

Oponentský posudok

na doktorandskú dizertačnú prácu MUDr. Pavly Řehořkovej „Vzt'ah kostnej denzity a celotelového zloženia k androgennému stavu mužov stredného veku“

Doktorandská dizertačná práca MUDr. Pavly Řehořkovej sa skladá zo 107 strán, 53 tabuliek, 36 obrázkov a 164 citácii.

Práca je klasicky členená na teoretickú časť, cieľ práce, metodika práce, výsledky a diskusia dielčích výsledkov, obecná diskusia, záver a literatúra.

Práca obsahuje tiež zoznam tabuliek, zoznam grafov napokon zoznam použitých skratiek.

Po preštudovaní práce môžem hneď v úvode povedať, že práca svojim ideovým zameraním rieši veľmi dôležitú problematiku, ktorá sa týka vzťahu kostnej denzity a celotelového zloženia k androgennému stavu mužov stredného veku. Vyššie uvedená téma je nesmierne potrebná k riešeniu problematiky osteoporózy u mužov. Táto problematika nie je dostatočne prebádaná nielen v stredoeurópskom regióne, ale dá sa povedať aj v celosvetovom meradle. Preto je treba uvítať, že naša lekárska verejnosť dostáva do rúk prácu MUDr. Řehořkovej, ktorá umožní lepšiu orientáciu v problematike kostnej denzity u mužov stredného veku. Časť práce totiž vychádza aj v časopise Rheumatologia, 1. č., 2006, takže českí aj slovenskí lekári sa budú môcť s touto problematikou, ktorej oponentský rozbor uvádzam zoznámiť, pritom musím pripomenúť, že na redakčnej rade časopisu Rheumatologia bola vybraná ako práca prioritná. Samozrejme, prešla tiež recenzným pokračovaním, ktoré bolo vysoko pozitívne.

Dizertantka hodnotila súbor 150 mužov so zameraním prebádať vzťah biochemických a hormonálnych ukazovateľov k denzitometrickým parametrom u mužov s osobitným zreteľom na zmeny, ktoré vyvoláva fyziologické stárnutie. Jednalo sa o skupinu kontrolnú, ktorú tvorili pacienti s mediánom veku 52 rokov. $\frac{3}{4}$ pacientov udávala primeraný príjem mliečnych výrobkov, pričom takmer polovica pacientov mala bolesti chrbta a okolo 21 % pacientov bolesti kĺbov. Zvýšenú telesnú aktivitu udávalo len 7,9 %. Ukazovatele kalciofosfátového metabolizmu boli u mužov v kontrolnej skupine v norme takisto, ako aj markery kostnej novotvorby ako je ALP, OTKC a PICP. Ukazovateľ kostnej rezorpcie – pomer močových d-pyridinolínov a kreatinínu bol vyšší a nelíšil sa preukazne od skupiny fraktúr. Pri hodnotení hormonálnych parametrov vykazovali muži zo skupiny kontrol normálne hodnoty TSH, fT4, LH a FSH. Celkový testosterón mali muži v kontrolnej skupine v pásme normálnych hodnôt a jeho hodnota sa nelíšila preukazne od ostatných skupín. U zdravých mužov s nadváhou dizertantka nepozorovala pokles testosterónu na rozdiel od skupiny mužov s fraktúrami, i keď výsledky sa u nich pozorovali ešte v pásme normálnych hodnôt. Pri rozbere výsledkov u pacientov mužov s výskytom fraktúry priemerná hodnota kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice bola veku primeraná v zmysle osteopénie. Takisto v oblasti krčku femoru sa zistila osteopénia veku primeraná. V oblasti intertrochanterickej a trochanterickej ako aj v proximálnom femore autorka našla normálne hodnoty kostnej denzity.

Pri sledovaní biochemických a hormonálnych parametrov zameraných na vzťah k veku dizertantka zistila, že hodnoty kalcémie a taktiež pomer kalcium – kreatinín vo vzorke moču sa vekom nemenili. Rovnako ukazovatele kostnej novotvorby ako je kostný izoenzym alkalické fosfatázy a osteokalcín nemali tendenciu poklesu s pribúdajúcim vekom. Ukazovateľ kostnej rezorpcie, čo je pomer d-pyridinolínu/kreatinín klesal s vekom len

u skupiny fraktúr a pacientov liečených kortikoidmi, to znamená u chorobných stavov, nie však u kontrol kde zostával pomerne konštantný. Dôležitým pozorovaním je, že hodnoty hypofyzárnych hormónov ako je TSH, LH a FSH sa tiež vekom nemenili podobne, ako aj IGF-I. Tendencia poklesu DHEA-S sa nepozorovala u andostendionu a 17-OHP. Pokles celkového testosterónu bol naznačený ako v skupine kontroly fraktúr, výraznejšie však u skupiny pacientov liečených kortikoidmi.

Z ďalších sledovaní hormonálnych parametrov sa ukázalo, že pokles free androgen index mal tendenciu poklesu v súvislosti s fyziologickým starnutím. Dochádzalo tiež k vzostupu globulínu viažuceho sexuálne hormóny. U všetkých skupín a v skupine, kde sa vyskytli fraktúry to bolo preukazné.

Autorka veľmi správne zaraďuje aj výklad predpokladaných rizikových faktorov pre vznik osteoporotickej fraktúry u mužov Východočeského regiónu. Starostlivým klinickým rozborom uvádza tieto zaujímavé pozorovania, ako napr. že muži s fraktúrami boli oproti kontrolám starší, ale ich vek nemal vzťah k počtu fraktúr. Oproti ostatným skupinám u nich bola zistená o 21 % vyššia frekvencia chronických bolestí chrbta a 15 % vyššia frekvencia bolesti kĺbov. Správne uvádza, že s prítomnosťou chronických bolestí súvisí zrejme zreteľný pokles pohybovej aktivity týchto mužov. Analogicky zisťuje, že títo pacienti mali aj nadváhu a pri vyšetrení celotelového zloženia bol zistený vyšší podiel tuku v oblasti trupu a v celom tele oproti skupinám pacientov liečených kortikoidmi a kontrolnej skupine. S nadváhou súviseli i zmeny hormonálneho profilu. Pri porovnaní všetkých mužov s nadváhou mali nižšie hladiny celkového testosterónu a tiež DHEA-S len pacienti s fraktúrami. Hodnoty estradiolu boli však u nich naopak preukazne vyššie ako u kontrolnej skupiny. V biochemických parametroch a hodnotách markerov kostného metabolizmu sa hodnoty medzi fraktúrami a kontrolnými skupinami preukazne nelíšili. Denzitometricky boli zistené štatisticky významné nižšie hodnoty kostnej denzity vo všetkých vyšetrovaných oblastiach oproti kontrolám. Osteoporóza sa zistila v oblasti bedrovej chrbtice, krčku femoru a lumbálnej chrbtice. Autorka uvádza, že BMD v oblasti krčku femoru vo veku nad 65 rokov je relatívne riziko fraktúr u mužov 2,9 x vyššie nad každou smerodatnou odchylkou, o ktorú kostná denzita klesá. Takisto pri celotelovom vyšetrení BMD autorka zistila u skupiny fraktúr najnižšie hodnoty kostnej denzity. Ďalej uvádza, že percentuálne zastúpenie kostného tkaniva mali pacienti skupiny fraktúr v porovnaní s kontrolami a kortikoidmi preukazne nižšie hodnoty i v oblasti trupu a celotelovo.

Autorka uvádza tiež riziká vzniku osteoporotickej fraktúry, ktoré sú nasledovné:

- T-skóre nižšie než $-2,5$ SD v oblasti L chrbtice alebo v oblasti krčku femoru
- T-skóre nižšie než $-2,5$ SD v oblasti Wardovho trojuholníka (aj napriek tomu, že nie je do diagnostických kritérií štandardne zahrňovaný)
- Podiel kostnej hmoty v oblasti trupu nižší než 1,4 % alebo v oblasti tela nižší než 2,5%
- Podiel tukovej hmoty vyšší než 29 % v oblasti trupu alebo celotelovo
- Podiel netukového mäkkého tkaniva (leanu) nižší než 68 % pri celotelovom vyšetrení

V závere práce autorka navrhuje vyšetrenia pri podozrení na osteoporózu u mužov stredného veku, kde poukazuje na dôležitosť anamnestických dát (rodinná, osobná a farmakologická anamnéza), základné biochemické parametre (kalcium Ca, P, kreatinín v sére a vo vzorke druhého ranného moču). Napokon sú to hormonálne parametre (LH, celkový testosterón, SHBG, FAI a tiež odber hormónov štítnej žľazy).

Ďalej je to denzitometrické vyšetrenie kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femoru podľa T-skóre. Samozrejme, vždy je dôležité zohľadniť dynamiku kostnej denzity v priebehu určitého časového obdobia.

Doktorandská dizertačná práca patrí k špičkovým prácam a svedčí to o vynikajúcej úrovni Katedry interných odborov na LF v Hradci Králové. Pod vedením školiteľa Prof. MUDr. Zbyňka Hrnčířa, DrSc. dizertantka preukázala schopnosť tvorivej vedeckej práce a som presvedčený, že má potenciál k ďalšiemu vedecko-pedagogickému rozvoju.

MUDr. Pavla Řehořková je ucelená vedecká osobnosť so schopnosťou syntetického vedeckého myslenia, ktorá vie formulovať nielen vedecké závery získané v procese výskumnej práce, ale má schopnosť ich aplikovať aj do klinickej praxe.

Doporučujem, aby MUDr. Pavle Řehořkovej bola udelená vedecká hodnosť PhD.

05. 06. 2006

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP