce p. MUDr. Dany Prídavkové, PhD. „Liečba kontinuálnou subkutánnou inzulínovou infúziou a jej špecifické efekty u pacientov s diabetes mellitus 1. typu

Jesseniova Lekárska Fakulta Martin, Univerzita Komenského v Bratislavě

Předmětem habilitační práce je studie zaměřená na retrospektivní zhodnocení charakteristiky pacientů, kteří byli v průběhu deseti let nastaveni na léčbu kontinuální subkutánní inzulínovou infuzí (CSII) a na prospektivní vyhodnocení specifík této léčby u nemocných s DM I. typu (DM1T).

Struktura habilitační práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci. Práce čítá 163 stran vlastního textu, 11 fultextových příloh zásadních autorčiných publikací, 19 tabulek, 13 grafů a 5 obrázků. Text je doprovázen seznamem použité literatury. Text disertační práce je přehledný, je členěn do logických celků, které jsou dále členěny do podkapitol.

V první teoretické části práce se autorka věnuje epidemiologii a klasifikaci diabetes mellitus, popisuje faktory ovlivňující vývoj DM1T jako jsou environmentální vlivy, infekce, střevní mikrobiom, genetika včetně HLA systému a vliv inzulinidity. Rozebírá klinický obraz choroby a vliv glykemické dysregulace na rozvoj mikro- a makrovaskulárních komplikací DM1T. Samostatnou pozornost teoretického úvodu pak věnuje tukovému tkanivu, které se ve světle dnešních poznatků jeví být aktivním sekrečním orgánem s bohatou endokrinní, autokrinní a parakrinní aktivitou, produkující cytokiny, hormony a růstové působky, které se podílejí na řadě fyziologických pochodů. Kapitola 7 se zabývá terapeutickými možnostmi DM1T, popisuje typy inzulínů, jakož optimalizaci režimu jeho substituce jako základní terapeutické modality DM1T. Zmiňuje také neinzulínovou terapii DM1T a její perspektivu. Následuje kapitola o léčbě DM1T CSII, její historii, současnosti i budoucnosti. Autorka popisuje jednotlivá zařízení a tabelárně srovnání technické parametry inzulínových pump dostupných na Slovensku. Zdůrazňuje také roli kontinuálního monitoringu glykemie v reálném čase v léčbě DM v jakémkoliv režimu a vliv CSII na kompenzaci diabetu. Teoretickou část pak uzavírá doporučenými limity času stráveného v normálních rozmezích (3,9-10 mmol/l) glykemie a času nad a pod těmito limity.

Doktorka Prídavková postuluje hlavní cíle své vědecké studie, kterými jsou:

- 1) Objektivizace trendů vybraných parametrů při nastavování na léčbu CSII za posledních 10 let
- 2) Zhodnocení úrovně glykemické kompenzace na léčbě CSII
- 3) Sledování změn podkožního a viscerálního tukového tkaniva, svalové hmoty v korelaci se změnami adipocytokinů
- 4) Posouzení efektivity bioimpedančního a kalipometrického vyšetření v průběhu léčby inzulínem u nemocných s DM1T



Vlastní studie má dvě části. V první části se zabývá retrospektivním vyhodnocením 10 letých zkušeností s nastavením 487 diabetiků na léčbu CSII, vyhodnocuje jejich demografická anamnestická data, přítomnost komplikací a komorbidit, dávky inzulínu na kg /hmotnosti před a po nastavení CSII, lipidové spektrum a glykozylovaný hemoglobin. Pacienti zařazení do studie pocházejí prakticky ze všech oblastí Slovenska. Druhá část je pak prospektivní studie 31 mladých nemocných s DM1T (průměrný věk $33,3 \pm 9,1$ roku). Tato skupina je podrobně antropometricky sledovaná (BMI, obvod pasu, obvod krku), je také podrobena měření procenta tělesného tuku pomocí bioimpedance a vyhodnocením podkožního tuku s využitím kaliperu. Dále jsou měřeny glykemie nalačno, lipidové spektrum, glykozylovaný hemoglobin, hladina leptinu a ghrelinu. Je hodnocena také fyzická aktivita vyjádřena metabolických ekvivalentem vypočítaným ze záznamu 7 denní fyzické aktivity. V obou částech vlastní práce jsou prezentovány výsledky sledování a měření přehledně formou grafů a tabelárních přehledů. První část práce upozorňuje na vysoké procento neuropatických, nefropatických a retinopatických komplikací u nemocných s DM1T i DM2T nastavovaných na inzulínovou pumpu a pozitivní změnu denní potřeby inzulínu i jeho bazální dávky po převedení na CSII. V prospektivní studii byl prokázán pokles glykozylovaného hemoglobinu svědčící pro lepší kompenzaci DM1T, dále signifikantně poklesly hladiny leptinu i ghrelinu, snížila se spotřeba inzulínu u mužů i žen. U mužů signifikantně poklesla masa viscerálního tuku a u obou pohlaví narostla míra fyzické aktivity jako i skeletální svalová masa. Získané výsledky autorka pak velmi podrobně hodnotí a kriticky rozebírá ve světle dostupných literárních dat. V závěru své práce pak hodnotí velmi pozitivně přínos CSII nejen v kompenzaci samotné choroby, ale také v pohledu na zlepšení fyzické a celkové zdravotní kondice léčených diabetiků.

Hodnocení: Habilitační práce MUDr. Pridavkové, Ph.D. je zpracována pečlivě. Je psána čtivým jazykem a je přehledná a dobře srozumitelná. Péči o diabetiky se MUDr. Pridavková věnuje systematicky a s obrovským nasazením jako lékařka řadu let a studie vychází z její každodenní činnosti. Překračuje však výrazně rámec rutinní péče a je schopna v podmínkách reálné ambulantní péče zorganizovat vědeckou studii. Velká pozornost se věnuje studiu veškeré dostupné literatury, prameny jsou citovány přiměřeně a žádné důležité zdroje nejsou dle mého vědomí opomenuty. Použité metody a postupy k dosažení stanovených cílů práce jsou adekvátní a dosažené výsledky jsou přesvědčivé a kvalitní. Zvolené statistické metody jakož i jejich grafická a tabelární prezentace jsou zcela bezchybné. Autorka habilitační práce kriticky diskutuje získané poznatky a porovnává je s ostatními zdroji. Ze získaných výsledků je schopna formulovat obecné závěry, které pak vedou ke konkrétním doporučením pro klinickou praxi. Publikovala řadu prací v impaktovaných periodících a stala se



uznávanou odborníci v dané problematice. Práce prokazuje schopnost adeptky uchopit širokou vědeckou problematiku, jasně ji vysvětlit, zmapovat současný stav její rozpracovanosti, naplánovat dílčí kroky k řešení vědeckých otázek, vést vědecký výzkum i následnou rozpravu, publikovat výsledky práce v časopisech s impaktem a zobecnit získané poznatky. To jsou všechno atributy hodnotné habilitační práce.

Zásadní připomínky k práci nemám, překlepy jsou zcela ojedinělé a dotazy připojuji do vědecké rozpravy z vlastního zájmu, který ve mně práce vzbudila:

- a) Po jaké době nastavení CSII jste prováděli 7 denní test fyzické aktivity? Doporučujete takto testovat nemocné i opakovaně?
- b) Předpokládám, že pozitivní vliv CSII na svalovou a tukovou masu dosahuje po určité době ustálených (plateau) hodnot a již dále se nezvyšuje. Zůstává s postupujícím časem zachován nebo postupně zase klesá?
- c) Benefit CSII je při její správné indikaci nezpochybnitelný. Jaká je perzistence nemocných na inzulínové pumpě a jaké procento nemocných a proč se vrací k injekční léčbě inzulínem?

Závěr: Habilitační práce MUDr. Dany Pridavkové, Ph.D. obsahuje řadu poznatků, které obohacují pohled na danou problematiku. Autorka přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Práce prokazuje její vynikající teoretické znalosti zkoumané problematiky, díky kterým dokáže jasně formulovat cíle výzkumu a s použitím adekvátních metod a statistického zpracování na ně hledat odpovědi. **Doporučuji** jednoznačně přijat tuto práci v předložené formě vědeckou radou a pro projednání a úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek **udělit titul docenta** pro obor vnitřního lékařství. Habilitační práce **splňuje požadavky** standardně kladené na habilitační práce v oboru.

V Olomouci dne 17. dubna 2021

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
772 00 Olomouc