

Recenze disertační práce

název: Souvislost cirkadiánních rytmů a vybraných biopsychosociálních jevů u zdravé a klinické populace. Revize subjektivních a objektivních metod stanovení cirkadiánního fenotypu v České republice.

autorka: Mgr. Eva Fárková

oponent: doc. PharmDr. Alena Sumová, CSc., DSc.

Disertační práce si kladla 3 samostatné cíle, které byly řešeny v nezávislých studiích a podle toho je i strukturována po formální stránce. Skládá se celkem ze 100 stran textu (dvojitého řádkování), z čehož 35 stran je literární úvod, 30 stran tvoří výsledková část spolu s dílčími diskuzemi pro každou studii zvlášť, 2 strany jsou věnovány zhodnocení cílů práce, 1 strana shrnuje limitace a budoucí potenciál, 1 strana obecný závěr, citace jsou na 12 stranách a zbytek jsou přílohy.

Konkrétní cíle jsou:

Cíl 1/ Stanovit chronotyp a míru sociálního jet-lagu u vybraného vzorku české populace a sledovat souvislosti s pohlavím, věkem, BMI a dalšími parametry napříč sociodemografickými kategoriemi.

Cíl 2/ Zjistit, zda chronotyp a míra sociálního jet-lagu hraje roli v léčbě obezity.

Cíl 3/ Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

Cíle práce jsou aktuální a získané výsledky potvrzují již dříve publikované práce. Autorka používá obecně zavedené nástroje pro posouzení cirkadiánního fenotypu u vzorku respondentů internetového dotazníkového šetření. Originální výsledky představuje studie 3, která si kladla za cíl provést srovnávací analýzu cirkadiánních a spánkových parametrů získaných z dotazníků, spánkových deníků a aktigrafů. Dle údajů uvedených v disertační práci byly výsledky prezentované v této práci publikovány v jedné prvoautorské práci (IF 1.197) a druhá práce byla v době recenze v tisku (IF 0.773). Seznam prací autorky dále obsahuje publikace bez IF nebo práce bez vztahu k disertační práci.

Svůj posudek jsem rozdělila do několika rovin, které se týkají jak formálních tak faktických aspektů předkládané práce:

1. Komentář k obecně k formální stránce celé práce:

Citace prací: Citace často neodkazují na původní zdroje a jsou nahrazeny souhrny i tam, kde by bylo vhodné uvést původní zdroj (speciálně v případech, kde je popsán konkrétní výsledek). V případě souhrnných prací (review) by bylo vhodné uvádět

„shrnutí v“ tak, aby bylo odlišeno od primárních citací. Přehledné články by měly být použity pro odkaz na širší problematiku související s tématem.

Celý odstavec na str. 35 zabývající se změnami hladin jednotlivých hormonů během dne a noci zcela postrádá citace.

Terminologie. Dovoluji si zde poukázat na některé nepřesnosti v terminologii, nikoliv za účelem snížení hodnocení kvality práce, ale především proto, že se disertační práce často stávají studijním materiálem pro studenty, tedy příští generace českých chronobiologů, a je proto dle mého názoru třeba zachovat a sjednotit český ekvivalent anglických termínů a jejich správný význam.

Níže uvádím příklady.

Termín „fotoperioda“:

Tento termín je v chronobiologii vyhrazen pro označení měnící se délky dne během roku a s tím souvisejících sezónních procesů. Zde je v textu termín použit nepřesně pro označení dokonce dvou různých parametrů –

1. na str. 17, 19 a jinde je používám jako obecné označení pro cyklus dne a noci
2. na str. 35, 1. odst. je použit pro označení pouze světlé části dne, jak vyplývá z textu: „...během aktivní fáze rytmu u člověka tedy během fotoperiody...“

Termín „entrainment“:

str. 18: terminologie synchronizace versus entrainment: termín entrainment a to jak se liší od termínu synchronizace není správně vysvětleno. Z popisu není jasné, zda a jak se od sebe oba termíny liší.

Termín „circadian misalignment“:

str. 18: termín „*circadian misalignment*“ je přeložen do češtiny otrocky jako „nesouosost/odklon“ (google translator?), správnější a přesnější překlad je však „nesoulad“. V textu se pak později opakuje střídavě nepřeložený termín „circadian misalignment“ (např. str. 27), a opět český překlad „cirkadiánní nesouosost“ (na str. 28, kde byla navíc opět zavedena zkratka CM – viz poznámka níže o používání zkratk). Bylo by dobré sjednotit a konzistentně používat buď zavedený český ekvivalent nebo anglický termín nebo zkratku.

str. 21: - termín „--denní a noční světelné cykly“ je zcela nejasný – předpokládám, že bylo myšleno cykly střídání světla a tmy?

2. Formální chyby a překlepy:

Zkratky: obecně v celé práci se opakuje situace, kdy je zavedena zkratka a následně se v textu střídá její použití s použitím plného termínu. Zkratku je nutno uvést při prvním výskytu daného termínu a následně ji důsledně dodržovat v celé práci.

obecně to platí pro již zmíněnou zkratku CM, ale i pro další zkratky – např. na str. 27 zavedena zkratka DM a dále použita nezkrácená verze a/nebo zkratka opakovaně (např. str. 32, 33, 37, atd.)

Téměř v celé práci: je **nesprávně uváděna** zkratka MSFsc (zavedena dle Roenneberga) jako **MSFcs**.

Stylistika a překlepy:

str. 23: poslední věta není srozumitelná.

str. 30: poslední věta potřebuje stylisticky upravit

str. 35: poslední věta ve 3. odstavci není dokončená

str. 50: slovo „dyzajn“ patří spíše do slangového jazyka

str. 67: Věta v posledním odstavci: „*Sohledem výzkumné hypotézy byly zjištěny významné rozdíly....*“

str. 70: odstavec shrnutí výsledků II: „... v případě, že šcřžže žena měla stabilní cirkadiánní rytmus (IS).“

3. Faktické poznámky:

Na str. 21 k otázce regulace hladin melatoninu autorka píše: „... syntéza a uvolňování melatoninu jsou stimulovány a inhibovány světlem na základě fázově responzní křivky.“ Prosím autorku o vyjasnění takto definovaného mechanismu, a hlavně **jakým způsobem podle autorky světlo stimuluje uvolňování melatoninu?** Citace souhrnu Roenneberg et al., 2020 zde není relevantní (byť je tam o této problematice zmínka) a měla by zde být nahrazena citací práce, která se mechanismem uvolňování melatoninu zabývá.

K informacím o chronotypu na str. 23: Otázka vlivu pohlaví na chronotyp člověka by zde měla být podrobněji diskutována, jelikož z literatury je zřejmé, že nelze zobecňovat, jelikož významně závisí na věku.

Na str. 24-25: Jednotlivé chronotypy jsou zde definovány na základě hodnot teplotního minima. Autorka však v této části nezmiňuje práce, které definují chronotyp pomocí profilů hladin melatoninu nebo střední spánkové fáze, což je jsou ještě častější způsoby jejich definice, umožňující nepoměrně přesnější určení časového vymezení.

V textu na str. 41 se uvádí: „Česká verze MEQ (viz příloha)...“ **Uvedená příloha však v práci chybí.**

Na str. 42 autorka uvádí: „V ČR nejsou zatím dostupné žádné studie zabývající se psychometrickými vlastnostmi MCTQ“ - co konkrétně autorka postrádá?

Kapitola na str. 43 shrnující dostupné objektivní metody určení stavu cirkadiálního systému je značně zestručněna pouze na aktigrafii (použitou v práci), postrádá alespoň krátký přehled a citace k ostatním metodám, především „zlatému standardu“ – tj. stanovení hladin melatoninu.

Chybí celkové kritické zhodnocení použití aktigrafie jako metody pro určení chronotype, zejména související s faktem, že u člověka může být v běžném životě aktivita ovlivněna řadou faktorů, které s cirkadiálním systémem nesouvisí. Autorka pouze na str. 45 zmiňuje nevýhodu metody jako „...lehká nespolehlivost“ rozlišit odložení aktigrafu či pasivitu v bdělém stavu od stavu spánku“. Je třeba však říci, že pokud jsou tyto faktory přítomny v době před usínáním či po probuzení, může to zásadně ovlivnit přesnost spánkové analýzy a určení chronotypu.

4. Komentář a otázky k jednotlivým výsledkům:

Studie 1

Účastníci studie:

Jaká kritéria výběru byla použita? V textu na str. 51: se píše – „byli vyloučeni jedinci s extrémními hodnotami“ – kterých parametrů se to konkrétně týká?

Dále, tvrzení na str. 51, že „lze předpokládat, že většina lidí ve věku 25-50 let má stabilizovaný cirkadiální rytmus a pravidelný režim kromě nemoci a rodičovské dovolené“ je velmi zavádějící. Jedná se o skupinu, kde naopak lze předpokládat nepravidelný režim z důvodu pracovních a jiných aktivit a povinností apod.

Pro studii č. 1 vzorek zahrnoval 2703 účastníků. Pro určení chronotypu podle MEQ bylo zahrnuto 1680 lidí (tj. věk 25-50 a vyloučení těch co žili v domácím režimu?) (str. 53). Ale pro určení chronotypu podle MCTQ byl použit celý vzorek 2703 jedinců (str. 56) a tedy, že nikdo nebyl ze studie vyloučen. Znamená to tedy, že všichni účastníci vstávali bez budíku, což je základní předpoklad pro použití této metody? Zdá se to nepravděpodobné, jelikož z našich dat vyplývá, že až cca 26% respondentů nemůže volně zvolit čas probuzení ani o volných dnech, tj. nelze u nich vypočítat MSFsc a SJL. Jak bylo tedy dosaženo 100% úspěšnosti při výpočtu těchto hodnot? Kromě toho, vzorek obsahoval subjekty ve věku 18-89 let (str. 56) – byla provedena korekce na věk?

Chybí popis výpočtu MSFsc a SJL. Výpočet těchto parametrů není uveden a měl by být součástí Metod. Na str. 74 autorka píše, že SJL je subjektivně definovaná proměnná. Jak byl tedy stanovován? Je totiž známo, že ze své podstaty tak jak byly definovány, jsou obě proměnné na rozdíl od skóre MEQ objektivními hodnotami, jelikož respondent odpovídá pouze na dotaz ohledně svého skutečného denního režimu. Tímto se hodnoty spíše blíží aktigrafii. V souladu s tím autorka sama cituje na str. 47 práce, ze kterých vyplývá, že aktigrafie koreluje spíše s MCTQ než s MEQ!

Chybí vizualizace dat, např. ve formě histogramu, která by na první pohled umožnila přehledně porovnat data s dříve publikovanými soubory.

Diskuze:

Autorka uvádí, že práce odhaluje nové souvislosti. Chybí však informace, které ze získaných výsledků nebyly dříve publikovány. Hypotéza o souvislosti SJL a chronotypu je v literatuře hojně diskutována a prokázána.

Autorka na str. 60 uvádí, že v její práci „*byly potvrzeny výsledky předchozích studií o závislosti chronotypu a věku*“, avšak tato část práce faktor věku vůbec nehodnotí.

Studie 2

Autorka formulovala na str. 61 hypotézu: „Aktigrafické parametry se změni v důsledku změny hmotnosti“ – není však jasné, jak byl testován kauzální vztah?

Ve studii bylo celkem 75 žen ve věku 18-50 let – byla provedena korekce na věk pro výpočet chronotypu? Zvláště když vyšla významná asociace mezi chronotypem a věkem i u daného souboru (graf 4)?

Z grafu č.3 je patrný malý počet jedinců ve skupinách podle chronotypu a navíc věkově odlišné složení skupin. Počet případů pozdního chronotypu je významně menší (n = 10) vzhledem k ostatním a jsou tam zastoupeny ženy, které jak zhubly (n=3), tak i přibraly (n=3), nebo u nich nebyla žádná změna (n=4). Jakou výpovědní hodnotu má tento výsledek?

SJL neměl vliv na změnu BMI – opět není řečeno, jak byl počítán, a jak si to autorka vysvětluje vzhledem k ostatním závěrům?

Nebyl zjištěn vliv M10 na dBMI, ale byl prokázán vliv celodenní aktivity (mesor), tj. na začátku studie stejný, ale na konci studie se lišil – ty ženy co přibraly, měly snížené množství celkové aktivity v průběhu léčby, u těch co zhubly, se celková aktivita nezměnila. Jak si autorka vysvětluje pokles celkové aktivity a ve kterou denní dobu to bylo? Pro podporu autorčiných závěrů, by bylo vhodné ukázat graf, ve kterém by byl efekt na mesor vyjádřen individuálně, tj. aktivita na začátku a konci měření by byla korelována s BMI individuálně pro každou účastnici pokusu.

str. 70: Jak by vypadal graf závislosti IS vs. BMI? Autorka uzavírá výsledky s tím, že „...se ženám se stabilním rytmem daří lépe hýbat což je zjištění, které má v léčebných postupech velký potenciál.“ Přitom následně na str. 71 shrnuje: „... stabilita rytmu přímo neovlivňuje úbytek hmotnosti..., avšak ovlivňuje míru denní aktivity (která má prokazatelně pozitivní efekt na hubnutí)...“. Efekt na hubnutí však v této práci prokázán

nebyl. Nakolik je tedy vztah mezi IS a schopností zhubnout skutečně relevantní pro léčebné postupy?

Věkové rozmezí 18 – 50 let je pro ženy příliš velké. Jak by vypadal histogram věkového složení? Zahrnutí žen ve věku kolem 50 let otvírá otázku, zda u nich již nezačal proces menopauzy – byla tato skupina odlišná od ostatních subjektů?

Diskuze: Vzhledem k tématu a získaným výsledkům by bylo vhodné zahrnout diskuzi o souvislosti mezi genetickou podstatou chronotypu a metabolickou poruchou včetně obezity.

Studie 3

Vyjádření na str. 79 „...*hodnoty MSFsc představují rozdíl volných a pracovních dní...*“ není přesné. MSFsc je definován jako preferované načasování doby spánku o volných dnech s korekcí na spánkový dluh nahromaděný během pracovních dní.

Závěr studie není vyvážený. Autorka na závěr studie shrnuje „... *že objektivní měření může směle nahradit subjektivní stanovení cirkadiálních markerů ... a studie by mohla přinést metodologickou revizi a velký užitek při koncipování dalších výzkumů...*“ Stejně tak ale výstup práce ukazuje, že není třeba relativně nákladného, nekomfortního a na zpracování náročného aktigrafického snímání, jelikož dotazníky samy o sobě poskytnou výstup s vyhovující přesností.

5. Obecné otázky na závěr:

V názvu je zmínka o cirkadiálním fenotypu České populace, je tedy nějak odlišný od dat publikovaných pro jiné země? Očekávala bych, že toto srovnání bude součástí závěrečné diskuze.

Parametrická analýza aktigrafu s určením akrofáze jako času maximální aktivity předpokládá, že aktivita člověka má kosinorový průběh. Je tomu v reálném životě skutečně tak?

Režim a stupeň fyzické aktivity nebyl během léčby standardizován ani kontrolován – jak lze tedy vyloučit, že výsledky nebyly ovlivněny právě tímto významným faktorem? Aktigrafie neposkytuje objektivní posouzení efektivity fyzické aktivity – tj. nerozliší zvedání hrnku s kávou od zvedání činky.

Závěrečné zhodnocení práce:

Disertační práce se týká aktuálního tématu, který je v literatuře hojně zastoupen a získané výsledky jsou zcela ve shodě s již publikovanými daty. Tento závěr je cenný z hlediska toho, že se jedná o respondenty výhradně české populace. Práce by zasloužila po formální stránce více pozornosti, nicméně prokazuje, že autorka je schopna analyzovat a statisticky zpracovat velké soubory dat a na základě těchto výsledků formulovat závěry. Je třeba též ocenit organizačně poměrně náročné experimentální uspořádání studie založené na spolupráci s obezitologickou klinikou. Závěrem lze shrnout, že studentka prokázala schopnost samostatné vědecké práce, a že nepřesnosti zmíněné v tomto posudku nejsou překážkou pro úspěšné obhájení této disertační práce.


doc. PharmDr. Alena Sumová, CSc., DSc.

v Praze dne 22.6.2020