

Posudek oponenta habilitační práce

Oponent: Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Pracoviště: III. interní klinika, NRE, LF UP Olomouc

Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta

Uchazeč: MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Habilitační práce: „Skelet a roztroušená skleróza“

Předmětem habilitační práce je výzkum vybraných aspektů postižení skeletu u nemocných s roztroušenou sklerózou (RS). MUDr. V. Zikán, Ph.D. se uvedené problematice věnuje delší dobu a na tomto poli publikoval řadu prioritních pozorování. Zájem uchazeče spočívá zejména v hodnocení vlivu deficitu pohybu a vlivu ostatních faktorů spojených s RS včetně použití léčby na kostní metabolismus se zvláštním zřetelem a vývoj kostní denzity, markeru kostního metabolismu, jakož i rizika fraktur a možnostem jejich léčebného ovlivnění.

Struktura práce je založena na teoretickém úvodu a na komentovaném souboru sedmi původních publikací, které se uvedenou problematikou z různých aspektů zabývají. Součástí souboru je i dalších 7 publikací autora citovaných v habilitační práci. Práce je obsáhlá, čítá 202 stran textu, úvod obsahuje 4 obrazová schémata, řada dalších grafů, tabulek i schémat se pak nachází v publikovaných pracích uváděných *in extenso*. Autor uvádí k vlastnímu textu habilitační práce 339 abecedně seřazených citací. Text habilitační práce je přehledný, je členěn do 7 kapitol.

Cílem výzkumu MUDr. Zikána v této oblasti bylo hodnocení vzájemných vztahů mezi kostní denzitou, tělesným složením, léčbou glukokortikoidy a hybným deficitem nemocných s RS. Dále se zabývá vlivu hybného deficitu a léčby kortikoidy na výskyt osteoporotických fraktur, posuzuje změny biochemických markerů kostní remodelace ve vztahu ke rizikovým faktorům osteoporózy u RS a zabývá se také vlivem preventivních opatření (substituce vápníku a vitamínu D) a léčby (risedronát a teriparatid) na BMD a markery kostní remodelace.

Teoretický úvod věnuje pozornost mimo jiné epidemiologii a rizikovým faktorům rozvoje osteoporózy a zlomenin u RS a podrobně popisuje různé patogenetické faktory, které mohou

hrát významnou roli. Za velmi zajímavé považuji kapitoly zabývající se problematikou vlivu centrální, nervové a cirkadiální regulace kostní remodelace. Věnuje se také diagnostice, monitoraci stavu skeletu a prevenci a léčbě osteoporózy u RS.

Shrnuji nejdůležitější poznatky práce:

-Osteoporóza a zlomeniny se vyskytují u žen i mužů s RS častěji než u běžné populace a zhoršují kvalitu života a zvyšují závislost nemocných s RS

-Nejvýznamnějším faktorem přispívajícím k rozvoji osteoporózy, zejména v oblasti proximálního femuru, a zvýšeného riziko nízkoprahových fraktur je omezená schopnost chůze

-K úbytku BMD zásadně přispívá ztráta svalové hmoty

-Hybný deficit negativně ovlivňuje rovnováhu kostní formace a resorpce

-Stupeň hybného deficitu souvisí se sérovou koncentrací sklerostinu a s ukazateli kostní novotvorby a resorpce

-Pacienti s RS mají statisticky signifikantně častější a hlubší deficit vitamínu D

-Terapie risedronátem a teriparatidem pozitivně ovlivňovala kostní denzitu u oblasti L páteře, v případě risedronátu vedla k poklesu biochemických markerů remodelace, v případě teriparatidu k jejich signifikantnímu vzestupu, což odpovídá rozdílnému mechanismu účinku obou léčiv.

Hodnocení habilitační práce:

Téma habilitační práce je zvoleno velmi dobře. Komorbidity jsou totiž v rámci RS velmi časté, ať už se jedná o deprese, anxiety, hypertenzi, dyslipidemii či chronické plicní záněty. Rovněž osteoporóza představuje velmi závažnou komorbiditu RS, která negativně přispívá ke zvýšené morbiditě a zhoršení kvality života nemocných.

Habilitační práce MUDr. Zikána je zpracována pečlivě. Velká pozornost je věnována studiu veškeré dostupné literatury, prameny jsou citovány přiměřeně a žádné důležité zdroje nejsou dle mého vědomí opomenuty. Klinický výzkum je proveden na velkých souborech nemocných s RS, které umožňují validní statistické zhodnocení. Použité metody a postupy jsou adekvátní a dosažení výsledky jsou přesvědčivé a kvalitní. Zvolené statistické metody

jakož i jejich grafická a tabelární prezentace jsou zcela adekvátní. Autor habilitační práce kriticky diskutuje získané poznatky a porovnává je s ostatními zdroji.

Jedná o aktuální a ojedinělou práci jak svým zaměřením, pečlivostí a rozsahem provedení, tak získáním zajímavých výsledků, které významně obohacují současný pohled na problematiku rozvoje osteoporózy a rizika zlomenin u RS. Práce přináší nové vědecké poznatky.

Dotazy na uchazeče

- a) Osteoporóza a roztroušená skleróza mají společné některé rizikové faktory – bílá rasa, kouření či nízké hladiny vitamínu D zejména v dětství a dospívání. Jaké jsou současné poznatky o modulaci imunitní odpovědi vitamínem D jako protektivního faktoru vzniku RS?
- b) Léčba roztroušené sklerózy prošla v posledních letech dramatickým vývojem. Srovnával se prospektivně vliv choroby modifikujících léčebných modalit na kostní zdraví?

Závěr: Habilitační práce MUDr. Víta Zikána, Ph.D. obsahuje řadu nových poznatků, které obohacují pohled na významnou komorbiditu roztroušené sklerózy, kterou je osteoporóza. Autor přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu. Práce prokazuje jeho vynikající teoretické znalosti zkoumané problematiky, díky kterým dokáže jasně formulovat cíle výzkumu a s použitím adekvátních metod a statistického zpracování na ně hledat odpovědi. Doporučuji jednoznačně přijat tuto práci v předložené formě vědeckou radou a pro projednání a úspěšném absolvování oponentského řízení a splnění zákonných podmínek udělit titul docenta pro obor vnitřních nemocí. Habilitační práce splňuje požadavky kladené na habilitační práce v oboru vnitřních nemocí

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
III. interní klinika FN a UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
772 00 Olomouc
horakp@fnol.cz

Olomouc, 5. 6. 2017