

Oponentský posudek habilitační práce

Osteoporóza u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

MUDr. Peter Jackuliak, PhD. (Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave)

Habilitační práce je zaměřena na velmi významné a důležité téma, a to jak z hlediska medicínského, tak sociálního i ekonomického. Zabývá se dvěma z nejčastějších onemocnění současné doby – osteoporosou a diabetem, a především jejich vzájemným propojením a metabolickými vazbami.

Technická část:

Práce je předkládána ve studijním oboru Vnitřní lékařství, což plně odpovídá zaměření práce i jejímu obsahu. Jde o původní práci, tedy ne o soubor publikací s komentářem.

Byla podaná 1. 6. 2017. Práce má celkem 148 stran (včetně literatury); vlastní text má 127 stran. Je bohatě doplněn velmi ilustrativními obrázky (celkem 33 obrázků) a přehlednými tabulkami (celkem 57 tabulek). Literární odkazy jsou velmi bohaté, je jich uvedeno celkem 324.

Text je strukturován do obecné části (osteoporosa a diabetes mellitus), vlastní práce (včetně závěrů a diskuse) a doporučení pro praxi.

Odborná část:

Je potřeba zdůraznit, že téma, kterému se habilitační práce věnuje, je velmi významné. Osteoporosa je nepochybně (snad s výjimkou obezity) nejčastějším metabolickým onemocněním a osteoporosa je „v těsném závěsu“. Obě onemocnění jsou velmi nebezpečná svým „tichým průběhem“, tedy bez dramatických klinických příznaků v předchorobí a mnohdy se projeví až svými komplikacemi a život ohrožujícími stavy. Vzhledem k lépe propracovanému záchytu je diabetes mellitus obvykle diagnostikován dříve, v případě osteoporosy je však záchyt obvykle pozdní. Obě choroby (diabetes mellitus 2. typu i osteoporosa) jsou charakterizovány mnoha společnými znaky, mimo jiné výskytem v pozdějším životním období, což znamená, že jejich výskyt stoupá a nadále bude stoupat s prodlužující se délkou života a přibýváním starších občanů.

Vlastní výzkumná část práce, rozebraná ve dvou oddílech, vychází především ze dvou významných a dobře provedených klinických studií. První z nich zahrnovala celkem 145 žen, z nichž 51 mělo diabetes mellitus 2. typu, 25 diabetes mellitus 1. typu a 69 osob tvořilo

kontrolní skupinu. Druhá studie byla soustředěna na osoby s diabetem mellitem 2. typu; ve studii ji bylo 105. Velmi cenné je, že autor mimo obvyklé diagnostické parametry v případě osteoporosy použil i stanovení TBS (trabecular separation score) a aplikoval i dotazníkovou aplikaci FRAX.

Práce potvrzuje očekávané skutečnosti (pokles BMD u diabetiků 1. typu a normální hodnoty či dokonce mírný vzestup BMD u diabetiků 2. typu), ale přináší i podnětné a důležité nové poznatky: prokazuje negativní korelaci především mezi stupněm dlouhodobé kompenzace diabetu (definované hodnotou glykovaného hemoglobinu) a TBS. To je velmi důležitý poznatek, který může pomoci ve vysvětlení paradoxu vyšší BMD u diabetiků 2. typu a přitom zvýšeným rizikem (i výskytem) zlomenin u této skupiny pacientů. Vazba je prokazatelná a potvrzuje i výchozí premisu studie: výskyt osteoporosy je u diabetiků daleko vyšší než u ostatní populace – autor prokázal osteoporosu u 35 % diabetiků 1. typu. To vše je potřeba brát na vědomí i s tím, že u diabetiků, zvláště diabetiků 2. typu, není BMD dostatečnou informací k predikci rizika fraktur – a autor to opakovaně prokazuje. Práce je v našem písemnictví ojedinělá i důrazem, který klade na QALY, tedy posuzování hodnoty kvality života, což je ekonomicky vyčíslitelná hodnota, kterou plátcí zdravotní péče (alespoň v České republice) stále ignorují.

Přínejmenším za povšimnutí stojí také projekt IOF a EFPIA, na kterém se petent aktivně podílel a jehož výsledky oprávněně v habilitační práci zmiňuje. Projekt sledoval 4 hlavní cíle a byl velmi přínosný. Mimo jiné upozorňuje na skutečnost, že výskyt osteoporotických zlomenin je stále podhodnocován (i u diabetiků): nemáme dostatečně přesné informace o výskytu osteoporotických zlomenin distálního předloktí a vůbec ne o incidenci či prevalenci kompresivních fraktur obratlových těl. V této souvislosti poukazují na drobnou formulační nepřesnost – autor uvádí, že „náklady“ na DXA jsou ve Slovenské republice cca 30 Euro (a v České republice cca 20 Euro) – nejde o „náklady“, ale o sumu, kterou uhradí plátcí zdravotní péče, což ne vždy přesně a správně odráží skutečné náklady. Autor práce velmi správně v této souvislosti poukazuje na malé využití algoritmu FRAX (samozřejmě dostupného i ve verzi, aplikované na data slovenské populace), který je prakticky bezplatný a může přinést základní informaci o individuálním riziku a potřebnosti (či nepotřebnosti) dalších diagnostických a případně preventivních či léčebných postupů.

V další části práce se autor správně vrací k podstatě habilitační práce a jejímu využití. Upozorňuje na potencování dalších negativních efektů současného výskytu obou onemocnění, tedy diabetu a osteoporosy – nejen zvýšené riziko pádů a tím i zlomenin, ale také jejich horší hojení a celkový průběh onemocnění. Autor velmi dobře a správně rozebírá možné

hormonální a další vlivy, propojující diabetes mellitus a osteoporosu, vliv PPAR- γ , adiponektinů, apelinu, či porušení Wnt signalisace a dalších. Velmi perspektivní oblastí je zkoumání dvoustranné role osteokalcinu, který je jednak ukazatelem kostního obratu (marker kostní novotvorby), ale současně i hormonální látkou, která ve své dekarboxylované formě ovlivňuje funkci β -buněk pankreatu a tvorbu a sekreci insulinu. To je oblast, která si nepochybně zaslouží další výzkumnou činnost. Obdobným spojujícím článkem obou sledovaných onemocnění je problematika pádů. Ty jsou u diabetiků mnohem častější než u ostatní populace (periferní neuropathie, zhoršený visus a mnoho dalších faktorů) a současně vzhledem ke zhoršené kvalitě kostní tkáně mohou mít větší negativní dopad na komplikace osteoporosy. Velmi podrobně a současně velmi kvalitně a zodpovědně rozebírá autor práce možnosti léčby osteoporosy a diabetiků a prokazuje, že je v této oblasti vysoce kvalifikovaný. Práce je napsána velmi dobrým stylem, je přehledná, srozumitelná, dobře a vhodně doplněna obrázky a grafy. Má minimální množství překlepů a chyb (např. strana 75, 1. řádek – „...proteín produkovaný osteoblastmi, ktoré má rozličné hormonálně (endokrinné) účinky“, strana 118, 4. řádek zdola, kde mělo být “více než -2,5“. Rovněž v obrázku 7 je v definici pozitivního testu omyl - správně mělo být, že test je pozitivní při ≤ 2 prsty). Tyto drobné překlepy nijak nesnižují celkovou kvalitu práce, která je vysoce hodnotná.

K publikaci a celkové práci mám několik dotazů:

1. autor opakovaně pro zkratku BMD používá vysvětlení „Bone Mass density“. Ve světové literatuře je většinou používán výraz Bone Mineral Density. Může to autor vysvětlit?
2. Výraz „senilní osteoporosa“ má diskriminační charakter a měl by být nahrazen pojem „involuční osteoporosa“
3. Doporučil by autor, aby všichni pacienti s diabetem byli preventivně vyšetřeni na potenciální přítomnost osteoporosy? U diabetiků 1. typu by měření BMD mohlo být určitým přínosem, ale u diabetiků s typem 2 je BMD normální, někdy i vyšší. Jak tedy postupovat? Je FRAX řešením? Nebo by měli být všichni diabetici 2. typu vyšetřeni metodou TBS?
4. Autor se v práci nezabýval kostními markery, s výjimkou zmínky o osteokalcinu. Jsou kostní markery, především P1NP a CTxc u diabetiků odlišné od nediabetických osteoporotických pacientů?
5. Soudí autor, že potenciální zásah do pluripotentních mesenchymálních kmenových buněk bude v budoucnu jedním z řešení kombinace těchto závažných chorob?

Prozatím jsme zaznamenali negativní ovlivnění diferenciacce těchto kmenových buněk účinkem pioglitazonu – bude snad v budoucnu možné najít opačný vliv a efekt?

Závěr:

Předložená habilitační práce je velmi dobře sepsána a vychází z aktivních prací a studií habilitanta. Výsledky studií jsou přínosné a přinášejí nové poznatky.

Práce má vysokou odbornou kvalitu, je dobře sepsaná a perfektně obrazově i faktograficky dokumentovaná. Je nepochybným přínosem pro studium dvou velmi závažných onemocnění – diabetu a osteoporosy. Jejich kombinace má stoupající tendenci a vědecké podklady pro zkoumání jejich vzájemných souvislostí jsou základem pro jejich správnou a včasnou diagnostiku a léčbu. Autorova práce k tomu významným způsobem přispívá.

Doporučuji, aby práce byla přijata jako podklad pro habilitační řízení – podle mého názoru splňuje všechny předpoklady pro to, aby po obhajobě byla plně postačujícím podkladem pro to, aby MUDr. Peterovi Jackuliakovi, PhD. byla přiznána hodnost **docenta vnitřního lékařství**.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CS., Dr. h. c.

V Hradci Králové dne 27. října 2017