



UNIwersYTET  
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ LEKARSKI

---

dr hab. n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk, prof. UWM  
Klinika Reumatologii  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn, 25.07.2024 r.

**Recenzja rozprawy na stopień  
doktora nauk medycznych  
lek. Macieja Konrada Stawickiego**

**"Status witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami reumatycznymi"**

Witamina D jest hormonem o działaniu plejotropowym, pełniącym wiele ważnych funkcji biologicznych. Jej rola w układzie odpornościowym została dość dawno zauważona, podobnie jak fakt, że przewlekły niedobór witaminy D może przyczyniać się do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych. Aktywności biologiczne witaminy D są głównie wywierane przez jej wiązanie z receptorem witaminy D, obecnym na różnych liniach komórek odpornościowych, takich jak monocyty, komórki dendrytyczne i aktywowane komórki T. Jedną z najważniejszych funkcji witaminy D w zakresie układu odpornościowego jest immunomodulacja będąca działaniem regulacyjnym na proliferację, różnicowanie i funkcję różnych komórek immunokompetentnych. Witamina D zmniejsza dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz liczbę komórek Th1 i Th17, a także ich zdolność do wydzielania IFN- $\gamma$ , IL-2 i IL-17. Działania te ograniczają mobilizację i proliferację komórek T. Ponadto, tłumienie IL-12 stymuluje rozwój komórek Th2 i produkcję przez nie IL-4, IL-5 i IL-13, dodatkowo hamując komórki Th1 i zmieniając równowagę na przewagę komórek Th2. Kalcytriol indukuje również różnicowanie komórek Treg, które przez cytokinę regulacyjną IL-10, hamująco wpływają na rozwój komórek Th1 i Th17, co prowadzi



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM  
UNIwersYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE  
al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn  
tel. 89 524 61 01      wl@uwm.edu.pl  
fax 89 524 55 22      www.wl.uwm.edu.pl

do rozwoju tolerancji immunologicznej. Zwiększenie tolerancji immunologicznej ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia aktywności chorób autoimmunizacyjnych. Znany jest fakt, że niedobór aktywnej formy witaminy D wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju pewnych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu I i toczeń rumieniowaty układowy.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest jedną z najczęstszych chorób reumatycznych wieku rozwojowego, na której rozwój wpływają mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, najprawdopodobniej wtórne do różnych czynników genetycznych i środowiskowych. U dzieci chorych na MIZS obserwowano w badaniach suboptymalne stężenia witaminy D, jednak wpływ statusu witaminy D na rozwój, postać kliniczną, przebieg i aktywność choroby jest nadal niejasny. Z tego względu, cykl publikacji lek. Macieja Konrada Stawickiego przedstawiający analizę zależności stężenia witaminy D z wybranymi czynnikami klinicznymi u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest cennym opracowaniem.

Badania, zawarte w pracy będącej ocenianym cyklem artykułów, przeprowadzono w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku pod opieką Promotora Prof. dra hab. n. med. Jerzego Konstantynowicza i Promotora pomocniczego Dra n. med. Pawła Abramowicza w ramach Studiów Doktoranckich UM w Białymstoku.

Poddany recenzji cykl prac składa się z dwóch publikacji w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports, o łącznej wartości 210 punktów według wykazu MNiSW/MEiN oraz 9,9 punktów IF. W obu publikacjach Doktorant był pierwszym autorem.

Głównym założeniem badawczym Doktoranta była ocena statusu witaminy D u dzieci młodzieży leczonych z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Doktorant w tym celu przeprowadził i opublikował własne badania oraz dokonał szczegółowego przeglądu piśmiennictwa opublikowanego w formie przeglądu narracyjnego. Za szczególne cele pracy Doktorant przyjął:

1. Ocenę zaopatrzenia w witaminę D dzieci i młodzieży chorych na MIZS,
2. Określenie powiązań między stężeniem witaminy D we krwi, klinicznymi wykładnikami aktywności choroby i leczeniem stosowanym w MIZS



3. Poszukiwanie potencjalnych czynników ryzyka niedoborów witaminy D w grupie pacjentów z MIZS.

Pierwszą pracą, w recenzowanym cyklu publikacji, jest artykuł przeglądowy pt. „Can vitamin D be an adjuvant therapy for juvenile rheumatic diseases? (Rheumatology International; 2023; IF 4,0; MNiSW 70). W pracy tej Doktorant koncentrował się na suplementacji i leczeniu witaminą D w trakcie stosowanych terapii w reumatologii dziecięcej. W dokładny sposób Doktorant przeanalizował dostępne piśmiennictwo dotyczące MIZS oraz innych chorób reumatycznych u dzieci w kontekście statusu witaminy D, co świadczy o szerokiej wiedzy Doktoranta w tym zakresie. Artykuł ten jest uzupełnieniem pracy badawczej w przedstawionym cyklu.

Przedstawiona do oceny praca oryginalna pt. „Prevalence of vitamin D deficiency in patients treated for juvenile idiopathic arthritis and potential role of methotrexate: a preliminary study” (Nutrients; 2022; IF 5,9; MNiSW 70) miała na celu ocenę jakościową i ilościową niedoboru witaminy D wśród dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Doktorant poszukiwał również związku między stężeniem witaminy D, a stanem klinicznym badanej grupy chorych oraz z zastosowanym leczeniem glikokortykosteroidami (GKS) i metotreksatem (MTX). Układ pracy odpowiada wymogom publikacyjnym czasopisma naukowego Nutrients. Badanie objęło 189 chorych na MIZS (93 o początku nielicznostawowym, 83 o początku wielostawowym i 13 o początku uogólnionym), z rozpoznaniem ustalonym w oparciu o obowiązujące kryteria EULAR, ACR, ILAR. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie przedmiotowe z oceną funkcjonalną, pomiary antropometryczne oraz badania laboratoryjne obejmujące stężenie w surowicy 25(OH)D, podstawowych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wykładników stanu zapalnego. Wszystkie osoby, w okresie przeprowadzanej oceny, były w okresie remisji lub minimalnej aktywności choroby zgodnie z JADAS27. Niedobór witaminy D dotyczył ponad 67% badanych, niezależnie od płci, wieku i postaci klinicznej, ale z odwrotną zależnością od BMI. Doktorant uzyskał ciekawe wyniki wskazujące na istotnie wyższe dawki MTX u chorych, u których stężenie witaminy D było niższe niż 20 ng/ml, nie stwierdził natomiast związku stężenia 25(OH)D ze stosowaniem GKS.

Jako główne wnioski swojego badania Doktorant przedstawił częste występowanie niedoboru witaminy D u chorych na MIZS, wpływ długiego stosowania



MTX na stężenie witaminy D, brak związku terapii GKS ze stężeniem 25(OH)D oraz potencjalną potrzebę suplementacji witaminy D u chorych leczonych MIZS.

Wnioski z badania, przedstawione przez Doktoranta, są w większości oparte o analizę wyników, jednak z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że praca nie dostarcza danych dotyczących okresu stosowania MTX, ani dawki ekspozycyjnej, zatem wniosek dotyczący długotrwałej terapii MTX wydaje się nie być oparty na uzyskanych wynikach. Dodatkowo, wydaje się, że warto byłoby ująć tu rozważania dotyczące znaczenia niskiego stężenia witaminy D, w kontekście jej znaczenia immunomodulującego, jako czynnika zmniejszającego odpowiedź na MTX.

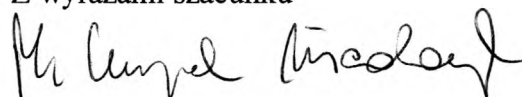
Język użyty w opisie pracy doktorskiej jest staranny, zauważyłam tu jedynie nieliczne „potknięcia” językowe. W trosce o czystość języka polskiego warto byłoby unikać terminów angielskich, jeśli można zastosować polski odpowiednik, czy tzw. kalki językowej np. przy określeniach poziom zamiast stężenie.

Wyniki przedstawione pracy są wkładem w dotychczasową wiedzę o patogenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Należy zaznaczyć, że badanie przeprowadzono zgodnie z dokładnie przedstawionymi metodami badawczymi, zebrany materiał opracowano starannie, praca została zaprezentowana w ciekawy sposób, a wyciągnięte wnioski z analizy uzyskanych wyników są trafne. Dodatkowo, przeprowadzone badanie zostało wsparte wnikliwą analizą piśmiennictwa, szczególnie ujętą w przeglądzie narracyjnym.

Przedstawioną do mojej recenzji pracę doktorską lek. Macieja Konrada Stawickiego oceniam pozytywnie. W mojej opinii praca spełnia kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Na tej podstawie zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza medycyny Macieja Konrada Stawickiego do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku



Magdalena Krajewska-Włodarczyk