

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jany Čepové M.B.A.

Oponovaná disertační práce: Preventivní a diagnostické metody u civilizačních chorob-význam suplementace vitamínem D

Oponovaná disertační práce MUDr. Jany Čepové má celkem 131 stran textu a 8 stran příloh. Základní text sestává z literárního úvodu o osteoporóze a její epidemiologii, patogenezi, klasifikaci, rizikových faktorech a diagnostických faktorech a přehledu léčby. Na ně navazuje přehledná kapitola o metabolismu a účinku vitamínu D, chorobách spojených s jeho nedostatkem, lékových interakcích až po intoxikaci vitamínem D, v rozsahu 14 stran.

Hypotéza a cíle práce jsou popsány na 16 stranách, materiál a metody na šesti stranách, vlastní studie pak na 11 stranách, výsledky včetně grafů jsou na 22 stranách, diskuze na 2 stranách a závěr na jedné straně. Publikační aktivita a přednášková činnost je popsána na 11 stranách.

Připomínky k práci:

V první kapitole historie osteoporózy chybí literární odkazy na literární zdroje, další část: epidemiologie, všeobecná statistická data o výskytu zlomenin fraktury proximálního femuru, obratlů a statistická data v Evropě korespondují s daty serveru IOF.

Podobně kapitoly: Etiopatogeneze osteoporózy, patogeneze a klasifikace osteoporózy plně korespondují s literárními zdroji (149).

Odpovídající jsou i tabulky s přehledem rizikových diagnóz a hlavních rizikových faktorech (č. 1 a 2)

V kapitole léčba osteoporózy bych kromě přehledu preparátů, který není úplný, předpokládal přehledné shrnutí jejich prokazaného efektu na vertebrální, nevertebrální zlomeniny a zlomeniny v oblasti kyčle podle EBM.

V kapitole o historii vitamínu D podobně jako v kapitole o historii osteoporózy chybí zcela v textu odkazy.

V kapitole: Doporučený příjem vitamínu D v populaci je konstatováno, že neexistuje striktní doporučení, jakou dávku vitamínu D nebo jaký typ vitamínu D podávat. V České republice existuje doporučení SMOS i doporučené postupy pro praktické lékaře, které tuto problematiku řeší a jsou pravidelně aktualizovány.

Stejně tak existuje doporučený postup pro dětskou populaci publikovaný skupinou pro osteologii a fosfokalciový metabolismus (OPCAM) pediatrické společnosti ČLS. Stejně tak jsou tato pravidla jasně stanovena v monografii Bayer a kol: Metabolická onemocnění skeletu v dětském věku.

Práce konstatuje, že se i nadále názory na podávání vitamínu různí a že převládá názor, že vitamín D zlepšuje resorpci podávaného vápníku střevem a příznivě ovlivňuje výskyt dalších kompresivních fraktur. Oba efekty jsou však jednoznačně prokázány a opakovaně publikované.

Různorodost optimální dávky vitamínu D se v literatuře liší pouze podle prokázané účinnosti na kostní zdraví, svalovou koordinaci, redukci pádů, redukci fraktur a pro ovlivnění imunitních procesů či prevenci nádorových onemocnění. Od autorky bych očekával, že tyto skutečnosti včetně příslušných odkazů ve své práci zmíní.

Autorka konstatuje, že hodnoty je 25(OH)D 3 do 50 nmol/l, jsou nedostatečné pro správnou mineralizaci kostí a může dojít ke zvýšené sekreci PTH (v literatuře se uvádí hodnota pod 70 nmol/l), což automaticky generuje otázku, proč když u pacientů byly sledovány markery kostního metabolismu, nejsou hodnoty PTH v práci zmíněny kromě literárních odkazů.

Rozdělení hladin vitamínu D na termíny deficiencie, insuficiencie, norma, nadbytek a intoxikace, se změnilo v posledních letech (2007), a proto není překvapivé, že u nesuplementované populace najdeme deficienci, když ještě před čtyřmi lety byla jako dolní hranice normy uváděna hranice 20 nmol.

Dále práce konstatuje, že do 65 let věku je hlavním zdrojem vitamínu D slunění, ale nevysvětluje, proč se stav po dosažení této věkové hranice mění.

Následná tabulka č. 9 uvádí RDA z roku 1998, což považuji vzhledem ke změnám, které v této oblasti proběhly za neaktuální.

Kapitola lékové interakce obsahuje celkem 8 tvrzení, které nejsou doplněny příslušnými citacemi.

Dále se v práci uvádí, že fortifikace potravin vitamínem D je ve světě běžná a u nás na ni není jednotný názor. Tato formulace není přesná, protože v českém písemnictví se objevují ojediněle pouze překlady zahraničních strategií, ale neexistuje vůbec žádné doporučení k fortifikaci vitamínem D na rozdíl např. od fortifikace potravin kyselinou listovou.

V další části " hypotéza a cíle práce" si autorka klade celkem 3 cíle:

1. Zjištění optimální laboratorní vyšetřovací metody pro stanovení hladin vitamínu D.
2. Stanovení hladin vit D u zdravé populace v roce 2008
3. Prokázat, že pacientky s poruchami kostního metabolismu za rok 2009 trpí deficitem vitamínu D i při doporučené suplementaci tímto vitamínem.

První cíl autorka řeší tak, že popisuje stanovení 25 OHD metodou ELISA , dále vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií a dále stanovení hladin na analyzátoru Cobas e 411. Popis analytické metody HPLC končí náhle podmínkami analýzy a přechází po přidání 2 obrázků 12 a 13 v popis analytické metody na analyzátoru COBAS.

Autorka popisuje jednotlivé technologie, konstatuje jejich přednosti a nevýhody. Závěrem konstatuje pouze skutečnost, že všechny zmíněné analýzy byly validovány podle platných norem ISO a prošly akreditačním řízením.

Závěrečný komentář pouze konstatuje, že každá laboratorní metoda má svá pozitiva i negativa.

Nejsou stanovena kritéria pro hodnocení pro nejlepší metodiku - rozptyl, přesnost, opakovatelnost, čímž není splněn první cíl práce.

Další část práce: 2. Studie zdravé populace v roce 2008, sledovala pacientky , které byly vyšetřeny 2x ročně na jaře v dubnu a na podzim v říjnu. U všech sledovaných osob byly dle autorky změřeny základní biochemické parametry, markery osteoformace a osteoresorpce. Považoval bych za vhodné minimálně zmínit, o jaké markery se jednalo a pokud se měřily, zdůvodnit proč nejsou uvedeny alespoň hodnoty nepřímého ukazatele deficiencie vitamínu D tzn. hladin parathormonu.

Studie 2008 sleduje 5 skupin pacientů rozdělených na:

1. Muže v produktivním věku bez suplementace vitamínu D
2. Premenopauzální ženy bez suplementace vitamínu D
3. Postmenopauzální ženy s osteopenií
4. Postmenopauzální ženy s osteoporózou
5. Postmenopauzální ženy bez osteoporózy a léčby vitamínem D

Rozdělení považuji za metodologicky za neadekvátní, protože není jasně definována zdravá populace (spíše jde o neléčenou populaci z hlediska kostního metabolismu), dále „produktivní věk“, premenopauza, u postmenopauzálních žen není definováno místo, kde byla a jakou metodou prokázána osteoporóza. Tyto skutečnosti nejsou definovány ani u skupin 4 a 5 nehledě k tomu, že u těchto skupin není jasné, jak byly suplementovány dávkou 1000 IU na den. Dle dostupných forem vitamínu D v roce 2008 nelze takto definovanou dávku zajistit (kapky Vigantol obsahovaly v jedné kapce 666 IU cholekalciferolu a infadin obsahoval v jedné kapce 400 IU ergokalciferolu). Změna na 500 IU v jedné kapce proběhla v roce 2009 z důvodu změny dávkovače a nyní je opět na hodnotách 666 IU v jedné kapce Vigantolu. V kapitole „Měření“ jsou u jednotlivých skupin uváděny průměrné hodnoty minimální a maximální dosažené hodnoty na jaře a na podzim, což jsou jediné statisticky hodnocené parametry. Zároveň je u všech konstatováno, že se jednalo u prvních 2 skupin o pacienty v produktivním věku bez rozdílu povolání, fyzické aktivity a stravovacích návyků. Není již uvedena metodika, jakou byla zkoumána srovnatelnost pohybové aktivity, stravovacích návyků či užívání potravinových doplňků.

Rovněž není jasně demograficky definována skupina ani doba, po kterou probíhal nábor, vstupní kritéria a na základě jakých kritérií probíhalo u 3. skupiny nasazení terapie – tzn. kombinace bisfosfonátu vápníku a vitamínu D a výše uvedené suplementace vitamínem D u skupiny – 1000 IU, 1200 IU a 1400 IU denně.

U skupiny 1 tzn. zdravých mužů v produktivním věku nejsou nízké hladiny vitamínu D nijak překvapivé, tyto skutečnosti byly v zahraniční literatuře opakovaně publikovány (Ramlau-Hansen.). U skupin 3, 4 a 5 kromě stanovení fyzické aktivity a stravování není definováno, kde byla diagnostikována osteopenie, jestli v oblasti, páteře, kyčle nebo předloktí, ani jaký přístrojem, což považuji za krajně nedostatečnou demografickou charakteristiku.

Dále není zohledněn výskyt zlomenin. Je prokázáno, že u pacientů po prodělané osteoporotické zlomenině bývá zcela běžný výskyt deficiencie vitamínu D, nehledě na skutečnost, že výskyt osteoporotické zlomeniny má zásadní vliv na strategii nasazení antiresorpční či osteoanabolické léčby, což velmi výrazně ovlivní sledované skupiny z roku 2009. V kontrastu s neuvedením výskytu zlomenin práce konstatuje optimističtější výsledky u pacientů s osteoporózou a „často nemusí jít ani o vysokou dávku vitamínu D, důležitou roli hraje vlastní zkušenost s prodělanou frakturou a důkladnost v edukaci, která má za následek pravidelné užívání léků.“ Tím autorka de facto přiznává zcela rozdílnou compliance v dávkování i rozdílné rizikové faktory a motivaci uvnitř i mezi jednotlivými skupinami.

U skupin 3 a 4 je konstatována suplementace 1000 IU na den, která rovněž naráží na uvedené dávkování Vigantolu v těchto letech, ale zároveň není specifikováno, kdy byla tato suplementace zahájena, zda byly suplementovány před 1. vyšetřením a jak dlouhou dobu. U skupin 4. a 5 je konstatována osteoporóza, opět není stanoveno místo měření, které by mělo být jednotné a ani rozptyl naměřených hodnot BMD, stejně jako data, kdy byla zahájena u skupiny 4 léčba alendronátem a kdy Vigantolem, podobně jako u skupiny 5 s léčbou Vigantolem. Není uvedeno ani s čím byla naměřená hodnota vitamínu D srovnávána, jakými metodami se posuzovala signifikance změn.

Když opominu skutečnost, že do roku 2007 byly hodnoty 20 nmol/l považovány za dolní hranici normy a extrémní heterogenitu skupin, je výpovědnost všech měření sporná.

Skupina prof. Paličky před 4 lety zkoumala validitu měření hladin vitamínu D a obeslala celkem 13 laboratoří 3 vzorky ke stanovení hladin vitamínu D, které užívaly výše uvedené hodnocené metodiky, a zjistila následujících skutečnosti: vzorek 1 měl rozptyl 155 - 517 nmol, vzorek č.2 rozmezí 56,9 -167 nmol a vzorek č. 3 vykazoval rozmezí 88,6 - 293 nmol. Tyto výsledky dokazují nesrovnatelnost jednotlivých výsledků mezi laboratořemi, ale i přes srovnatelnost uvnitř jedné laboratoře je porovnání s mezinárodními či národními standardy minimálně sporné.

Práce sice konstatuje průměrnou dobu slunečního svitu, ale neuvádí žádná data ohledně insolace jednotlivých skupin, resp. jedinců, stejně jako nevaliduje jejich eventuelní pobyt u moře, či konzumaci mořských výrobků a komorbiditu jako stavy po cholecystektomii, m. Crohn a další, které by mohly zásadním způsobem ovlivnit příjem nebo vstřebávání vitamínu D.

Studie z roku 2009 – zahrnuje tyto skupiny:

1. Skupina pacientek s osteopénií léčených 1000 IU Vigantolu tzn. 1000 IU D3
2. Skupina pacientek s osteopénií léčených 1000 IU Vigantolu a Calcichew tzn. 1200 IU D3
3. Skupina pacientek s osteoporózou léčených 1000 IU Vigantolu denně a 70mg alendronátu týdně
4. Skupina pacientek s osteoporózou léčených 1000 IU Vigantolu denně a 150 mg Bonvivy měsíčně
5. Skupina pacientek s osteoporózou léčených 1000 IU Vigantolu denně a 70 mg alendronátu spolu s 2800 IU vitamínu D3 týdně tzn. denní dávka 1400 IU D3
6. Skupina pacientek s osteoporózou léčených 70 mg alendronátu spolu s 2800 IU vitamínu D týdně tzn. denní dávka 400 IU D3

Tato skupina léčených pacientek vykazuje stejnou heterogenitu, jak s ohledem na neexistenci předem definovaných kritérií, tak verifikaci suplementace Vigantolem 666 IU v jedné kapce a následnou změna na 500 IU zhruba v polovině roku 2009. Další problém je v definici průkazu místa osteoporózy a dále skutečnosti, že není jasný vztah zahájení terapie a provedených měření stejně jako není kontrola compliance užívání terapie u jednotlivých skupin. Ve studiích se obvykle používá vitamin D v tabletách a při každé kontrole se počítají zbylé tablety, zvláště tehdy, když obsahují současně bisfosfonát a vitamin D, protože mají zásadní vliv nejen na redukci zlomenin, ale i hladinu vitaminu D.

Dále vůbec není řešena otázka vlivů ovlivňujících vstřebávání vitaminu D. Rozdílné budou vstřebované dávky při denní frekvenci podávání kapek, jiné při týdenní frekvenci a jiné u tabletové formy.

Výsledky měření by bylo místo popisu účelnější prezentovat v přehledném shrnutí v tabulce. Trojrozměrné grafy obsahují pouze srovnání 2 či 3 hodnot hladin vitaminu D.

Výsledky provedených měření v roce 2008 a 2009 pouze konstatují skutečnost, že hladiny zjištěné u vybraných skupin jsou v rámci rozmezí doporučeného výrobcem nízké a u běžného dávkování se je daří pouze krátkodobě zvýšit, nikoliv normalizovat.

V diskuzi jsou vyslovovány teze a myšlenky, které nejsou prací nijak podloženy, např. mohu se domnívat, že u venkovské populace budou hladiny vitaminu D vyšší, stejně tak konstatování, že tato studie prokázala, že problém může být větší než se udává.

Závěr práce neodpovídá definovaným cílům.

Literatura, která byla použita v práci a je v rozsahu 13 stran nemá uvedeny všechny odkazy v textu, kromě počátečních kapitol o etiologii, patogenezi a klasifikaci osteoporózy. Diskuze a závěr vůbec žádné odkazy neobsahuje a nemá ani oporu ve vlastních výsledcích práce.

Výše uvedenou problematiku by autorka měla publikovat v impaktovaném časopise, nebo alespoň recenzovaném zahraničním časopise v souladu s pravidly o disertačních pracích LF UK.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji práci k doplnění a přepracování.

V Plzni dne 17.1.2010 MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.