

Dr hab. n.med. Urszula Grzybowska-Chlebowczyk
Klinika Pediatrii SUM
40-752 Katowice, ul. Medyków 16

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

Witamina D jest ważnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej, czego dowodem jest m.in. obecność receptora VD na komórkach układu immunologicznego-limfocytach T i B, monocytach oraz komórkach prezentujących antygen takich jak makrofagi czy komórki dendrytyczne. W przebiegu nieswoistych zapaleń jelit stopień niedoboru witaminy D wydaje się być związany z aktywnością choroby, rozległością zmian zapalnych w jelicie i niedożywieniem. Do czynników ryzyka zaliczono również mniejszą ekspozycję na promieniowanie słoneczne oraz stosowane leczenie. Dzieci z nzj stanowią szczególną grupę ryzyka niedoboru witaminy D. W przebiegu procesu chorobowego dochodzi do upośledzenia wchłaniania, enteropatii z utratą białka wtórną do stanu zapalnego w jelicie, w grupie tej w związku z chorobą ma miejsce obniżona ekspozycja na słońce oraz obniżona podaż witaminy D z diety. Biorąc pod uwagę istotną rolę czynników immunologicznych w etiologii nzj, uzasadnione są badania nad genami podatności na nzj zaangażowanymi w procesy immunologiczne. Jednym z genów - kandydatów wymienianych w badaniach nad patogenezą nzj jest gen receptora witaminy D.

Podjęta w rozprawie lek. Karoliny Śledzińskiej problematyka oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci jest zagadnieniem trudnym ze względu na wielość czynników mających wpływ na jej stan.

Rozprawę doktorską otwiera część teoretyczna zawarta we wstępie. W kilku podrozdziałach autorka przedstawiła w sposób przejrzysty metabolizm, czynniki ryzyka niedoboru witaminy D₃ u dzieci z nzj oraz dane dotyczące genu receptora witaminy D. Część teoretyczna jest dobrze napisana w oparciu o aktualną literaturę i dowodzi dobrego przygotowania doktorantki do planowania i prowadzenia badań. Hipoteza badawcza postawiona jest prawidłowo natomiast cele pracy proponuję podzielić na główne i

dotatkowe. W rozdziale materiał i metody proszę o dokładniejsze opisanie przyczyn hospitalizacji grupy kontrolnej, co ze względu na wyniki badań stężenia witaminy D w tej grupie uzyskane przez Doktorantkę wydają się konieczne.

Rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit zostało ustalone na podstawie między innymi badań endoskopowych dolnego odcinka przewodu pokarmowego i jedynie u części dzieci z podejrzeniem choroby Crohna także gastrokopii - wg aktualnych wytycznych wskazane jest wykonanie gastrokopii w przypadku podejrzenia wszystkich postaci nieswoistych zapaleń jelit u dzieci także wrzodziejącego zapalenia jelit. Również brak opisów obrazowania jelita cienkiego (enterografia w rezonansie magnetycznym). Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci aktualnie ocenia się w skali PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, a nie Truelove-Wittsa). Przed publikacją pracy konieczne ponownie przeliczenie aktywności choroby wg aktualnie obowiązujących zasad. Stan odżywienia dzieci mierzono za pomocą BMI. U dzieci obiektywniej byłoby jednak zrobić standaryzację poprzez znormalizowany wskaźnik masy ciała z-score BMI, uzyskany poprzez wystandaryzowanie wskaźnika masy ciała BMI dzieci do siatek centylowych (na podstawie badania OLAF i OLA). Rozdział dotyczący metodologii napisany jest w sposób zrozumiały, a zaplanowane metody badawcze i podział na kategorie wiekowe wydają się trafnie wybrane. Zastosowane metody statystyczne są dobrze dobrane w tego typu analizach do przedstawienia trafnych wniosków. Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki badań zostały szeroko przedstawione i zilustrowane licznymi wykresami i tabelami.

Należy zaznaczyć, że wszystkie badane dzieci z niej były w trakcie skutecznego leczenia i większość suplementowana witaminą D₃, co miało wpływ na uzyskane wyniki - wartość pracy na pewno byłaby większa gdyby porównać dzieci z nowo rozpoznaną chorobą przed włączeniem leczenia z aktualnie badanymi.

Analiza polimorfizmu genu receptora witaminy D nie wykazała różnicy w częstości ich występowania w grupie dzieci chorych i w grupie porównawczej. Jednakże występowanie genotypów heterozygotycznych dla polimorfizmów Cdx2 oraz BsmI genu receptora witaminy D zwiększyło ryzyko zachorowania na nieswoiste zapalenia jelit oraz wykazano

związek obecności homozygoty recesywnej dla polimorfizmów TaqI oraz BsmI genu receptora witaminy D z wyższym stężeniem witaminy D we krwi pacjentów z NZJ, który być może wyjaśnia zróżnicowane poziomy tej witaminy w grupie dzieci chorych na nieswoiste zapalenia jelit.

Dyskusja składa się wielu podrozdziałów, w których Doktorantka kolejno omówiła uzyskane wyniki, porównując je z wynikami najważniejszych badań, prowadzonych w ciągu ostatnich lat w kraju i na świecie. W podrozdziale 6.3.1 Doktorantka nie przeprowadziła dyskusji dotyczącej związku stężenia witaminy D₃ z aktywnością i lokalizacją choroby - konieczne jest uzupełnienie tej części dyskusji.

W podsumowaniu dyskusji Doktorantka krytycznie odnosi się do uzyskanych wyników, zwracając uwagę na konieczność dalszych badań na większych grupach chorych. Proponuję przeredagować wniosek 4, ponieważ badanie witaminy D₃ było wykonywane w trakcie skutecznego leczenia i suplementacji witaminą D₃, trudno wyciągać wniosek o mniej nasilonych zaburzeniach wchłaniania w przebiegu nzj. Układ pracy jest zgodny z powszechnie przyjętymi zasadami redagowania pracy naukowej. Rozprawę obejmuje 187 stron maszynopisu w tym 37 tabel, 68 rycin, 3 załączniki oraz spis 290 pozycji piśmiennictwa.

Rozprawa Doktorska lek. Karoliny Śledzińskiej pt. „Rola witaminy D₃ oraz polimorfizmu genu kodującego receptor witaminy D₃ w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci” spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytułach naukowych. Na tej podstawie wnoszę do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Karoliny Śledzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

H. Alibonczyk

