

Oponentský posudek
doktorandské disertační práce

MUDr. Michaela Fanta

Hyperandrogenní stavy u žen: problematika adrenální hyperandrogenémie

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D. ve vědním oboru „Experimentální chirurgie“, kterou předkládá MUDr. Michael Fanta, má 40 stran a jako přílohu 8 publikací, tedy jen část z 12 uváděných v seznamu na str. 35 jako publikace vztahující se k tématu disertační práce. Jde vesměs o publikace v časopisech s nejvyšší prestiží v oboru (Gynecol. Endocrinol., 2x, Human Reprod., 3x, J. Clin. Endocrin. Metab., 2x, Čes. Gynekol. 1x). Mimoto má autor ještě dalších 23 publikací v zahraničních i domácích časopisech. Svou dosavadní publikační a přednáškovou činností MUDr. Fanta plně splňuje požadavky pro získání titulu Ph.D.

Cílem disertace bylo přispět ke znalostem o diagnostikování a léčbě neklasické formy vrozené adrenální hyperplazie (NCAH).

Konkrétním cílem retrospektivní části bylo zjistit prevalenci NCAH a její klinickou a laboratorní charakteristiku ve srovnání s ženami s ovariální hyperandrogenémií, cílem intervenční části bylo porovnat léčbu příznaků onemocnění podáváním kortikoidů nebo kombinované hormonální antikoncepce.

K řešení těchto otázek byl zpracován soubor 298 pacientek s hyperandrogenémií, které prošly v sedmiletém období 1999-2006 ambulancí kliniky. Bylo zjištěno, že prevalence $8/298 = 2,86 \%$ odpovídá poměrům zjištěným na největším sledovaném souboru v USA a že klinické i laboratorní ukazatele převážně ovariální a převážně adrenální hyperandrogenémie se překrývají natolik, že rozhodujícím pro diagnózu je jen ACTH test s měřením 17alfa-hydroxyprogesteronu, který je poměrně náročný pro rutinní vyšetření. Pro praxi důležitý je poznatek, že léčba hyperandrogenémie podáváním kombinované perorální hormonální antikoncepce je u NCAH účinnější, než často užívané glukokortikoidy, které jsou na místě u klasické CAH.

Výsledky jsou dobře dokumentovány a průkazně dokládají, že u řady pacientek se spojuje ovariální a adrenální hyperprodukce androgenů (až 12 % pacientek s NCAH má polycystická ovaria, některé pacientky s PCOS mají vyšší bazální hladiny 17alfa-hydroxyprogesteronu), takže odlišení

těchto skupin je obtížné, jejich léčba je totožná a proto poměrně v terénu obtížně dosažitelné diferenciálně diagnostické vyšetření není bezpodmínečně nutné.

V disertaci jsou jako přílohy připojeny i práce uveřejněné ve špičkových časopisech oboru, které jsou věnovány syndromu polycystických ovaríí a jichž je MUDr. M. Fanta spolautorem. I když se zdánlivě nezabývají vlastním tématem disertační práce, jsou s ním těsně svázány, protože PCOS představuje nejčastější typ hyperandrogenémie u žen a PCOS je tedy hlavní diferenciálně diagnostickou alternativou pro určení diagnózy NCAH.

Práce je po stránce metodické na dobré úrovni, statistické zpracování údajů odpovídá potřebám metodiky. Výsledky jsou originální a dostatečně dokumentované. Diskuse je věcná a založená na výsledcích a otevírá řadu inspirujících otázek. Po formální stránce není práci co vytknout, sám disertační spis je vypracován pečlivě. Chybí v něm však seznam příloh, který by odpovídal skutečnosti. V literatuře postrádám uniformitu stylu: někdy jsou údaje o časopisu, ročníku, volumu a stránkách odděleny čárkou, někdy bez ní a jindy opět údaje o stránkách předchází dvojtečka. V citacích také nemají být kromě prvního slova a vlastních jmen užívána velká písmena na začátku slova, jak tomu bohužel není v šesti z 31 citací. V seznamu se opakuje jedna a tatáž citace, jednou pod čísly 7 a 25 a podruhé 10 a 27.

Autoreferát splňuje všechny požadavky na tuto součást disertace kladenou příslušnými předpisy.

K práci mám jen několik drobných připomínek a dotazů:

- 1) Zjištěná prevalence a zejména zastoupení příznaků může být ovlivněno výběrem pacientek: gynekologii vyhledají spíše ty, které mají menstruační nepravidelnosti, na endokrinologii převládají spíše NCAH pacientky s hyperandrogenémií.
- 2) Proč jste zvolil jako diskriminant poměr LH/FSH větší než 1, je-li pro PCOS nejčastěji uváděn poměr vyšší než 2,5 ?
- 3) Z antropometrických parametrů u pacientek mi chybí v tabulkách výšky (i když pro BMI musela být změřena) – bylo by zajímavé, zda jsou ženy s NCAH menší než průměrné ženy, jak je tomu u klasické CAH,
- 4) Jak si vysvětlujete významně nižší BMI českých žen s PCOS proti americkým ?
- 5) Jak vypadá srovnání fertility žen NCAH a PCOS?
- 6) Zkoušeli jste v terapii NCAH také antiandrogeny typu spironolaktonu ?

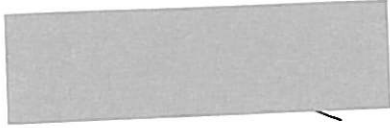
Závěr

Celkově hodnotím odborný profil autorův jako výsledek nesporné snahy po poznání a zlepšení diagnostiky nikoli vzácného onemocnění, energie vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti. Dosáhl v relativně krátké době nepochybně přínosných vědeckých výsledků a ty zveřejnil a zpřístupnil je tak odborné kritice. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autor získal inspirující a prakticky využitelné původní vědecké poznatky. Projevil se jako pracovník schopný samostatné vědecké práce a výsledkem jeho odborné činnosti jsou i poznatky, které by měly být podnětem ke změně tradičního přístupu k terapii žen s neklasickou formou vrozené adrenální hyperplasie.

Disertace pojednává o aktuálním tématu se závažným praktickým dopadem, používá adekvátní metody, přináší nové poznatky a je významná nejen pro rozvoj gynekologické endokrinologie, ale i pro další příbuzné vědní obory. Prokazuje pak, že její autor je dobře připraven pro samostatnou vědeckou práci.

Předložená disertační práce tedy plně splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v oboru „Experimentální chirurgie“ podle zákona o vysokých školách, a proto doporučuji přijmout ji k dalšímu řízení pro udělení vědecko-akademické hodnosti Ph. D. za jménem.

V Praze 30. dubna 2009



Prof. MUDr. RNDr. L. Stárka, DrSc.