

Posudek na dizertační práci paní MUDr. Márie Luchavové: **Cirkadiánní rytmus parathormonu a kostní remodelace: Implikace pro léčbu osteoporózy teriparatidem (parathormon [1-34]).**

Autorka vyšla z literárních údajů o fyziologii cirkadiánního rytmu hladin PTH a ukazatelů osteoresorpce (s maximem aktivity v nočních hodinách) a z poznatku o osteonanabolickém účinku intermitentně aplikovaného PTH. Cílem práce bylo ověření hypotézy, že odpověď kostních buněk na podávání teriparatidu (TPTD) závisí na denní době podání léku. Práci tvoří dvě pilotní studie, z nichž prvá (akutní) sledovala vliv denní doby aplikace TPTD na cirkadiánní rytmus markerů kostní remodelace (β CTX a PINP), PTH a ionizovaného kalcia v séru u žen s postmenopauzální osteoporózou. Druhá studie sledovala vliv dlouhodobého podávání TPTD na kostní denzitu a ukazatele kostní remodelace.

Metody

V obou studiích byly použity kvalitní biochemické testy stanovení sérových hladin markerů kostní remodelace (β CTX, PINP, TRAP 5b), iPTH a hladin 25-OHD. Kostní denzita lumbální páteře, kyčle a zápěstí byla měřena standardně pomocí DXA. Pro analýzu výsledků byly vybrány vhodné statistické metody.

Výsledky

Akutní studie ukázala, že TPTD podaný v ranních hodinách významně změnil průběh cirkadiánního rytmu osteoresorpce v semicirkadiánní a vedl k ploštění amplitudy hladin β CTX (v porovnání se skupinou, jíž byl TPTD podán večer). Dlouhodobá studie pak dokumentuje signifikantně vyšší nárůst kostní denzity v bederní páteři ve 12. měsíci léčby u skupiny léčené ranní aplikací TPTD.

Závěr

Jde o velmi zdařilou dizertační práci, kterou tvoří dvě dobře promyšlené pilotní studie postavené na známých fyziologických a farmakologických faktech. Zcela prioritní je zjištění, že významným faktorem pro dosažení optimální odpovědi porotického skeletu na TPTD je

aplikace farmaka v ranních hodinách. Nezanedbatelným přínosem práce je obohacení poznatků z patofyziologie skeletu. I když výsledky bude třeba dále ověřovat na větších souborech, vzhledem k úspěšné mezinárodní oponentuře originálních studií a k prokázané schopnosti samostatné tvůrčí vědecké práce doporučuji, aby paní doktorce Luchavové byl udělen titul PhD.

Připomínky a dotazy

1. Ve studii 1 mohly být výsledky ovlivněny příliš krátkým wash-outem TPTD.
2. Na straně 49, Graf 5C je zřejmě chyba v legendě, kde je uveden TRAP, v grafu jsou však zaznamenány hodnoty PINP.
3. Lze očekávat podobnou odpověď kosti na TPTD v ranních (resp. večerních) hodinách u osteoporotických mužů?

V Praze 20.9.2011.

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

Endokrinologický ústav