

Oponentský posudek

disertační práce

MUDr. Jan Mareš

### **Cévní kalcifikace a kostní demineralizace u pacientů s chronickým selháním ledvin**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D. v oboru Vnitřní nemoci, kterou předkládá MUDr. Jan Mareš, má 72 stran a je doložena třemi publikacemi v impaktovaných zahraničních časopisech. Další dvě práce byly publikovány v České radiologii v roce 2007. Publikace souvisejí s tématem disertace. Disertant je v uvedených třech pracích uveden vždy na prvním místě. Publikace dílčích výsledků v impaktovaných časopisech svědčí o kvalitě práce.

Obecná část disertace přehledně shrnuje současný stav znalostí o mechanismech vzniku a klasifikaci cévních kalcifikací a o mechanismu a klasifikaci kostního onemocnění u pacientů s chronickým selháním ledvin. Přehledně jsou také uvedeny současné diagnostické možnosti měření cévních kalcifikací a kostní denzity a metody hodnocení biochemických ukazatelů metabolismu vápníku a fosfátů.

Experimentální výsledky MUDr. Mareše jsou uvedeny přehledem cílů práce a pracovních hypotéz. Vyšetřeno a prospektivně sledováno bylo 32 pacientů s chronickým selháním ledvin, kteří byli léčeni peritoneální dialýzou a 72 pacientů dlouhodobě léčených hemodialýzou. Kontrolní skupinu tvořili jednak 64 pacienti se symptomatickou koronární aterosklerózou, jednak 96 pacientů asymptomatických, ale s vysokým rizikem koronární aterosklerózy. Disertační práce metodicky využila spektra laboratorních metod, kvantitativní CT osteodenzitometrii, semikvantitativního hodnocení deformit obratlových těl, měření skóre kalcifikací cév a srdečních chlopní, a velkých tepen. Výsledky byly zpracovány standardními statistickými metodami.

Studie u pacientů s chronickým selháním ledvin, kteří byli léčeni peritoneální dialýzou, prokázala významné snížení denzity kostního minerálu, jehož prediktorem byla zejména doba léčení.

Kostní denzita byla u pacientů léčených hemodialýzou významným prediktorem zlomenin obratlů. O riziku fraktur vypovídalo především měření kortikální kostní hmoty. Rychlost úbytku kostní hmoty závisela na stupni útlumu novotvorby kostní hmoty, hodnoceným podle S-ALP. Dialyzovaní pacienti s anamnézou symptomatického koronárního onemocnění měli významně výraznější kalcifikace koronárních cév než kontrolní skupina



nemocných bez onemocnění ledvin. Skóre koronárních kalcifikací umožnilo v souboru hemodialyzovaných pacientů identifikovat nemocné s ischemickou chorobou. Multivariační analýza umožnila určení hlavních prediktorů kalcifikace cév. V souboru žen s chronickým selháním ledvin byl zjištěn vztah mezi rozvojem koronárních kalcifikací a úbytkem kostní hmoty. U mužů koronární kalcifikace progredovaly při zachování kostní hmoty. Při rozvoji kalcifikací chlopní byl rozhodující věk a faktory selhání funkce ledvin.

Výsledky práce jsou diskutovány a je uvedeno 115 citací.

#### **Připomínky a otázky:**

1. Jako jeden z faktorů rozvoje kalcifikací se v literatuře uvádí vitamin D a jeho metabolity. Toto vyšetření dnes patří ke standardním laboratorním možnostem a je proto nutná otázka, zda a s jakým výsledkem byl vitamin D hodnocen u sledovaných skupin pacientů.
2. RANKL a OPG mají význam pro úbytek kostní hmoty i pro cévní onemocnění. Protože RANKL lze farmakologicky ovlivnit, nabízí se otázka využití této léčby i u pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin a cévních kalcifikací při chronickém selhání ledvin. Zajímá mě názor Dr. Mareše na tento výzkumný směr, případně na vyšetřování genu pro RANKL.
3. Při kalcifikaci cév se u pacientů s chronickým selháním ledvin uplatňuje kromě hypertenze, dyslipoproteinemie, vysoké koncentrace homocysteinu, poruch homeostázy kalcia a fosfátů uplatňuje také fetuin A, inhibitor kalcifikací. Nízká koncentrace fetuinu A se uvádí v literatuře jako spojovací článek mezi kalcifikacemi cév a kardiální dysfunkcí. V předložené disertaci nebyl fetuin A zařazen mezi sledované ukazatele, ale jeho sledování v budoucnosti by mohlo být přínosné.

#### **Závěr**

Disertace pojednává o aktuálním tématu, experimentální přístup svědčí o širší zájmu MUDr. Mareše. Práce disertanta je doložena publikacemi ve třech impaktovaných zahraničních časopisech a dvěma domácími odbornými články, které se všechny vztahují k tématu. Tím je splněna základní podmínka pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicině. Proto doporučuji práci přijmout k dalšímu řízení pro udělení vědeckého titulu Ph.D. v oboru biomedicínských věd Vnitřní nemoci.

V Praze 19. května 2009

*Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.*