



KARLOVA UNIVERZITA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE  
ÚSTAV HYGIENY A EPIDEMIOLOGIE

Přednosta: Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.  
128 00 Praha 2, Studničkova 7

Oponentský posudek disertační práce

Studium koncentrace vybraných toxických a benefičních stopových prvků v lidském  
organizmu

Mgr. Andrey Batáriové.

Po pečlivém prostudování disertační práce (celkem 71 stran textu včetně seznamu 112 citovaných prací + seznamu vlastních publikací a jejich kopií včetně posterů do celkem 160 stran) podávám následující posudek.

Práce je příspěvkem ke stále aktuálnímu a často diskutovanému problému "referenčních" hodnot vybraných toxických (kadmium, olovo a rtuť) a benefičních prvků (měď, selen a zinek) v humánních materiálech. Již úvodem oceňuji skutečnost, že kolegyně Batáriová zpracovala materiál získaný standardním způsobem v rámci biologického monitoringu – tedy v rámci projektu, který podporuji od jeho založení a který patří k nosným programům Státního zdravotního ústavu. Naopak chybí mi relevantní zmínka o této skutečnosti v úvodu či poděkování v rámci poděkování školitele prof. MUDr. Mileně Černé, DrSc. Tento zjevný nedostatek autorka napravila odstavcem začínajícím na konci str.14 a pokračujícím na následující str.15.

K obecné části práce nemám žádné zásadní připomínky. Pouze pokládám za zvláštní, že po správném objasnění terminologie vážící se ke stopovým prvkům, děleným na esenciální a toxické, dala autorka v názvu přednost módnímu názvu "benefiční", ač jej na str.7 vysvětluje jako širší pojem, zahrnující prvky jak esenciální tak i prvky, u nichž esencialita nebyla zatím dostatečně prokázána, ale které mají na organismus (zřejmě člověka) příznivý vliv.

V případě mědi, selenu a zinku však byla jejich esencialita v závislosti na dávce prokázána nade vší pochybnost!

Na str. 11, 5 řádek zdola, postrádám zmínku o metalothioneinu, vedle správně citovaného ceruloplasmínu.

Na straně 13 lze souhlasit s filozofií stanovení a významu referenčních hodnot versus hodnot "normálních" čím jsme se mezi jinými zabývali s kolegou Kučerou a dalšími spolupracovníky (pro českou a slovenskou populaci) v polovině 90 let minulého století. Oceňuji, že autorka

vychází také z měření získaných na kvazi representačních, dostatečně početných vzorcích populace ČR odebraných na různých místech ČR s různou mírou i různým charakterem znečištění prostředí.

Na str. 14 ve druhém odstavci autorka konstatuje, že "Pokud nalezené hladiny xenobiotik opakovaně překračují zdravotně významné hodnoty II. typu je nutné provést příslušná preventivní opatření pro snížení expozice ". Jak si tato jistě dobře míněná doporučení autorka představuje v reálné praxi?

Na str.16, v posledním odstavci autorka správně vysvětluje, proč expozice je obvykle vyšší u dětí než u dospělých. V uvedeném, jinak správném vysvětlení mi chybí společný jmenovatel všech uvedených argumentů. Děti na rozdíl od dospělých rostou (!) a díky tomu jejich příjem potravy i nápojů na kilogram hmotnosti je vyšší než u dospělých osob. Proto v Minamatě, Sevesu i v případě nemoci z rýžového oleje (nemoc you sho) a dalších případech onemocněly nebo umíraly především děti.

Zvolená metodika vyhovuje současným představám a vyšetřený vzorek populace 3245 dospělých a 3075 dětí v uvedeném kontextu nám může mnoho zemí pouze závidět.

Díky volbě dárců krve jako referenční skupiny dospělé populace jsou ženy zastoupeny pouze 27%. Při počtu vyšetřených osob při hledání referenčních hodnot pro vybraných šest prvků stanovených podle jednotného protokolu, je počet vyšetřených žen nepochybně dostatečný. U dětské populace tento problém odpadá, protože poměr vyšetřených chlapců a děvčat (51 versus 49%) je optimální.

Ve studii byl respektován závazný princip informovaného souhlasu do studie zahrnutých osob. V případě dětí byl informovaný souhlas poskytnut rodiči.

Všichni zainteresovaní, v případě dětí rodiče vyplnili dotazník, ve kterém byl zaznamenán věk, délka pobytu v lokalitě, případná medikace, rtg. vyšetření, virová infekce a očkování v minulých třech měsících, suplementací potravními doplňky či profesionální expozice.

Dotaz: Dotazník byl vyplňován anonymně, doručen osobně či poštou? Nebo "řízeným rozhovorem"? Odebrané vzorky krve (5 ml) byly vyšetřovány i na jiná xenobiotika či stopové prvky?

Nálezy v moči přepočteny správně na kreatinin stanovený standardním způsobem.

Na str. 21 je z tabulky 4 ve které je uveden podíl spolupracujících laboratoří zřejmě postupná (a správná) koncentrace analytické části studie do laboratoře SZÚ.

Aniž bych měl pochybnosti o kvalitě práce spolupracujících laboratoří je principiálně výhodné z hlediska QLC analýzy omezit na co nejužší okruh laboratoří. Důvod je prostý. Stopová analýza, zejména biologických materiálů, je velice náročnou prací a nepatrné

odchylky od dohodnutého protokolu mohou vést – i díky technickému stavu laboratorní techniky- k významným, dodatečně obtížně interpretovatelným výsledkům. U vzorků moči je situace příliš pestrá. Pět laboratoří (ač pracujících podle stejného protokolu) je z hlediska QLC trvale neudržitelný počet. V roce 2002 je situace optimalizována, v roce 2003 opět “zpestřena”. Proč ?

Statistické metody byly zvoleny správně. Neparametrický Kruskal - Wallisův test je díky log-normálnímu rozdělení naměřených hodnot obvyklému u stopových prvků nejvhodnějším pro tento účel.

A teď k jednotlivým prvkům.

U kadmia autorka potvrdila jeho vyšší hladiny u kuřáků jak v krvi tak i v moči (v podstatě filtrátu krve). Na konci stránky 24 autorka konstatuje, že “Pasivní kuřáci měli nesignifikantně vyšší koncentrace kadmia v krvi ve srovnání s kuřáky”. Můj dotaz: Na jaké hladině významnosti se pohyboval tento rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky?

U olova potvrdila autorka potěšitelný sestupný trend plumbémie obvykle přičítaný zavedení bezolovnatého benzínu. Vyšší hodnoty plumbémie v kategorii seniorů zřejmě závisí na depu olova v kostech.

U rtuti autorka správně upozorňuje na konzumaci ryb pro gravidní ženy s rizikem neuropsychických problémů dětí v důsledku transplacentárního poškození plodu. Vylučování rtuti močí poukazuje spíše na chronickou expozici a má vztah i k počtu amalgámových výplní. Zajímavým zjištěním je (v porovnání s olovem) vyšší koncentrace rtuti v krvi nekuřáků v porovnání s kuřáky. V této souvislosti jak uvádí autorka, bohužel bez uvedení nějaké citace, se spekuluje o rozdílném uvolňování rtuti z amalgámových výplní u kuřáků a nekuřáků.

Nejzajímavější nálezy demonstruje autorka u mědi, signifikantně nižší poměr zinek/měď byl nalezen u žen používajících orální antikoncepci, co koreluje s vyššími hladinami mědi v krvi žen užívajících tuto formu antikoncepce.

U selenu se zabývá autorka podrobně jeho potenciálním deficitem a zmiňuje v této souvislosti Keshanskou nemoc. Postrádám však alespoň zmínku o opačné situaci, tedy o toxických účincích nadměrného přívodu selenu. Selen totiž patří ke stopovým prvkům, kde rozmezí optimální denní dávky není dramaticky odlišné od dávky toxické a kombinovaná expozice selenu se rtutí, arzénem a dalšími stopovými prvky je velice vděčným experimentálním modelem kombinovaných účinků xenobiotik.

Poněkud překvapivé je zjištění sice statisticky nevýznamného, ale nepřehlédnutelného rozdílu v koncentraci zinku v moči u kuřáků v porovnání s nekuřáky (397 proti 376  $\mu\text{g/g}$  kreatininu). Má autorka nějakou hypotézu v uvedeném kontextu?

K referenčním hodnotám navrženým na základě analýzy výsledků nemám žádné námitky. Souhlasím s autorkou, že jejich stanovení představuje základní informaci pro srovnání dat v rámci národních i mezinárodních studií v oblasti esenciálních i toxických stopových prvků, které byly předmětem oponované disertace.

Závěr:

Oponovaná disertační práce je příspěvkem k aktuální problematice expozice člověka stopovým prvků včetně stanovení referenčních hodnot pro 6 z nich. V posudku uvedené dotazy a případné výtky jsou myšleny pro budoucí vývoj systému monitoringu. Objem vyhodnocených výsledků na jejichž statistické analýze se Mgr. Andrea Batáříová osobně významně podílela, zasluhuje uznání stejně jako způsob jejich statistického zpracování a do značné míry i jejich následná interpretace.

Doporučuji proto aby po úspěšné obhajobě disertační práce byl autorce udělen titul PhD v oboru preventivní lékařství.

V Praze dne 7.3.2007



Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.