



## UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Katedra Pediatrii

20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6  
tel. 81 71 85 477; e-mail pulmonologia@uszd.lublin.pl

Lublin, dnia. 5.08.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska  
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej  
Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Prof. A. Gębali 6, 20-093 Lublin  
e-mail: violetta.opoka-winiarska@umlub.pl

### RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**lek. Macieja Konrada Stawickiego**

pt. Status witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami reumatycznymi

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Paweł Abramowicz

Witamina D, jej metabolizm i plejotropowe działanie u pacjentów z rozpoznanymi przewlekłymi chorobami są stale interesującymi tematami. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną w wieku rozwojowym. Dominującym objawem jest zapalenie stawów, niemniej w przebiegu choroby może wystąpić zajęcie innych narządów i układów. Wyodrębnione postacie choroby są oddzielnymi jednostkami o różnej patogenezie i przebiegu klinicznym. Wpływ witaminy D na przebieg chorób reumatycznych u dzieci i dorosłych, jej związek z aktywnością choroby i odpowiedzią na leczenie nie został dotychczas wyjaśniony.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja Konrada Stawickiego przygotowana pod kierownictwem promotora prof. dr hab. n. med. Jerzego Konstantynowicza i promotora pomocniczego dr n. med. Pawła Abramowicza podejmuje problem określenia wpływu witaminy D na przebieg i aktywność MIZS oraz ocenę powiązania ze stosowanym leczeniem. Temat rozprawy dotyczy zatem ważnego i aktualnego problemu badawczego i odpowiada na kliniczny problemem pacjentów chorych na MIZS i inne choroby reumatyczne u dzieci.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu 2 spójnych tematycznie publikacji, jednej pogładowej i jednej oryginalnej. Prace zostały opublikowane w czasopismach z listy Journal Citation Reports, o łącznym współczynniku wpływu IF – 9,9, łączna liczba punktów MNiSW/KBN wyniosła 210 punktów. W obu publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Wysokie współczynniki wpływu IF świadczą o istotnej wartości prac i pozytywnej ocenie niezależnych recenzentów. Zbiór zawiera kserokopie 2 opublikowanych prac oraz oświadczenia współautorów. Praca oryginalna posiada zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (uchwała nr R-I-002/337/2019).

Układ całej pracy jest prawidłowy i składa się z 73 stron wydruku jednostronnego w typowym układzie: wykaz stosowanych skrótów, wykaz tabel i rycin, informacja o publikacjach stanowiących rozprawę doktorską, wstęp, cel pracy, omówienie publikacji składających się na rozprawę doktorską, kopie publikacji, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów i załączniki. Piśmiennictwo obejmuje 53 pozycje podane w kolejności cytowania. Praca zawiera 1 rycinę i 4 tabele. Rozprawa jest prawidłowo zredagowana.

Wstęp pracy, który zajmuje 5 stron prawidłowo przedstawia przedmiot badania oraz wprowadza w problem znaczenia witaminy D w chorobach reumatycznych. Doktorant opisał mechanizm działania witaminy D w regulacji homeostazy wapnia oraz także inne plejotropowe działania, w tym immunomodulujące oraz w procesie zapalenia.

Dodatkowego komentarza wymagałyby kilka z poruszanych tematów. Doktorant podaje rekomendowane stężenia witaminy D. Komentarza wymagałoby odniesienie tych rekomendacji oddzielnie do dzieci zdrowych i z przewlekłymi chorobami. O ile rekomendacje do suplementacji witaminy D u zdrowych dzieci są ogólnie zgodne, to dyskusyjne jest dostosowanie dawki witaminy D do stężenia w surowicy u zdrowych dzieci. Czy znane są dowody potwierdzające korzyści z takiego działania u zdrowych dzieci?

Cele rozprawy doktorskiej przedstawiono w postaci 3 zadań. Jako główny cel wybrano ocenę statusu witaminy D u dzieci i młodzieży leczonych z powodu MIZS.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę zaopatrzenia w witaminę D dzieci i młodzieży chorych na MIZS
2. Określenie powiązań między stężeniem 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w krwi, klinicznymi wykładnikami aktywności choroby i leczeniem stosowanym w MIZS
3. Poszukiwanie potencjalnych czynników ryzyka niedoboru witaminy D w grupie pacjentów z MIZS.

Cele pracy zostały sformułowane poprawnie.

Omówienia publikacji składających się na rozprawę doktorską prawidłowo przedstawiają dane z artykułów podzielone na wstęp, opis materiału, metod i wyników oraz wnioski.

Pierwszą publikacją stanowi artykuł poglądowy autorów Stawicki MK, Abramowicz P, Sokolowska G, Wołeszo S, Grant William Burgess, Konstantynowicz J. Can vitamin D be an adjuvant therapy for juvenile rheumatic diseases? opublikowany w *Rheumatology Internationale* w 2023 roku 43(11):1993-2009; doi: 10.1007/s00296-023-05411-5. (IF = 4.0, punktacja MNiSW / MEiN=70). Celem pracy była analiza oraz podsumowanie dostępnych danych na temat potencjalnej roli witaminy D w leczeniu wybranych chorób reumatycznych u dzieci. Z dostępnych baz piśmiennictwa naukowego wybrano publikacje dotyczące wpływu suplementacji i optymalnego stężenia witaminy D na przebieg wybranych chorób. Przeanalizowano dane z ostatniej dekady dotyczące najczęstszych chorób reumatycznych u dzieci: MIZS (9 badań), młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego (7 badań), i zespołów autozapalnych (7), a także młodzieńczej twardziny układowej i młodzieńczych idiopatycznych mioPATII zapalnych. Doktorant wraz z zespołem w kolejnych częściach przedstawia problem naukowy, metodykę analizy, dokładnie opisuje aktualne dane dotyczące metabolizmu, optymalnych stężeń i rekomendacji suplementacji witaminy D, plejotropowe działanie witaminy D, oraz działanie witaminy D w odniesieniu do poszczególnych chorób reumatycznych w wieku rozwojowym. Należy podkreślić, że jest to bardzo szerokie opracowanie. Autorzy zebrali i przeanalizowali dostępne dane dotyczące działania witaminy D nie tylko na kośćce, ale także pozaszkieletowe w każdej z wymienionych chorób. Piśmiennictwo obejmuje 138 publikacji. Szczególnie interesujące są w mojej opinii informacje dotyczące pozaszkieletowego działania witaminy D z krytyczną ich oceną. Dane dotyczące najczęstszych chorób reumatycznych zostały przedstawione dokładnie i wyczerpująco, co

czyni tę publikację ważną pozycją literatury naukowej dla zainteresowanych tematem. Analiza wskazuje także na ograniczenia aktualnej wiedzy i potrzebę dalszych badań.

Dodatkowego komentarza w mojej opinii wymaga stwierdzenie, że kilka badań potwierdziło bezpieczeństwo i brak działań niepożądanych wysokich dawek witaminy D. Wobec znanych z praktyki i literatury przypadków podawania wysokich dawek witaminy D zdrowym i chorym dzieciom i obserwowanych skutków ubocznych, informacja o możliwych działaniach niepożądanych byłaby istotnym uzupełnieniem. Ważne w mojej opinii byłoby wspomniane wcześniej rozdzielenie informacji o rekomendacjach dla suplementacji witaminy D u dzieci zdrowych i z rozpoznanymi przewlekłymi chorobami reumatycznymi.

Drugą publikacją w cyklu stanowi oryginalna praca autorstwa Doktoranta i zespołu: Stawicki MK, Abramowicz P, Góralczyk A, Młyńczyk J, Kondratiuk A, Konstantynowicz J Prevalence of vitamin D deficiency in patients treated for juvenile idiopathic arthritis and potential role of methotrexate: a preliminary study opublikowana w 2022 roku w *Nutrients*, 14,8, 9 pp. doi: 10.3390/nu14081645 (IF = 5.9, punktacja MNiSW / MEiN = 140). Celem powyższej pracy była analiza poziomu zaopatrzenia w witaminę D oraz częstości występowania jej niedoboru wśród dzieci z rozpoznanym MIZS. Dodatkowo poszukiwano korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D a stanem klinicznym, wynikami innych badań laboratoryjnych, zastosowanym leczeniem obejmującym metotreksat (MTX) i glikokortykosteroidy (GKS).

Badaniem o charakterze przekrojowym objęto 189 pacjentów z rozpoznanym MIZS. Metodyka badania obejmowała analizę danych klinicznych, w tym aktywności choroby (JADAS 71) oraz wybranych parametrów laboratoryjnych (stężenia wapnia, fosforanów, aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). 25OHD). Dodatkowego komentarza wymagałaby informacja, że żaden z pacjentów nie przyjmował w chwili badania preparatów witaminy D.

Wyniki badania dotyczące potencjalnego powiązania MTX z witaminą D uważam za nowatorskie i najbardziej interesujące. W dyskusji przedstawiono dokładną analizę uwzględniającą wyniki badania własnego i dane z literatury dotyczące także reumatoidalnego zapalenia stawów. Podobnie odniesiono się do stosowania GKS. Doktorant wraz z Zespołem podsumowuje, że stosowanie MTX może prowadzić do upośledzonego wchłaniania jelitowego witaminy D, zaś hepatotoksyczne działanie MTX może zaburzać szlak syntezy witaminy D ograniczając hydroksylację kalcyferolu w wątrobie. Możliwy jest również niekorzystny wpływ MTX na przebieg skórnej syntezy witaminy D. Do przedstawienia tych zależności Doktorant przygotował i zamieścił w Rozprawie przejrzysty schemat. Interesujące jest, że nie wykazano

powiązania GKS z metabolizmem wapnia i fosforanów oraz witaminy D. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 47 pozycji, prawidłowo dobranych i cytowanych

Analiza wyników badania pozwoliła na wysunięcie ważnych klinicznie wniosków.

1. U większości pacjentów leczonych z powodu MIZS stwierdza się niedobór witaminy D niezależny od postaci klinicznej, aktywności choroby, płci, wieku oraz wybranych wskaźników zapalnych.

2. Długotrwałe leczenie MTX stanowi potencjalny czynnik ryzyka niedoboru witaminy D u dzieci i młodzieży z MIZS.

Obie publikacje uważam za bardzo ważne pozycje w piśmiennictwie dotyczącym znaczenia witaminy D w chorobach reumatycznych u dzieci, szczególnie w aspekcie dotychczas ograniczonych danych w tym temacie.

Całość rozprawy zakończona jest 5 ważnymi, klinicznymi i praktycznymi wnioskami, które odpowiadają na cele rozprawy.

1. U większości pacjentów leczonych z powodu MIZS stwierdza się niedobór witaminy D, niezależny od postaci klinicznej, aktywności choroby, płci, wieku oraz wybranych wskaźników zapalnych.

2. Długotrwałe leczenie MTX stanowi potencjalny czynnik ryzyka niedoboru witaminy D u dzieci i młodzieży z MIZS. Stosowanie MTX może prowadzić do upośledzonego wchłaniania jelitowego witaminy D, zaś hepatotoksyczne działanie MTX może zaburzać szlak syntezy witaminy D ograniczając hydroksylację kalcyferolu w wątrobie. Możliwy jest również niekorzystny wpływ MTX na przebieg skórnej syntezy witaminy D.

3. Ponieważ pacjenci leczeni z powodu MIZS, szczególnie z użyciem MTX należą do grupy ryzyka niedoboru witaminy D, uzasadnione jest zalecenie regularnej systematycznej suplementacji witaminy D w tej grupie, przy czym dawka powinna być modyfikowana w zależności od aktualnego stężenia 25(OH)D w krwi.

4. Stosowanie pomostowej steroidoterapii w MIZS wydaje się nie mieć wpływu na stężenie witaminy D, ale może mieć wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, jednakże przekrojowy charakter przeprowadzonego badania oraz zbyt mała grupa badana dyktują ostrożność w interpretacji tych powiązań.

5. Immunomodulujące działanie witaminy D oraz jej regulacyjny wpływ na procesy zapalne może mieć istotny wpływ na przebieg chorób reumatycznych wieku dziecięcego, ale wymaga



potwierdzenia w przyszłych, dobrze zaprojektowanych badaniach naukowych. Podobnie udział witaminy D w terapii MIZS, a także innych chorób reumatycznych okresu rozwojowego, ma wiele korzystnych aspektów, ale lecznicza rola witaminy D nie może być na obecnym etapie wiedzy usankcjonowana.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Macieja Konrada Stawickiego stanowi znaczący wkład w poznanie znaczenia witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami reumatycznymi. Podjęty temat jest ważny, a rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego. Należy podkreślić, że prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku IF. Cele prac zostały sformułowane poprawnie, metody i narzędzia badawcze prawidłowo dobrane i zastosowane. Analiza wyników oraz dyskusja zostały przeprowadzone prawidłowo oraz posumowane logicznymi wnioskami. Doktorant sprawnie korzystał ze źródeł, prawidłowo dobierając literaturę naukową. Zawarte w Rozprawie publikacje są dowodem szerokiej znajomości tematu i zawierają informacje ważne dla praktyki klinicznej. Poniższe moje uwagi do rozprawy w niczym nie umniejszają wartości pracy i wynikają z obowiązku recenzenta.

Dodatkowo dorobek naukowy Doktoranta, z wyłączeniem prac stanowiących cykl publikacji do rozprawy doktorskiej, składa się z 1 publikacji (IF:4, pkt. MNiSW/KBN: 70) oraz 8 doniesień zjazdowych, co zostało przedstawione w Rozprawie.

Przedstawiona do oceny praca lek. Macieja Konrada Stawickiego w mojej ocenie spełnia wymogi stawiane rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych określone w art.187. ust. 1. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz.742). Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Doktorant wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w dyscyplinie i umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Wnioskuje zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Macieja Konrada Stawickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
Prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska