Univerzita Karlova | 6479
Vytvořeno: 10.06.2024 v 08:19:37 | Odbor VV
Čj.: UKLFP/76279/2024-18
Č.dop.: | Zprac.
Listů: 2 Příloh: 1
Druh: písemné
UKLFP100492924 1

Posudek

Habilitační práce MUDr. Václava Šimánka, Ph.D. „Vitamin D - od epidemiologické studie k personalizované medicíně" je sepsána klasickým způsobem na 107 stranách textu, kdy technické části jako prohlášení, poděkování, seznam použitých zkratek, seznam tabulek a seznam obrázků nejsou číslovány. 22 stránek zahrnuje literaturu vesměs naprosto aktuální s klíčovými citacemi současné doby. Vlastní práce je strukturována do stručného úvodu, teoretické a praktické části, které jsou rozsahem vyvážené, popisující komplexně studovanou problematiku.

Zvolené téma je velmi aktuální, byť se na první pohled může zdát, že se jedná o detailně historicky popsanou a jednoduchou problematiku. Opak je však pravdou. Tématika je velmi rozporuplnou s řadou protichůdných studií a výsledků, které dokazují, že problematika vyžaduje velmi exaktní definice a odstínění řady bias či confounding faktorů, které mohou výrazně ovlivňovat výpovědní hodnotu jednotlivých studií. Problematika vitamínu D je široce studována, má řadu pozitivních signálů a možných korelací, avšak někdy i randomizované studie poskytují rnejednoznačné výsledky.

Habilitant v teoretické části popisuje epidemiologii, její metody, jednotlivé studie, stručně se věnuje personalizované medicíně. Dominantní část je věnována vitamínu D, jeho funkcím, vazbě na různé druhy onemocnění, hladinám vitamínu D v populaci a metodám jeho stanovení. V praktické části pak metodiku měření a použité studie.

Metody zpracování odpovídají zvolené problematice a zvoleným cílům. Vzhledem k nutnosti dostatečné velikosti souboru byl v případě onkologických diagnóz použit retrospektivní design, celkem bylo zahrnuto 6590 subjektů. Prospektivní studie byly použity u jednotlivých subpopulací města Plzeň, zahrnuto bylo 2855 subjektů. Cíl 1 a 2, tedy zjištění karence vitamínu D v populaci a jeho suplementace jsou na uvedeném souboru osob vyhodnotitelné. U retrospektivní studie je možno exaktně se vyjádřit pouze k některým druhům nádorových onemocnění, u jiných to velikost souboru neumožňuje.

Výsledky práce: Práce detailně analyzuje soubory probandů v prospektivních i retrospektivní studii a přináší robustní datový soubor s předem definovanými parametry. Práce splnila stanovené cíle, kdy zmapovala suboptimální hladiny vitamínu D u vybrané české populace, podobně zmapovala proces suplementace, který se pohyboval v jednotlivých souborech mezi 10-50%. Třetím cílem bylo prokázat hladiny vitamínu D u onkologických nemocných, kde se optimální hladiny vyskytovaly pouze u 25% pacientů. Výsledky dokresluje vhodně případová studie snížení hladin vitamínu v době akutní respirační infekce.
Autor v celé práci vychází z hypotézy, že nedostatečná hladina vitamínu D je rizikovou pro vznik a průběh jak respiračních, tak i onkologických onemocnění. Nedostatek vitaminu D může skutečně ovlivnit imunitní systém, protože vitamin D hraje imunomodulační roli, zvyšuje vrozenou imunitu up-regulací exprese a sekrece antimikrobiálních peptidů, což posiluje obranyschopnost sliznic. Nedávné metaanalýzy navíc prokázaly ochranný účinek suplementace vitaminem D na infekce dýchacích cest. Např. Bergman a kol. na souboru 11 randomizovaných placebem kontrolovaných studií s 5660 probandy ukazuje, že suplementace vitaminem D významně snížila riziko infekcí

dýchacích cest (poměr pravděpodobnosti [OR]: 0,64). Tento přehled také zjistil, že ochranný účinek vitaminu D byl větší ve studiích používajících denní jednotlivé dávky (300-2000 IU/den) (OR 0,51) ve srovnání s velkými dávkami podávanými v určitých intervalech (100 000 nebo 200 000 IU za měsíc nebo každé 3 měsíce). Podobná data vykazuje Martineau a kol. (25 randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 10 933 účastníků ve věku 0–95 let ze 14 různých zemí). Celkově byl prokázán významný příznivý účinek suplementace vitaminem D na snížení rizika prodělání alespoň jedné akutní infekce dýchacích cest (OR 0,88). V protikladu s tím je v současné době stanovisko Spojeného království, které tvrdí, že důkazy nepodporují doporučování suplementace vitaminem D k prevenci akutních respiračních onemocnění v běžné populaci. Obecně byla mezi primárními studiemi významná heterogenita účinku.
U onkologických onemocnění observační studie zkoumaly řadu jednotlivých nádorových onemocnění pro možné spojení rizika s hladinou vitaminu D. Vyšší hladiny vitaminu D jsou trvale spojovány se sníženým rizikem kolorektálního karcinomu a v menší míře karcinomu močového měchýře. Studie trvale neprokázaly žádnou souvislost mezi hladinami vitaminu D a rizikem rakoviny prsu, plic a několika dalších, méně častých druhů rakoviny. Naopak některé práce dokumentují asociaci mezi vysokými hladinami vitamínu D u rakoviny prostaty a pravděpodobně i rakoviny slinivky.
Velká studie suplementace vitaminu D, VITAL, hodnotila více než 25 000 účastníků ve věku 50 a více let (muži) nebo 55 a více let (ženy) s denní dávkou 2 000 IU vitaminu D plus omega-3 mastné kyseliny nebo placebo. Po 5 letech sledování měla skupina s vitaminem D/omega-3 stejný celkový výskyt rakoviny jako skupina s placebem. Výskyt karcinomu prsu, prostaty a kolorektálního karcinomu byl rovněž v obou skupinách stejný. Další velká studie suplementace vitaminem D, ViDA, provedená mezi Novozélanďany ve věku 50–84 let, také nenašla žádnou souvislost mezi suplementací a celkovým rizikem rakoviny.

Na druhé straně, na základě experimentálních studií rakovinných buněk a nádorů u hlodavců bylo zjištěno, že vitamín D má několik biologických aktivit, které mohou zpomalit nebo zabránit rozvoji rakoviny, včetně podpory buněčné diferenciace, snížení růstu rakovinných buněk, ovlivnění buněčné smrti (apoptózy), snížení tvorby krevních cév nádoru (angiogeneze) a snížení progrese nádoru a metastáz. Byť existují nejednoznačné výsledky klinických studií, prokazatelné imunopatologické mechanismy existují. To evokuje nutnost redefinice vstupních kritérií pro výběr pacientů do studií.
Tyto práce v podstatě potvrzují výsledky autora, kdy není možné exaktně stanovit a verifikovat plošný postup suplementace zejména v případě onkologických onemocnění a ukazují možné východisko právě v personalizované medicíně. Právě to považuji za nejcennější výstup práce vedle detailní analýzy více než 7000 tuzemských subjektů. Autor analyzuje detailně i možnosti suplementace. Jistým nedostatek nebo možná promarněnou příležitost vidím v tom, že prospektivní studie nebyly např. využity k analýze respiračních onemocnění právě ve vazbě na hladiny vitamínu D. To ale jistě nebylo v cílech práce.

K formální stránce práce mám jen drobné výhrady:

1. Místo pojmu náchylnost a expozice je lépe použít v epidemiologii často požívaný pojem vnímavost a expozice.

2. V seznamu tabulek jsou některé názvy identické pro dvojice tabulek. Pro přehlednost by bylo vhodné použít detailnější popis, aby bylo možné tabulky odlišit.

Závěr: Práce je zdařilým dílem, které má zdokumentovanou vědeckou, ale i didaktickou hodnotu. Autor se beze zbytku vyrovnal se stanovenými cíli, které v práci svými výsledky jednoznačně naplnil a prokázal schopnost vědecky pracovat. **Práci jednoznačně považuji za kvalitní habilitační práci a doporučuji ji k obhajobě před vědeckou radou.** Drobné výhrady nijak nesnižují vysokou kvalitu práce.

Otázky pro habilitanta:

1. Proč je Vitamín D nadále zařazován mezi vitamíny, když v poslední době bylo zjištěno, že se jedná o hormon.
2. Kromě vitamínů D2 a D3 existují méně známé vitamíny D4–D7. Vitaminy D5–D7 nejsou komerčně dostupné, jaká je jejich úloha?

V Hradci Králové 2.6.2024