

Prof. dr hab. Dariusz Marek Lebensztejn

Białystok, 29.08.2016r.

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

15-274 Białystok ul. Waszyngtona 17

Recenzja pracy doktorskiej lek. Karoliny Śledzińskiej pt. „Rola witaminy D₃ oraz polimorfizmu genu kodującego receptor witaminy D₃ w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci”

Witamina D należy do steroidowych organicznych związków chemicznych o działaniu plejotropowym. Badania naukowe przeprowadzone w ostatnich latach podkreślają nie tylko znany od dawna związek witaminy D z regulacją homeostazy wapniowo-fosforanowej ale również jej udział w patogenezie wielu chorób m.in. kardiologicznych, autoimmunizacyjnych, onkologicznych, endokrynologicznych, neurologicznych, immunologicznych czy gastrologicznych. Wielokierunkowe działanie witaminy D w dużej mierze jest możliwe poprzez obecność na powierzchni niemal wszystkich komórek człowieka receptora VDR. Znaczący wpływ witaminy D na wiele procesów fizjologicznych i patologicznych należy analizować wraz z badaniami wykazującymi na powszechny niedobór tej witaminy w wielu populacjach dorosłych i dzieci. Głównymi przyczynami jej niedoboru w organizmie człowieka jest obniżona synteza skórna oraz zbyt mała podaż z pokarmem; należy brać również pod uwagę upośledzenie wchłaniania tej witaminy oraz enteropatię z utratą białka związaną ze stanem zapalnym jelita. W świetle tych danych jednymi z chorób mogących potencjalnie mieć wpływ na zasoby witaminy D w organizmie są nieswoiste zapalenia jelit (NZJ). Badania analizujące metabolizm wapnia i fosforu w NZJ są niejednoznaczne; dyskusyjnym jest również wpływ witaminy D na ryzyko wystąpienia i nasilenia stanu zapalnego jelita.

Z powyższych względów uważam, że zaplanowanie, przygotowanie i przeprowadzenie przez lek. Karolinę Śledzińską badań nad rolą witaminy D i polimorfizmu genu kodującego receptor witaminy D u dzieci z NZJ jako tematu pracy doktorskiej jest

oryginalnym i w pełni uzasadnionym wyborem a wyniki uzyskane z tej analizy mogą znaleźć zastosowanie w postępowaniu terapeutycznym dotyczącym suplementacji witaminą D w grupie dzieci z NZJ. Doktorantka przedstawiła do oceny pracę doktorską o klasycznym układzie (wstęp, hipoteza i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim) obejmującą 187 stron maszynopisu i zawierającą 68 rycin, 37 tabel oraz 290 pozycji piśmiennictwa. Pracę uzupełnia wykaz stosowanych skrótów, spis tabel i rycin oraz aneks (informacja o badaniu i świadoma zgoda badanego oraz ankieta).

W pierwszej części obszernego, liczącego 28 stron wstępu, Doktorantka omówiła liczne zagadnienia związane z witaminą D: strukturę i metabolizm tej witaminy, zapotrzebowanie i niedobory witaminy D w populacji ogólnej a także rolę witaminy D w procesach immunologicznych i chorobach przewodu pokarmowego. Druga część wstępu dotyczy zagadnień związanych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Doktorantka przedstawiła etiopatogenezę, charakterystykę i leczenie NZJ a także rolę witaminy D, polimorfizmów genu receptora witaminy D i czynniki wpływające na jej niedobór u chorych na NZJ. Należy podkreślić, że wybór zagadnień analizowanych we wstępie rozprawy doktorskiej ściśle wiąże się z tematem pracy i skutecznie wprowadza czytelnika w sferę prowadzonych badań. Tekst tego rozdziału jest napisany bardzo profesjonalnie i świadczy o dużej wiedzy i dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki do badań naukowych.

Należy podkreślić, że cele pracy zostały poprzedzone postawieniem hipotezy badawczej polegającej na stwierdzeniu, że u dzieci z NZJ występuje obniżone stężenie witaminy D we krwi oraz stwierdza się zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej a także, że istnieje związek polimorfizmów genu kodującego receptor witaminy D z przebiegiem NZJ w tej grupie wiekowej.

Doktorantka wyróżniła wiele celów szczegółowych dotyczących oceny stopnia niedoboru witaminy D oraz czynników wpływających na jej stężenie u dzieci z NZJ, oceny częstości występowania polimorfizmów genu receptora witaminy D oraz oceny ich związku z predyspozycją do zachorowania, przebiegiem klinicznym oraz wybranymi wynikami badań laboratoryjnych w tej grupie chorych. Dodatkowym celem rozprawy była analiza wskazań do suplementacji witaminą D w grupie dzieci z NZJ. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (nr 272/2011).

W celu zrealizowania celów pracy Doktorantka wraz z Promotorem zaplanowali badanie prospektywne przeprowadzone w latach 2011-2015. Do badania zakwalifikowano 62

dzieci z NZJ (34 z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 28 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) oraz 47 dzieci stanowiących grupę kontrolną; wszyscy pacjenci pozostawali pod opieką Klinicznego Oddziału Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci GUMed i/lub Pediatrycznego Szpitalnego Oddziału Ratunkowego COPERNICUS Sp. z o. o. w Gdańsku.

Zakres wykonywanych badań obejmował oprócz laboratoryjnych badań rutynowych również ocenę stężenia 25(OH)D w osoczu i oznaczenie polimorfizmów genu kodującego receptor witaminy D (Fok I, Apa I, Bsm I, Taq I i Cdx 2). Autorka szczegółowo opisała metodykę poszczególnych badań (w szczególności oznaczania polimorfizmów genu), co wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne i praktyczne do realizacji założeń pracy doktorskiej.

Statystyczna analiza danych została przeprowadzona z wykorzystaniem programu Statistica (wersja 8.0) i oparta o prawidłowo dobrane testy statystyczne. Wątpliwości może budzić jednoczesne podawanie średniej, mediany, zakresu wartości i odchylenia standardowego (tabela 13 i 15); dla rozkładu normalnego właściwymi parametrami jest średnia i odchylenie standardowe, a dla danych nie spełniających warunków rozkładu normalnego – mediana i kwartale.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła w sposób opisowy a także za pomocą tabel i rycin. Rozdział „Wyniki” jest bardzo obszerny. Z punktu widzenia recenzenta proponowałbym unikać powtarzania wyników analizy zawartych w tabelach i na rycinach lub na rycinach przedstawić tylko kluczowe dla analizy wyniki istotne statystycznie. Tego typu zmiana organizacji tekstu zwiększyłaby przejrzystość rozdziału. Pomocnym natomiast jest zamieszczenie przez Doktorantkę streszczenia wyników badań co ułatwia całościową ocenę pracy.

W kolejnym rozdziale („dyskusja”) Doktorantka podsumowuje i omawia własne wyniki badań, porównując je z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Dyskusja jest sprawnie prowadzona co świadczy o dużej wiedzy Doktorantki. Na uwagę zasługuje organizacja tego rozdziału polegająca na wyodrębnieniu podrozdziałów, co zdecydowanie poprawia analizę zawartych w nim treści. Ważnym elementem rozprawy jest zamieszczenie (w podrozdziale „podsumowanie”) ograniczeń pracy co świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Lek. Karolina Śledzińska wyciągnęła 9 wniosków, które są odpowiedzią na postawione pytania badawcze. Podczas przygotowywania pracy do druku proponuję

połączenie wniosku 2 i 3, gdyż oba dotyczą czynników wpływających na stężenie witaminy D we krwi badanych dzieci. W pełni się zgadzam ze stwierdzeniami Doktorantki dotyczącymi wniosków wynikających z wyników badań nad polimorfizmami genu receptora witaminy D w badanej grupie dzieci sugerującymi konieczność przeprowadzenia dalszych badań w większej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo zostało dobrane właściwie i zawiera zarówno najnowsze publikacje z zakresu przeprowadzanej rozprawy doktorskiej jak również kluczowe publikacje z lat ubiegłych. W niektórych punktach zauważyłem niejednolity sposób zapisu piśmiennictwa. Standardem cytowania nie jest też zamieszczanie informacji dotyczącej towarzystwa naukowego, którego organem jest czasopismo (np. cyt. 39, 53, 60, 64).

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na nieprawidłowe sformułowania: grupę badawczą (to Doktorant i Promotor) należy zamienić na grupę badaną (pacjenci), a poziom witaminy D na jej stężenie.

Wszystkie zamieszczone powyżej uwagi są natury technicznej i nie umniejszają wysokiej oceny rozprawy doktorskiej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca spełnia wszelkie warunki ustawowe (art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki: Dz. U. 2003.65.595. z póź. zm.) stawiane rozprawom doktorskim; wnoszę więc do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Śledzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii
i Alergologii Dziecięcej
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Lebensztejn

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Lebensztejn