Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; sekretariat: tel. 71736 44 00, fax 71736 44 09

Prof. dr hab. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Łaskowskiego pt.: „Ocena wpływu witaminy D3 na częstość ostrych infekcji układu oddechowego u dzieci".

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną porad ambulatoryjnych. Stanowią około 50-60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych. Mogą wystąpić w każdym wieku, ale grupą szczególnie narażoną na zakażenia układu oddechowego są dzieci do 5 roku życia ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego, a także środowiskowe czynniki ryzyka oraz coraz powszechniej występujące alergie. Problemem jest nie tylko diagnostyka i leczenie infekcji układu oddechowego, ale określenie czynników usposabiających do nich, a wyzwaniem - poszukiwanie sposobów zmniejszenia zapadalności. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie witaminą D3, która zachowując funkcję witaminy, oddziałuje jednocześnie jako hormon steroidowy. Odkrycie receptora VDR witaminy D w większości ludzkich komórek pozaszkieletowych zasugerowało jej rolę w innych układach i narządach organizmu oprócz oddziaływania na metabolizm kości i gospodarkę fosforanowo-wapniową. Związek witaminy D z układem oddechowym wynika z jej znaczenia dla systemu odpornościowego organizmu. Wyniki licznych badań wskazują, że wywiera ona wpływ na wrodzoną odporność oraz nabytą odpowiedź immunologiczną, która odpowiada za aktywację limfocytów T i dojrzewanie komórek dendrytycznych.

W kontekście przedstawionych powyżej danych wybór tematu rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Łaskowskiego uważam za uzasadniony, podążający za współczesną wiedzą medyczną i klinicznie trafny.

Przedstawiona mi do oceny 92-stronicowa rozprawa doktorska jest zredagowana w sposób klasyczny dla tego rodzaju publikacji, zawiera zwięzły wstęp nt. witaminy D3, określenie założeń i celów pracy, opis metodyki i wyników, 10-stronicową dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim, wykaz rysunków, tabel i wykresów oraz piśmiennictwo w liczbie 155 pozycji. Piśmiennictwo, uporządkowane w kolejności pojawiania się w tekście,

jest nowoczesne i odpowiednio dobrane do tematu, obejmuje zarówno prace autorów polskich, jak i zagranicznych. Prawie 70% publikacji pochodzi z ostatnich 10 lat, kilka z 2017r.

Rozprawa została przygotowana starannie. Należy podkreślić przejrzystą formę pracy i dobrą redakcję tekstu.

We wstępie Autor scharakteryzował metabolizm witaminy D3. Przedstawił skrótowo jej wpływ na układ kostno-mięśniowy, immunologiczny, krążenia i nerwowy oraz związek z zaburzeniami glikemii i chorobami nowotworowymi, koncentrując się na doniesieniach klinicznych. Z dużym zainteresowaniem przeczytałam podrozdział pt. „Historia witaminy D3", w którym Autor podkreślił pionierski udział polskiego uczonego Jędrzeja Śniadeckiego w poszukiwaniu prawdopodobnych przyczyn krzywicy. Brakuje mi w tej części rozprawy przeglądu piśmiennictwa dotyczącego roli witaminy D3 w schorzeniach układu oddechowego. Wyniki badań z tego zakresu Autor omawia dopiero w części „Dyskusja". Umieszczenie ich we wstępie rozprawy byłoby w mojej ocenie pełnym wprowadzeniem w zagadnienia będące podstawą założeń i celu pracy. W kolejnych podrozdziałach „Wstępu" Autor przedstawił zapotrzebowanie organizmu na witaminę D3, interpretację wyników badania stężenia witaminy D3 w surowicy (normy) oraz polskie rekomendacje stosowania dawek profilaktycznych i leczniczych tej witaminy. Na podkreślenie zasługują podane przez Autora informacje dotyczące przedawkowania witaminy D3, co ma istotne praktyczne znaczenie w odniesieniu do częstej reklamy witaminy D w mediach.

Inne uwagi dotyczące tej części pracy są drobne:

- s.2: „W wątrobie, przy udziale cytochromu P-450 i enzymu 25-hydroksylazy witaminy D dochodzi do hydroksylacji witaminy D w pozycji 25". W rzeczywistości 25- hydroksylaza jest izoformą cytochromu P-450.
- s.3 „ Badania nad witaminą D3 i jej działaniem (…) chorobą społeczną, której „epidemię" obserwowano w połowie XVIII wieku". Już w XVII w. opisano „powszechną chorobę u dzieci zwaną krzywicą" (publikacje na ten temat datowane są na lata 1645-1660), co zresztą sam Doktorant podaje w dalszej części pracy.
- brak rozwinięcie skrótu POCHP (s. 6); powinno być GMCSFR zamiast GMCSR (s.6).
- s. 8 „Większość przeprowadzonych badań (?) wskazuje na to, iż wśród obywateli Polski (…)" - należy podać odnośne piśmiennictwo.
- tabela 3 (s.11) – brak maksymalnej dawki dobowej u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Za przeoczenie uważam podanie na str. 1: „cholekalcyferol- (….) prewitamina D3".

Cel pracy został przez Autora jasno sformułowany. Przedstawiony materiał kliniczny obejmował 176 dzieci w wieku 1-18 lat, u których oznaczono stężenie witaminy D3 we krwi, a następnie podzielono zależnie od uzyskanych wyników na grupę niedoborową (stężenie D3 do 30 ng/ml) i porównawczą (stężenie D3 powyżej 30 ng/ml). Pacjentom z obu grup podawano witaminę D3, odpowiednio w dawkach leczniczych i profilaktycznych. Określono średnią liczbę ostrych infekcji układu oddechowego przed włączeniem do badania i po 1-rocznym okresie obserwacji. Na podkreślenie zasługuje szczegółowe przedstawienie kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania. Niejasnym pozostaje, czy u badanych dzieci oznaczono stężenie witaminy D3, czyli cholekalcyferolu, czy częściej stosowane w praktyce klinicznej stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu, tj. 25(OH)D3. Jest to istotne, gdyż podana w rekomendacjach opracowanych przez Płudowskiego i wsp. ocena stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D, którą posługuje się Autor, dokonana została na podstawie stężenia w surowicy 25(OH)D3. Nie sprecyzowano także, jakie konkretnie dawki witaminy D3 podawano lub jaką przyjęto regułę ich stosowania. Sformułowanie „dawki odpowiednie dla wieku" jest nieprecyzyjne, gdyż zakres dawek, zarówno profilaktycznych, jak i leczniczych, jest szeroki. Grupa badanych dzieci została dodatkowo podzielona na podgrupy zależnie od wieku, w analizie danych uwzględniono także płeć pacjentów. Grupa porównawcza obejmowała tylko dzieci od 1 do 6 r. życia, podczas gdy grupa badana dzieci w wieku 1-18 lat. Ten brak komplementarności rzutuje na siłę przedstawionych obserwacji i wniosków. Zdecydowanie pracę wzbogaciłoby oznaczenie stężenia witaminy D3 po rocznym okresie obserwacji. Uzyskane wyniki mogłyby być istotnym udokumentowaniem wpływu stosowanej suplementacji witaminy D3 na częstość występowania infekcji układu oddechowego. Interesującym byłoby również określenie częstości infekcji dróg oddechowych w grupie dzieci niepoddawanych interwencji lekowej. Brak powyższych oznaczeń nie umniejsza jednak wartości pracy, a tylko stanowi zachętę do jej kontynuacji.

Wyniki badań przedstawiono w przejrzysty sposób na 37 stronach (w tym w 12 tabelach i na 35 wykresach). Recepcję tej części pracy poprawiłoby umieszczenie statystyk opisowych na początku rozdziału „Wyniki". Doktorant wykazał m.in. niedobór witaminy D3 u wszystkich badanych dzieci w wieku 7-18 lat, a średnie stężenie witaminy D3 u dzieci w wieku 4-6 lat było niższe niż u dzieci w wieku 1-3 lata. W grupach dzieci w wieku 1-3 i 4-6 lat z niedoborem witaminy D3 częstość infekcji dróg oddechowych była wyższa (ale tylko w drugiej z wymienionych grup w sposób statystycznie istotny) niż u dzieci z prawidłowym stężeniem witaminy D3.

Po zastosowaniu suplementacji witaminą D3 częstość infekcji dróg oddechowych zmalała w sposób istotny statystycznie: w grupie dzieci w wieku 1-3 lata prawie dwukrotnie, a w kolejnych grupach wiekowych 4-6 lat, 7-12 i 13-18 lat odpowiednio niespełna 3-, 7,5- i 1,7-krotnie. W całej kohorcie częstość infekcji ujemnie korelowała ze stężeniem witaminy D3 we krwi. Dodatkowe uwagi dotyczące tej części rozprawy są następujące: nieprawidłowo zatytułowano podrozdziały, w których przedstawiono wyniki analizy korelacyjnej (4.2.5.4-4.2.5.7), gdyż nie porównywano grup, np. IB *vs* II B; nie podano wartości współczynników korelacji, tyko ich istotność statystyczną; nie podano wyników liczbowych istotności statystycznej różnic częstości infekcji między chłopcami a dziewczynkami (przedstawienie tylko na wykresach 31-34).

W rozdziale „Dyskusja" Doktorant umiejętnie skonfrontował rezultaty badań własnych z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o jego naukowej dojrzałości. Krytycznie odniósł się do cytowanych wyników metaanaliz oraz wyników badań, które jakkolwiek dotyczyły chorych z infekcjami układu oddechowego, to o zróżnicowanej etiologii, np. tylko wirusowej lub obejmowały pacjentów z konkretną jednostką chorobową (np. zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie ucha środkowego). W podsumowaniu Autor zwraca uwagę na wiele czynników, które mogą determinować częstość infekcji układu oddechowego. Zasadnie podkreśla konieczność dalszych badań i obserwacji nad suplementacją witaminy D3 i monitorowaniem jej stężenia u dzieci z tym problemem zdrowotnym. Uzyskane przez Doktoranta rezultaty badań były podstawą do sformułowania czterech końcowych wniosków, zgodnych z celami pracy. Wśród nich szczególnie warty podkreślenia jest opisowy wniosek wskazujący, że u wszystkich dzieci, u których zastosowano witaminę D3 (w dawce leczniczej lub profilaktycznej) zaobserwowano istotny statystycznie spadek częstości infekcji układu oddechowego. Ma on dużą wartość praktyczną. Wniosek drugi wymaga przeformułowania i większej ostrożności: częstsze występowanie infekcji układu oddechowego u dzieci w wieku 1-6 lat z niedoborem witaminy D3 w porównaniu z dziećmi z prawidłowym stężeniem witaminy jest istotne tylko w podgrupie wiekowej 4-6 lat; z kolei infekcje u dzieci otrzymujących witaminę D3 w dawkach profilaktycznych w porównaniu z dziećmi na dawkach leczniczych nie są znamiennie częstsze. Wniosek trzeci w pierwszej części wynika z przyjętych założeń i kwalifikacji do grup badanych. W jego drugiej części powinno być: „w całej badanej grupie dzieci stwierdzono związek pomiędzy niedoborem witaminy D3 a częstością infekcji układu oddechowego. Dotyczyło to szczególnie pacjentów w wieku od 1 do 3 roku życia oraz od 13 do 18 roku życia". Ponadto w streszczeniu Doktorat zamieścił

wniosek o witaminie D3 jako bezpiecznym czynniku immunomodulującym. Nie było to przedmiotem badania, zatem powyższe sformułowanie nie wydaje się zasadne.

Podsumowanie

Wszelkie powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy oceniającej wpływ witaminy D3 na częstość ostrych infekcji układu oddechowego u dzieci. Materiał kliniczny jest reprezentatywny. Autor wykazał, że posiada umiejętności planowania i realizowania badania naukowego. Uzyskane przez niego wyniki są ciekawe i mają istotne znaczenie, zarówno poznawcze, jak i kliniczne. Stanowią one istotny wkład w badaniach nad plejotropowym działaniem witaminy D3.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Pawła Łaskowskiego w pełni spełnia kryteria wymagane przepisami ustawy dotyczącej prac doktorskich (art.13 ustawy z 14 marca, 2003 r. o tytule i stopniach naukowych z późniejszymi zmianami). Wobec tego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, dnia 31.05.2017r.