

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kateřinská 32, 121 08 PRAHA 2

OPONENTURA – POSUDEK

Disertační práce: MUDr. Michaela Týblová z 1. LF UK Praha:

Vliv kortikosteroidů a hybného deficitu na rozvoj osteoporózy u pacientů s roztroušenou sklerózou

Disertační práce má 56 stran a 5 příloh, které tvoří publikace vztahující se k řešenému tématu, kterému se uchazečka věnovala a věnuje v místě své profesní působnosti a představují hlavní kapitoly této dizertace. Použitá literatura je uvedena na 7 stranách, součástí je i seznam publikací doktoranda, které jsou podkladem disertace a současně jsou uvedeny také publikace doktoranda, které nemají vztah k tématu disertace, včetně IF. Originál disertace je v českém jazyce, přílohy – publikace jsou v anglickém a českém jazyce podle periodika, ve kterém byly prezentovány. Autoreferát je v českém jazyce, abstrakt dle kritérií v českém a anglickém jazyce.

Aktuálnost řešeného tématu

Osteoporóza patří mezi významné komorbidity u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) a představuje z hlediska léčebné strategie aspekt, který je nutno zohlednit, jak při léčbě relapsu, aktivity onemocnění, tak v případě, že nemocní nesplňují kritéria na imunomodulační léčbu (DMT – disease modifying therapy) a snažíme se aktivitu a progresi RS ovlivnit dlouhodobou terapií kortikosteroidy ev. v kombinaci s cytostatiky.

Dizertace se věnuje tomuto aktuálnímu tématu velmi systematicky a prezentuje longitudinální unikátní data souboru 591 pacientů (455 žen a 136 mužů) v různém stadiu nemoci v letech 2004-2012. Snaží se hledat odpověď na otázky, které přináší klinická praxe, zejména jak závažné jsou nežádoucí účinky léčby kortikosteroidy na výskyt osteoporózy, v jaké kumulativní dávce a formě aplikace. Současně analyzuje a koreluje další faktory, které mají vliv na vývoj osteoporózy, zejména u RS stupeň hybného postižení a vlivy hormonální. Upozorňuje rovněž na obecně známé rizikové faktory RS, jako jsou kouření a hypovitaminóza D, které jsou současně negativními faktory pro vývoj osteoporózy.

Metody, postupy a výsledky

U všech zařazených pacientů byla použita jednotná metodika měření kostní denzity dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA, Hologic, USA) v oblasti bederní páteře (obratle L1-L4), proximální části femuru, krčku kosti stehenní a u části pacientů v distální třetině rádia a celotělově.

Stupeň hybného postižení byl hodnocen standardně používanou škálou EDSS (Expanded disability status scale). Ve všech skupinách pacientů byl proveden propočten kumulativní dávky kortikosteroidů a denní dávkování (intravenózní, perorální).

Dále proběhlo i dotazníkové šetření týkající se stravovacích a pohybových návyků, konzumace alkoholu, kouření a výskytu fraktur. Ke zhodnocení byla užitá Kruskalova Wallisova analýza rozptylu a Spearmanův korelační koeficient.

Soubor vyšetřovaných pacientů tvořilo 42% s relaps-remitentní formou, 50% se sekundárně a 8% s primárně progresivní formou RS.

Denzita kostí (BMD – bone mineral density) byla u 27,1% pacientů normální, snížení na stupeň osteopenie mělo 46,5% pacientů a 26,4% pacientů mělo osteoporózu (hodnoceno podle WHO kritérií). Bylo dále zjištěno, že u pacientů se zjištěnou osteoporózou byla podána celkově vyšší kumulativní dávka kortikosteroidů. Míra korelace mezi stupněm BDM a celkovou dávkou kortikosteroidů byla významná, avšak vyšší stupeň statistické významnosti byl zaznamenán mezi osteoporózou a stupněm motorického deficitu ($p < 0,001$). I pro fraktury byla významnější souvislost s hybným postižením než s kortikosteroidy. Celkem 14,5% všech žen a 15,4% všech mužů prodělal frakturu v době léčby kortikosteroidy. Nejvíce fraktur bylo zachyceno u pacientek v menopauze. Vyšší výskyt osteoporózy byl také prokázán u pacientů s nízkým BMI (body mass index), nízkým příjmem potravy, mléčných výrobků a ev. při abusu alkoholu. V souboru nebyla prokázána očekávaná souvislosti s kouřením.

Další součástí výzkumného projektu bylo vyšetřování kostních markerů a určení toho, který by predikoval míru rizika rozvoje osteoporózy u pacientů s RS na nízkých dávkách kortikosteroidů. Kromě denzitometrie byla vyšetřována hladina PINP, β CTX, osteokalcinu. Pouze hodnoty markeru osteo-resorpce β CTX korelovaly s EDSS a BMD v proximální části femuru.

Longitudinální sledování vývoje BMD a fraktur v čase vycházel s literárně dokumentovaného předpokladu častějšího výskytu snížené kostní denzity u pacientů s RS oproti zdravým osobám a je spojena s vyšším výskytem fraktur. Do tohoto longitudinálního sledování bylo zařazeno v letech 2006-2011 474 pacientů (353 žen a 121 mužů), průměrná doba sledování byla $5 \pm 2,5$ roku. Většina pacientů (63%) měla v době zařazení do studie relaps-remitentní formu RS. Osteoporóza na začátku byla přítomna u 6% pacientů a osteopenie u 39%. Ve fázi ukončení studie byl pokles kostní denzity u 13% pacientů s osteoporózou a 51% pacientů s osteopenií. Během sledování bylo zachyceno celkem 79 netraumatických fraktur u 51 pacientů, z toho bylo 80% žen, 35% pacientů utrpělo vícečetné zlomeniny. Riziko zlomeniny bylo zvýšené u pacientek v menopauze nebo ve vyšším věku a s EDSS nad 6,0, avšak nezvyšovalo se s kumulativní dávkou kortikosteroidů.

Dizertační práce se ve své čtvrté a páté části zabývá významným aspektem korelace BMD se svalovou hmotou u žen a mužů a porovnáním s kontrolní skupinou a úkolem posoudit vliv motorického postižení, svalové hmoty ev. léčby glukokortikoidy na BMD. U žen byla zjištěna osteopenie u 59,3% a u 62,5% mužů, osteoporóza 8,8% žen před menopauzou a u 25% mužů. Rozdíl je vysvětlitelný poměrem zastoupení formy RS, kdy bylo 44% pacientů s remitentním průběhem, 49% v sekundární a 7% v primární progresi. Dalšími faktory bylo větší zastoupení pacientů s EDSS ≥ 6 , starší pacienti s delším trváním nemoci a s větší kumulativní dávkou kortikosteroidů. Pacienti měli redukovanou svalovou hmotu nejenom v oblasti končetin, ale i celotělově, kdy signifikantně nižší hodnoty svalové hmoty byly u pacientů s EDSS ≥ 6 . Snížená mobilita korelovala s vyšší prevalencí osteoporózy a svalové atrofie na dolních končetinách. Hodnoty svalové hmoty byly nezávislým prediktivním faktorem, stejně tak EDSS a kumulativní dávka glukokortikoidů.

Přínos pro vědu a klinickou praxi

Práce prokázala jednoznačně unikátní přínos v oblasti výzkumu kostního metabolismu ve vztahu k chronickým autoimunitním chorobám a jejich nezastupitelné léčbě glukokortikoidy. Dlouhodobá

léčba glukokortikoidy má signifikantní negativní vliv na kostní denzitu, která je ovlivněna jejich celkovou kumulativní dávkou a způsobem aplikace. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem úbytku BMD a fraktur u pacientů s RS je hybný deficit.

Dizertační práce poukázala na význam anamnestických dat, životosprávy, podporování motorické aktivity, monitorování hladin vitamínu D a dalších laboratorních markerů u pacientů s RS. Současně je doporučeno sledování kostní denzity nejenom u žen v menopauze, ale i u premenopauzálních žen a u mužů. Rovněž tak sledovat výskyt nízkotraumatických fraktur.

Formální zpracování

Po formální stránce jsou v práci některé drobné tiskové nedostatky, které nijak nesnižují hodnotu této dizertační práce. Sama autorka identifikovala záměnu pořadí příloh při tisku práce a vložila list s opravou. Otázkou je, zda ponechané názvy druhé, třetí a páté kapitoly v angličtině v dizertační práci, která je v jazyce českém, je optimální. Jistě každý v přílohách snadno po uvedené opravě pořadí nalezne publikaci, která se k tématu vztahuje.

Hodnocení a otázky na autora

Dizertační práce je unikátní rozsahem souboru, jedinečností longitudinálního sledování a prezentací výsledků v prestižních zahraničních odborných periodících s vysokým IF. Vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky týmové práce, bylo by vhodné kromě poděkování spolupracovníkům a školitelům vyjádřit konkrétní pozici a podíl autorky na jednotlivých částech celého projektu.

Osteoporóza je zpravidla provázena dalšími klinickými příznaky, ke kterým se řadí bolesti. Byly v rámci prezentovaného souboru hodnoceny tyto příznaky a ev. jejich léčba?

Jaký by měl být vyšetřovací algoritmus kostní denzity u pacientů s RS?

Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr. Michaele Týblové vědeckou hodnost Ph.D.



Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

18. 08. 2017