



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**  
**JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**  
I. interná klinika  
Kollárova 2, 036 59 Martin



**Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr. Zbynka Schronera, PhD.: „Vzťah diabetes mellitus k vybraným endokrinným ochoreniam a niektoré genetické aspekty liečby diabetes mellitus 2. typu“**

**Formálna stránka:**

Práca je napísaná na 182 stranách textu. Formálne je rozdelená na dve samostatné časti, ktoré obsahujú teoretické spracovanie problematiky a výsledky vlastnej vedeckej práce autora, prezentované celkovo 10 publikovanými prácami in extenso, doplnené komentármi k jednotlivým prácam a záverom. Priamo v práci je správne uvedených 8 tabuliek, ďalšie sú súčasťou publikovaných prác autora. Skratky sú vysvetlené v zozname na začiatku habilitačnej práce. Zoznam literatúry, ktorý je uvedený správne, obsahuje celkovo 116 citácií nosnej domácej a zahraničnej literatúry a navyše je za každou publikovanou prácou uvedená ďalšia použitá literatúra. Práca po formálnej stránke spĺňa kritériá habilitačnej práce a nemám k nej závažné pripomienky, naopak vyzdvihujem jej prehľadnú štruktúrovanosť a precíznu úpravu.

**Obsahová stránka:**

Autor sa vo svojej habilitačnej práci venuje veľmi aktuálnej problematike vzťahu medzi diabetes mellitus a endokrinnými ochoreniami štítnej žľazy v prvej časti práce a otázkam genetických aspektov liečby diabetes mellitus 2. typu v druhej časti práce. Spoločný výskyt diabetes mellitus 1. typu a autoimunitných ochorení štítnej žľazy sa udáva v rozmedzí 10 - 15 % chorých, avšak v poslednej dobe sa zisťuje aj ich výskyt u diabetikov 2. typu a diskutuje sa o kauzalite tohto vzťahu. Už dlhšie je známy vzťah klinického hyperkortikalizmu k zvýšenej prevalencii diabetes mellitus, ale v poslednej dobe sa skúma aj možnosť prítomnosti subklinických foriem Cushingovho syndrómu u diabetikov 2. typu.

Otázka významu farmakogenetiky pri liečbe diabetes mellitus 2. typu je relatívne nová a predpokladá sa jej príspevok do možností individuálnej liečby diabetikov „šitej na mieru“. Práve týmto témam je venovaná habilitačná práca autora.

V prvej časti práce autor teoreticky rozobral vzájomnú súvislosť medzi diabetes mellitus a endokrinnými ochoreniami, pričom špeciálne sa venuje ochoreniam štítnej žľazy, nadobličiek a autoimunitnému polyglandulárnemu syndrómu. V prehľadových publikovaných prácach potom bližšie rozoberá otázku častého výskytu subklinickej poruchy funkcie štítnej žľazy, najmä subklinickej hypotyreózy pri autoimunitnej tyreoiditíde a zvýšeného kardiovaskulárneho rizika u diabetikov so súčasne prítomnou poruchou funkcie štítnej žľazy. Vo vlastnej výskumnej práci sa venoval výskytu autoimunitných tyreopatií u 79 náhodne vybraných diabetikov, kde vysoký výskyt autoimunitného postihnutia štítnej žľazy sa potvrdilo nielen v prípade diabetes mellitus 1. typu, s vyššou prevalenciou v podtype LADA, ale aj u diabetikov 2. typu. Autor aj na základe týchto výsledkov odporúča vyšetřovať 1-2-krát ročne protilátky proti štítnej žľaze a hladinu TSH u diabetikov 1. typu, ale aj 2. typu s cieľom zachytiť čo najskôr laboratórne prejavy autoimunitnej tyreoiditídy, resp. aj s prejavmi subklinickej hypotyreózy. V ďalšej práci publikovanej v karentovanom časopise u 50 pacientov s diabetes mellitus 2. typu potvrdil vyšší výskyt subklinickej formy Cushingovho syndrómu a poukázal na možnú úlohu kortizolu v patogenéze diabetes mellitus 2. typu.

V druhej časti práce autor teoreticky rozobral problematiku farmakogenetiky orálnej antidiabetickej liečby, pričom sa špeciálne venoval otázke vplyvu polymorfizmov kandidátskych génov pre diabetes mellitus 2. typu, ako sú TCF7L2, KCNQ1, CDKAL1 a KCNJ11 E23K, na účinok liečby derivátmi sulfonylurey. V prehľadovej publikovanej práci rozobral farmakogenetiku jednotlivých skupín orálnych antidiabetík, vrátane prvých výsledkov pri novej skupine inhibítorov DPP4. Vo vlastnej práci analyzoval súbor 87, resp. 101 diabetikov 2. typu a dospel ku viacerým originálnym, resp. v genetike potrebným replikačným výsledkom u našej európskej populácii. Nosiči aspoň jednej rizikovej T alely polymorfizmu génu pre TCF7L2 (transkripčný faktor 7 podobný faktor 2) rs7903146 reagovali menej na liečbu derivátmi sulfonylurey v zmysle redukcie glykovaného hemoglobínu HBA<sub>1c</sub>. Nižší pokles glykemických parametrov po liečbe derivátmi sulfonylurey mali aj nositelia G alely polymorfizmu génu pre cyklín-dependentnú kinázu-5 CDKAL1 rs775692 a nositelia rizikovej alely G polymorfizmu génu pre podjednotku napät'ovo regulovaného draslíkového kanálu KCNQ1 rs163184, kým s lepšou odpoveďou na liečbu sa

spájala alela Lys23 polymorfizmu génu pre podjednotku draslíkového kanála KCNJ11. Tieto výsledky by mohli prispieť k individualizácii liečby diabetikov 2. typu.

Habilitačná práca demonštruje dlhoročné odborné, vedecké a publikačné skúsenosti autora v odbore vnútorné choroby a jeho podoboroch diabetológia poruchy látkovej premeny a výživy, ako aj endokrinológia. Autor vo svojom výskume v problematike habilitačnej práce dospel k viacerým originálnym zisteniam, významných aj pre klinickú prax.. Posudzovanie prezentovaných prác uľahčuje skutočnosť, že boli publikované v renomovaných recenzovaných časopisoch. V habilitačnej práci tak autor prezentuje 10 prác in extenso, z ktorých 6 bolo publikovaných v karentovaných časopisoch a ďalšie 3 v časopisoch registrovaných v medzinárodných databázach.

K predloženej práci nemám závažnejšie pripomienky, iba nasledujúce otázky:


1.Subklinická forma Cushingovho syndrómu sa spája s výskytom tzv. incidentálov nadobličiek, pri ktorých sa potvrdil aj zvýšený výskyt komponentov metabolického syndrómu, vrátane prediabetických stavov a diabetes mellitus 2. typu. Preto by ma zaujímalo, či v prípade diabetikov 2. typu sa potvrdil aj vyšší výskyt incidentálov a či skrínigové zobrazovacie vyšetrenie nadobličiek (napr. ultrasonograficky) spolu so základným endokrinologickým vyšetrením, by autor odporúčal medzi štandardné vyšetrenia diabetikov 2. typu s centrálnou obezitou a ďalšími komponentmi metabolického syndrómu.

2.Zaujímalo by ma, či s uvedenými rizikovými alelami sledovaných polymorfizmov génov sa špecificky spája odpoveď iba na liečbu derivátmi sulfonylurey, alebo sa potvrdila zmena účinnosti aj iných antidiabetických liekov.

#### **Záver:**

Predložená práca MUDr. Zbynka Schronera, PhD.: „Vzťah diabetes mellitus k vybraným endokrinným ochoreniam a niektoré genetické aspekty liečby diabetes mellitus 2. typu“ spĺňa kritériá habilitačnej práce a požiadavky na udelenie vedecko-pedagogického titulu docent v študijnom odbore 7.1.4 Vnútorné choroby.

V Martine 20. 3. 2014

  
Prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.  
I. interná klinika, JLF UK Martin