



Prof. dr hab. Michał Żmijewski,
Kierownik Katedry Histologii,
Gdańsk Uniwersytet Medyczny,
ul. Dębinki 1a, Pokój 32
80-210 Gdańsk, Pomorskie
Polska
Tel: +48 583491437
Email: mzmijewski@gumed.edu.pl

Gdańsk, 22.07.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana lek. Macieja Konrada Stawickiego

Tematem przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej **lek. Macieja Konrada Stawickiego** jest: „Status witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami reumatycznymi”.

Promotorem pracy jest **Pan Prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz**, Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii I Chorób Metabolicznych Kości, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (UMB). Promotorem pomocniczym jest **Pan dr n. med. Paweł Abramowicz**, Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii I Chorób Metabolicznych Kości, Wydział Lekarski, UMB.

1) Ocena merytoryczna

a) trafność podjętej tematyki i jej oryginalność.

Choroby autoimmunizacyjne, do których zaliczane są choroby reumatyczne, stanowią coraz większy problem, nie tylko medyczny, ale również społeczny znacznie obniżając jakość życia. Natomiast, dostępne terapie, są często niewystarczające oraz obarczone szeregiem efektów ubocznych. Dostępne dane literaturowe mogą wskazywać, że wzrost zachorowań na choroby o podłożu autoimmunizacyjnym jest związany z rozwojem cywilizacyjnym, zmianą trybu życia, czy też z zanieczyszczeniem środowiska. Obserwowany od wielu lat niedobór witaminy D, uważany jest również za jeden z ważnych czynników sprzyjających rozwojowi chorób związanych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Powszechnie wiadomo, że witamina D jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu kostnoszkieletowego, ale jej funkcja wykracza daleko poza utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Coraz więcej wiadomo, o wpływie witaminy D na inne procesy fizjologiczne, w tym na działanie układu odpornościowego. Dlatego też, prowadzi się obecnie intensywne badania zarówno laboratoryjne, jak i kliniczne, w celu oceny wpływu witaminy D na działanie komórek układu immunologicznego oraz efektów niedoboru oraz suplementacji na rozwój i stopień zaawansowania chorób cywilizacyjnych. Wiele nadziei wiąże się z potencjalnym zastosowaniem witaminy D w chorobach autoimmunizacyjnych, takich jak choroby reumatyczne, gdyż wiadomo, że witamina D hamuje odpowiedź humoralną (zależną od przeciwciał), co powinno sprzyjać terapii.

Głównym celem badawczym rozprawy doktorskiej **lek. Macieja Konrada Stawickiego** była ocena statusu witaminy D u dzieci i młodzieży leczonych z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS; juvenile idiopathic arthritis, JIA). Należy, szczególnie podkreślić dobór grupy badawczej, gdyż choroby reumatyczne zwykle kojarzone są zwykle z pacjentami w zaawansowanym wieku, natomiast populacja dziecięca jest stosunkowo nieliczna i słabo scharakteryzowana. W tym miejscu, należy również docenić wkład zespołu **Prof. dr hab. n. med. Jerzego Konstantynowicza** w badanie tak unikatowej grupy pacjentów, dla których szybki i trwały powrót do zdrowia, warunkuje zarówno prawidłowy rozwój, jak i ma zasadniczy wpływ na normalne wejście w dorosłe życie. Dlatego uważam, że zarówno tematyka jak i dobór grupy badawczej, świetnie wpisuje się w potrzeby praktyki klinicznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska przygotowana zastała w formie zbioru manuskryptów, opatrzonych wspólnym wstępem, omówieniem prac oraz wnioskami. Taka forma jest zgodna z Art. 179 ust. 6-9 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1669 z późn. zm.). Praca zawiera **73 strony, w tym, przedruki dwóch publikacji pełnotekstowych**, które są podstawą przedstawionej do oceny rozprawy oraz oświadczenia autora rozprawy oraz współautorów ww. prac dotyczące ich udziału w prezentowanych badaniach. Manuskrypty składające się na rozprawę doktorską **lek. Macieja Konrada Stawickiego** to:

Praca 1.

Stawicki Maciej Konrad, Abramowicz Paweł, Sokolowska Gabriela, Wołęjszo Sebastian, Grant William Burgess, Konstantynowicz Jerzy. Can vitamin D be an adjuvant therapy for juvenile rheumatic diseases? *Rheumatology International* 2023, 43(11):1993-2009. doi: 10.1007/s00296-023-05411-5. IF = 4.0, punktacja MNiSW / MEiN = 70 Praca pogładowa

Praca 2

Stawicki Maciej Konrad, Abramowicz Paweł, Góralczyk Adrian, Młyńczyk Justyna, Kondratiuk Anna, Konstantynowicz Jerzy. Prevalence of vitamin D deficiency in patients treated for juvenile idiopathic arthritis and potential role of methotrexate: a preliminary study. *Nutrients* 2022, 14,8, 9 pp.

W obu pracach **lek. Maciej Konrad Stawicki jest pierwszym autorem**, Wszyscy autorzy prac wymienionych w cyklu wyrazili zgodę na wykorzystanie w/w manuskryptów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora lek. Maciejowi Stawickiemu. Oświadczenia te też jednoznacznie wskazują, że w pracach tych można wyodrębnić części wykazujące indywidualny wkład lekarza **Macieja Stawickiego** w ich powstanie. Warto podkreślić, że oprócz opracowania koncepcji badań, doktorant brał czynny udział rekrutacji pacjentów, opracowaniu statystycznym i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptów. Natomiast, jeśli chodzi o prace przeglądowe to lek. Maciej Stawicki opracował koncepcji tej pracy, zoptymalizował metodykę wyszukiwania i przeglądu literatury; dokonał analizy i interpretacji uzyskanych danych oraz napisał pierwszą wersję manuskryptu. **Wydaje się, więc, że udział lek. Macieja Konrada Stawickiego w wykonaniu części badawczej i analitycznej oraz przygotowaniu publikacji będących podstawą przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej był znaczący.**

b) opis uzyskanych wyników

Rozprawa doktorska Pana lek. Macieja Konrada Stawickiego składa się z dwóch publikacji, bezpośrednio związanych z rolą niedoboru witaminy D, w rozwoju i przebiegu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym w grupie pacjentów pediatrycznych.

Pierwsza praca (**Praca 1**), to artykuł przeglądowy świetnie wprowadzający, zarówno w tematykę badań nad rolą witaminy D w organizmie, jak i potencjalnym wpływie niedoboru witaminy D na rozwój chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Pracę tę przygotowano w oparciu o dobrze zaplanowany i przeprowadzony przegląd światowej literatury. Warto dodać, że jest to jedno z pierwszych, jeśli nie pierwsze, tak obszerne opracowanie skupione na populacji pediatrycznej, które ukazało się w renomowanym czasopiśmie poświęconym chorobom reumatycznym (*Rheumatology International*, IF=4). Z przedstawionego przeglądu najnowszej literatury wynika, że niedobór witaminy D, może przyczyniać się do rozwoju chorób o podłożu autozapalnym, w tym chorób reumatycznych wieku dziecięcego. Jednak przeprowadzone do tej pory badania, mają raczej charakter wstępny i wybiórczy, co w dużej mierze prowadzi do często odmiennych wniosków, sugerujących zarówno zasadniczy efekt jak i brak efektu suplementacji witaminy D na przebieg chorób reumatycznych u dzieci. Z pracy **lek Stawickiego**, wynikają jednak dwa zasadnicze i istotne z klinicznego punktu widzenia wnioski: „konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań, szczególnie dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań klinicznych z randomizacją”. Natomiast, biorąc pod uwagę, znaczny niedobór witaminy D w populacji ogólnej, odpowiednia suplementacja witaminy D jest konieczna, szczególnie wśród dzieci i młodzieży, u których niedobór witaminy D, może nie tylko powodować występowanie wad rozwojowych (np. krzywicy), ale również przyczyniać się do rozwoju innych chorób, w tym autoimmunizacyjnych, jak choroby reumatyczne.

Druga praca z cyklu, opiera się na ocenie parametrów klinicznych w grupie 189 pacjentów leczonych w Klinice oraz w przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku z powodu MIZS. Należy podkreślić, że przeprowadzenie badań na tak dużej grupie młodych pacjentów jest niewątpliwym osiągnięciem doktoranta, jak i całego zespołu **Prof. dr hab. n. med. Jerzego Konstantynowicza**. Celem pracy było nie tylko znalezienie potencjalnej korelacji między niedoborem witaminy D a występowaniem MIZS, ale również wpływu stosowanej terapii (metotreksat (MTX), czy glikokortykosteroidy (GKS)), na wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne. Wykazano, że zasadnicza część młodych pacjentów, bo aż 67,2%, charakteryzowała się niedoborem witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy mniejsze niż 20 ng/ml), natomiast nie wykazano korelacji między poziomem witaminy D, a: płcią, wiekiem, postacią kliniczną, aktywnością choroby, czy wskaźnikami stanu zapalnego. Stężenie witaminy D wykazywało natomiast negatywną korelację z BMI ($r = -0,19$) oraz pozytywną ze stężeniem wapnia ($r = 0,19$), co wydaje się oczekiwanym wynikiem w świetle danych literaturowych. Co istotne z punktu widzenia klinicznego, młodzi pacjenci z niedoborem witaminy D, wymagali wyższych dawek MTX, niż osoby ze stężeniem 25(OH)D w surowicy powyżej 20 ng/mL. Wyższe dawki MTX wpływały również negatywnie na stężenie wapnia i fosforanów w surowicy, a wynik ten był również istotny statystycznie. Co ciekawe, uważa się powszechnie, że stosowanie GKS, negatywnie wpływa na poziom witaminy D, jednak taka zależność nie była istotna statystycznie w przypadku badanej grupy z MIZS. Natomiast wykazano negatywną korelację między stosowaniem GKS, a stężeniem wapnia ($r = -0,23$, $p < 0,05$), fosforanów ($r = -0,27$, $p < 0,05$) oraz aktywności

fosfatazy alkalicznej ALP ($r = -0,79$, $p < 0,05$), u pacjentów włączonych do badania. Wydaje mi się, że wykazanie potencjalnej interakcji między stosowaną terapią (MTX oraz GKS), a poziomem witaminy D, oraz wybranymi wskaźnikami kościotworzenia (wapnia, fosforanów oraz ALP) ma duże znaczenie kliniczne, wskazujące między innymi na konieczność suplementacji, szczególnie w grupie pacjentów przyjmujących MTX. Wyniki te również, rodzą kilka pytań. Czy konieczność stosowania wysokich dawek MTX, są przyczyną czy skutkiem obniżonego poziomu witaminy D? Czy optymalna suplementacja witaminą D umożliwi obniżenie stosowanych dawek MTX, a więc przyczyni się do ograniczenia potencjalnych efektów ubocznych tej terapii? Nie do końca jasne jest czy wszyscy pacjenci poddani terapii pomostowej GKS byli później leczeni MTX? Kiedy pobierano surowice do badania? Czy po terapii pomostowej GKS, czy już po terapii MTX? Wydaje się, że na brak istotnie statystycznego wpływu GKS na poziom witaminy D może mieć wpływ przebieg dalszej terapii i punkt czasowy poboru surowicy do badań. Nie zależnie od odpowiedzi na te pytania, należy podkreślić dużą istotność praktyczną uzyskanych wyników, szczególnie jeśli chodzi o wykazanie interakcji między wybranymi wskaźnikami kościotworzenia (w tym również witaminy D) a stosowaną terapią. Jest to szczególnie istotne w przypadku populacji pacjentów pediatrycznych. Co więcej, przedstawione wyniki, chociaż określane jako wstępne, potwierdzają również zasadnicze wnioski z Pracy 1, to jest potrzebę dalszych badań, szczególnie z uwzględnieniem suplementacji witaminą D u pacjentów z MIZS. Ciekaw jestem, czy udało się /uda się dla tej grupy pacjentów wykonać badania densytometryczne gęstości kości. Badania te z pewnością, umożliwiłyby wnikliwą analizę wpływu samej choroby, jak i terapii na prawidłowy wzrost i rozwój oraz własności mechaniczne kośćca, ze szczególnym uwzględnieniem roli witaminy D.

c) poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna, sposób prezentacji.

Rozprawa napisana jest poprawnie pod względem językowym. Uwagę zwraca, jednak częste stosowanie skrótów bez wcześniejszego ich rozwinięcia, przykładem mogą być omawiane jednostki chorobowe, jak MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Skrót ten rozwinięty jest dopiero na stronie 10. Należy jednak zaznaczyć, że praca na jej samym początku zawiera indeks stosowanych skrótów. Jednak wkrada się tu pewna niekonsekwencja, bo w wykazie skrótów mamy jSLE, a w tekście jest mowa o młodzieńczym SLE, chociaż oba terminy (a raczej ich skróty), odnoszą się do tej samej jednostki chorobowej. Natomiast, rozwinięcia skrótu – UDSK, nie znalazłem w omówieniu publikacji. Nie są to oczywiście istotne kwestie, ale poprawne i konsekwentne stosowanie skrótów, znacznie ułatwiłoby literaturę rozprawy, szczególnie niereumatologom, rzadko odwiedzającym Białystok.

2) Ocena metodologiczna

a) dobór literatury

Sama treść rozprawy doktorskiej **lek. Macieja Konrada Stawickiego** zawiera ponad 50 dobrze dobranych cytacji, głównie z ostatnich 5 lat. Natomiast zebranie ponad 138 odnośników literaturowych w pracy przeglądowej (**Praca 1**), świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym doktoranta oraz wskazuje na docieklivość oraz duże zdolności analityczne.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych).

Rozprawa doktorska **lek. Macieja Konrada Stawickiego**, wskazuje na jeden zasadniczy cel badawczy, którym była ocena statusu witaminy D u dzieci i młodzieży z MIZS. Praca wymienia również 3 cele szczegółowe odnoszące się raczej do pracy doświadczalnej (**Praca 2**), ale jak rozumiem, praca przeglądowa (**Praca 1**), umożliwiła dogłębną analizę obecnego stanu wiedzy na temat roli witaminy D w chorobach reumatycznych, co z kolei pozwoliło na sformułowanie celów badawczych.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania.

Materiałem wyjściowym do przygotowania pracy przeglądowej (**Praca 1**), były publikacje zidentyfikowane na podstawie przeszukania baz danych (Madline/Pubmed, EMBASE oraz Scopus), z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się bezpośrednio do opisywanych jednostek chorobowych (np. ang. „juvenile inflammatory arthritis”) w połączeniu z terminem “vitamin D”. Niestety, wydaje mi się, że zarówno publikacja jak i autoreferat nie zawiera informacji, ile publikacji ostatecznie wykorzystano. Natomiast, wnikliwa literatura tej pracy (szczególnie tabeli 1), wskazuje, że artykułów, spełniających kryteria wyszukiwania było niewiele. Jeśli chodzi o pracę doświadczalną (**Praca 2**), to na uwagę zasługuje zebranie i scharakteryzowanie pod względem klinicznym, przy wykorzystaniu skali JADAS27 (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), stosunkowo dużej grupy pacjentów z MIZS (189 osób). Poziom witaminy D oceniano na podstawie pomiaru stężenia 25(OH)D we krwi metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testu Immulite®2000 Immunoassay System Siemens AG, Monachium, Niemcy. Dodatkowo wykonano szereg klasycznych oznaczeń laboratoryjny, w tym: stężenia białka C-reaktywnego (CRP), odczynu opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia wapnia, fosforanów, aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). Następnie, przy zastosowaniu dobrze dobranego i rozbudowanego warsztatu statystycznego dokonano wnikliwej analizy danych klinicznych, a w szczególności potencjalnych zależności między poziomem witaminy D, zaawansowania choroby oraz zastosowanej terapii, a parametrami kościotworzenia, czy stanu zapalnego.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści.

Rozprawa doktorska **lek. Macieja Konrada Stawickiego** zawiera 73 strony, jednak sam wstęp, omówienie publikacji włączonych do rozprawy zawarto na 15 stronach. Układ pracy jest odpowiedni, jak dla tego typu opracowania, na które składa się: spis treści; wykaz skrótów, wykaz prac będących podstawą rozprawy doktorskiej. Właściwa część rozprawy zawiera wstęp, cele pracy, metodykę, omówienie głównych wyników oraz pięć rozbudowanych wniosków. Oprócz przedruków publikacji, rozprawa zawiera również streszczenie (w języku polskim i angielskim), oraz spis literatury. Dodatkowo umieszczono również przedruki obu prac będących podstawą rozprawy oraz szczegółowe oświadczenia ich autorów.

3) wnioski końcowe.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska **lek. Macieja Konrada Stawickiego** opiera się na spójnie tematycznym cyklu dwóch publikacji, z jasno określonym znaczącym udziałem lek. M Stawickiego, w pełni spełniający wymagania ustawowe w przewodzie doktorskim. Co istotne, przedstawione wyniki analizy danych literaturowych,

potwierdzone obserwacjami klinicznymi przeprowadzonymi na znacznej i dobrze scharakteryzowanej grupie pacjentów z MIZS, przynoszą cenne informacje kliniczne i wskazują na istotne znaczenie suplementacji witaminą D, szczególnie u młodocianych pacjentów.

Tak więc, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz. 742), dlatego też pozwalam sobie przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wniosek o dopuszczenie Pana lek. Macieja Konrada Stawickiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Katedra i Zakład Histologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Prof. dr hab. Michał Żmijewski


Gdańsk, dnia 22.07.2024

Prof. dr hab. Michał Żmijewski