



KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

tel./fax. 061 869 13 14
e-mail: gastroenterologia@spsk2.pl

Dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

LEK. IGI GROMNY

**„Ocena ryzyka osteoporozy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności
od poziomu wapnia i 25-hydroksywitminy D w surowicy krwi”**

PROMOTOR: PROF. DR HAB. N. MED. ELŻBIETA PONIEWIERKA

PROMOTOR POMOCNICZY: DR HAB. N. MED. DIANA JĘDRZEJUK

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Lekarski

Zakład Dietetyki

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

OCENA FORMALNA PRACY

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Igi Gromny, zatytułowana: „Ocena ryzyka osteoporozy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od poziomu wapnia i 25-hydroksywitminy D w surowicy krwi”, ma postać klasycznej monografii. Liczy 118 stron, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz tabel, rycin oraz załączniki w postaci skanu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu na przeprowadzenie badań, leżących u podstaw rozprawy doktorskiej oraz wzory ankiet, którymi posługiwała się Doktorantka. Praca zawiera 24 tabele oraz 26 rycin. Bibliografia obejmuje 158 pozycji. Większość stanowią prace opublikowane po roku 2000.

Format przedstawienia piśmiennictwa jest poprawny i – z drobnymi wyjątkami – jednolity. Autorka nie uniknęła drobnych błędów literowych, a w przypadku niektórych publikacji brakuje wybranych danych (np. nazwy czasopisma, numeru wydania danego czasopisma). Język, którym posługuje się Doktorantka jest prawidłowy, syntetyczny. Autorka z dużą swobodą używa terminologii naukowej, zachowując przy tym pełną komunikatywność także dla czytelnika, który nie specjalizuje się w tematyce nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), czy nawet w szerszym ujęciu - w tematyce nauk medycznych. To bardzo ważna i nieczęsto obecnie spotykana cecha, zasługująca na szczególne podkreślenie.

Poniżej pozwalam sobie wskazać na elementy konstrukcji pracy, które w mojej ocenie mogą stanowić pewne utrudnienie dla płynnej i swobodnej analizy treści rozprawy. W spisie treści Autorka nie umieściła numerów stron, na których znajdują się poszczególne części monografii. Utrudnia to nieco orientację w pracy, zwłaszcza gdy zachodzi konieczność powrotu do uprzednio analizowanych jej fragmentów. Zaskoczeniem jest także brak rozdziału, zatytułowanego „Wyniki”. Autorka przedstawia wyniki, uzyskane w toku badań, w rozdziale numer 3, zatytułowanym „Materiał i metody”. Przechodzi bezpośrednio z podrozdziału „Analiza statystyczna” (numer 3.5) do podrozdziału „Charakterystyka grupy badanej” (w tekście pracy – również nadano mu numer 3.5, chociaż w spisie treści widnieje numer 3.6), który daje początek dalszym częściom pracy (w ramach tego samego rozdziału), prezentującym wyniki. Dyskusja natomiast została ujęta w kolejnym rozdziale - numer 4, zatytułowanym „Omówienie wyników”. Doktorantka przyjęła również odmienną (od zwyczajowo przyjętej) zasadę podpisywania tabel, zamieszczając opisy do tabel pod nimi.

Powyższe uwagi nie wpływają jednak istotnie na wartość pracy i w żadnym stopniu nie zaburzają jasności przekazu.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

We **wstępie** pracy Autorka w sposób rzetelny przedstawia definicję, dane epidemiologiczne, charakterystykę kliniczną, zasady diagnostyki i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Następnie omawia najważniejsze aspekty fizjologicznej regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem roli witaminy D. Prezentuje szlaki metaboliczne, jakim podlega ta ważna witamina, a rozważania na ten temat obrazuje bardzo przejrzystym i przydatnym w zrozumieniu tego złożonego zagadnienia schematem własnego autorstwa. Szczegółowo podaje aktualne wytyczne, dotyczące zasad suplementacji witaminy D, będące w ostatnim czasie przedmiotem ożywionej dyskusji w środowisku naukowym. Sporo miejsca Doktorantka poświęca zagadnieniu zaburzeń gęstości



mineralnej kości, a zwłaszcza osteoporozie, która staje się z punktu widzenia epidemiologicznego coraz ważniejszym problemem nie tylko medycznym, ale także społecznym. Autorka przedstawia zasady diagnostyki i leczenia tej choroby, szczegółowo omawiając zwłaszcza przydatność bisfosfonianów, posiadających najlepiej udokumentowane działanie zapobiegające złamaniom kości w przebiegu osteoporozy. Wstęp zakończony jest omówieniem związku ChLC z zaburzeniami gęstości mineralnej kości, stanowiącymi de facto jedną z ważniejszych manifestacji pozajelitowych tego schorzenia i jednocześnie jedno z częstszych powikłań terapii ChLC.

Omawiana część rozprawy doktorskiej świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianej problematyki przez Doktorantkę. Autorka w sposób swobodny, a jednocześnie logiczny i spójny łączy ze sobą w całość omawiane zagadnienia. Stanowi to doskonale wprowadzenie do dalszych rozważań badawczych, zawartych w pracy. Co warto podkreślić, Doktorantka prezentuje te liczne dane bez zbędnych rozwlekłości, równocześnie nie pomijając kluczowych wątków. Dzięki temu wstęp nie stanowi najbardziej obszernej części rozprawy doktorskiej, co jest jednym z częściej odnotowywanych mankamentów (choć oczywiście – mankamentów marginalnych) tego typu monografii.

Z obowiązku recenzenta chciałbym jednak wskazać na kilka elementów tej części rozprawy doktorskiej, budzących pewne wątpliwości. Omawiając zasady diagnostyki ChLC, nie wspomniano o ważnej roli badań radiologicznych, które w niektórych przypadkach (izolowane zmiany zapalne w proksymalnej części jelita cienkiego) stanowią jedyną metodę (głównie chodzi o enterografię rezonansu magnetycznego), pozwalającą postawić wstępne rozpoznanie. W rozdziale 1.3 Doktorantka stwierdza, że niedobór witaminy D występuje u „biliona osób na całym świecie”. Biorąc pod uwagę cytowane w tym miejscu piśmiennictwo, domyślam się, że jest to bezpośrednia „kalka” z języka angielskiego, gdzie słowo „billion” oznacza jeden miliard, a nie bilion w dosłownym, polskim rozumieniu (oznaczającym tysiąc miliardów). I wreszcie – warto w tym miejscu podkreślić znaczenie ostatnich prac zespołu poznańskiego, odnoszących się do omawianej tematyki, których Doktorantka nie przytacza. Prace te w sposób szczegółowy prezentują zarówno aktualne dane epidemiologiczne, jak i patogenetyczne, dotyczące problematyki zaburzeń gęstości mineralnej kości wśród chorych z NChZJ w Polsce (głównym autorem tych publikacji jest Pani dr hab. Iwona Krela-Kaźmierczak).

W następnej części pracy Doktorantka precyzuje **cele** oraz szczegółowo omawia **aspekty metodologiczne**. Metody przedstawione są w sposób przejrzysty, a ich dobór jest prawidłowy, pozwalający na podjęcie próby rozwiązania problemów badawczych,



zdefiniowanych w celach. Warto podkreślić w tym miejscu dużą inwencję naukową Doktorantki, która samodzielnie stworzyła bardzo dobrej jakości kwestionariusze. Dostarczają one z jednej strony najważniejszych informacji o przebiegu klinicznym i cechach fenotypowych ChLC u danego pacjenta, z drugiej strony – wskazują na występowanie czynników ryzyka zaburzeń gęstości mineralnej kości, z uwzględnieniem roli stylu życia oraz przyzwyczajzeń dietetycznych. Doktorantka uwzględniła w zagadnieniach metodologicznych bardzo ważny aspekt, niekiedy pomijany w pracach, odnoszących się do problematyki zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu witaminy D, czy zaburzeń gęstości mineralnej kości. Chodzi o uwzględnienie przez Autorkę znaczenia dobowej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, która może istotnie wpływać na uzyskiwane wyniki oznaczeń laboratoryjnych. Element ten został oceniony przez Doktorantkę w kwestionariuszu II, co znacznie podnosi wartość merytoryczną pracy. Treść wszystkich kwestionariuszy została załączona do rozprawy doktorskiej. Autorka dobrała do grupy badawczej w sposób prawidłowy grupę kontrolną, którą stanowiły osoby nie chorujące przewlekłe. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, a skan dokumentu załączono w treści pracy w formie załącznika.

Podsumowując, tę część rozprawy doktorskiej oceniam bardzo pozytywnie. Jedyne pytanie, jakie można postawić, dotyczy zasad decydujących o tym, który pacjent spośród 41 włączonych do analizy, miał ostatecznie wykonane badanie densytometryczne (badanie to przeprowadzono u 27 chorych). Tych kryteriów (kwestie „organizacyjne”? losowe? inne?) Autorka nie przedstawia.

W kolejnej części (będącej, jak wspomniałem powyżej, bezpośrednią kontynuacją rozdziału „Materiał i metody”, a nie osobną częścią pracy) Doktorantka przedstawia **wyniki**. Wykorzystuje do tego celu nie tylko metody opisowe, ale również prezentuje liczne tabele, kolorowe ryciny. Wykonane są one bardzo dobrze, zarówno pod względem jasności przekazu zawartych treści, jak i pod względem estetycznym. Ułatwia to orientację w przedstawianych rezultatach prac badawczych Autorki. Jedyna wątpliwość dotyczy braku przedstawienia pełnego obrazu wyników, uzyskanych w grupie kontrolnej. Doktorantka, co prawda, prezentuje w odpowiednich tabelach i na rycinach (str. 56 – 58) wartości liczbowe stężeń 25-hydroksywitaminy D oraz wapnia całkowitego w surowicy krwi wśród osób zdrowych. Nie są jednak opisane odsetki osób w tej grupie, u których stężenie wskazanych parametrów było prawidłowe i nieprawidłowe, tak jak zostało to przedstawione w odniesieniu do pacjentów z ChLC (str. 48 – 50). Dane te po raz pierwszy pojawiają się dopiero w dyskusji, gdzie Autorka



wskazuje np., że „w grupie kontrolnej niedobór 25(OH)D stwierdzono u 90% badanych, a jej niewystarczający poziom u 10% osób” (str. 77).

Kolejny rozdział pracy to **omówienie wyników**. Doktorantka odnosi się w nim do uzyskanych rezultatów i podejmuje próbę ich interpretacji w kontekście dostępnych danych literaturowych. Ta część pracy zasługuje na duże uznanie, ponieważ Autorka daje w niej świadectwo umiejętności logicznego i spójnego łączenia faktów naukowych. Ze swobodą nawiązuje do właściwie dobranych prac innych badaczy. Wykazuje się jednocześnie dużą dojrzałością naukową. Świadczy o tym umiejętność krytycznego spojrzenia na szczegóły metodologiczne, a także wyniki, prezentowane nie tylko w cytowanych źródłach literaturowych, ale także we własnych analizach.

Chciałbym w tym miejscu wyeksponować dwa wątki, poruszone przez Doktorantkę w dyskusji, które w mojej ocenie zasługują na wyróżnienie. Pierwszą ciekawą obserwacją jest fakt stwierdzenia wyższego stężenia 25-hydroksywitaminy D w grupie pacjentów z ChLC w porównaniu do grupy kontrolnej. Również odsetki osób z niewystarczającym poziomem tej witaminy, bądź z jej niedoborem, prezentują się lepiej wśród pacjentów, niż osób teoretycznie zdrowych, a z pewnością nie chorujących przewlekle. Jak słusznie zauważa Autorka, być może jest to efektem istotnie częstszego suplementowania witaminy D przez pacjentów z ChLC. Co bardzo cieszy, wśród chorych nie odnotowano także żadnego przypadku osteoporozy. Obserwacja ta pozostaje w kontraście do wyników analiz epidemiologicznych, które cytuje Autorka, a które odnoszą się do lat 90-tych, pokazujących że nawet co dziesiąty chory z ChLC miał osteoporozę. Te wszystkie fakty (częsta suplementacja witaminy D, wyższe stężenia jej metabolitów w surowicy krwi, spadająca częstość występowania osteoporozy w ChLC) napawają optymizmem. Pokazują bowiem, że opieka nad chorymi z NChZJ poprawia się, ponieważ poprawia się świadomość wagi problemu zaburzeń gęstości mineralnej kości w NChZJ zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów. Mimo tych pozytywnych konkluzji, nadal jednak istnieje duże pole do działań ze strony środowiska gastroenterologicznego czy organizacji, zrzeszających chorych z NChZJ, które miałyby zmierzać do dalszej poprawy sytuacji pacjentów. O tych potrzebach świadczy chociażby fakt, że aż u 93% badanych densytometria kości wykonywana była dopiero pierwszy raz w życiu.

Drugim ciekawym wątkiem jest kwestia istotnie gorszych wyników badania densytometrycznego u osób suplementujących witaminę D oraz u osób, stosujących leczenie immunosupresyjne. Zgadzam się w pełni z interpretacją tych wyników przez Doktorantkę. Po pierwsze, nie wiemy jaki był „stan metaboliczny” kości sprzed wdrożenia suplementacji

Pol

witaminy D. Należy założyć, że gorszy. W odniesieniu do leczenia immunosupresyjnego pewne znaczenie może mieć także fakt potencjalnie mniejszej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Jednocześnie wydaje mi się, że w obu przypadkach wpływ na gorsze wyniki badania densytometrycznego może mieć także fakt innego, cięższego przebiegu klinicznego ChLC wśród osób suplementujących preparaty witaminy D oraz stosujących azatioprynę. Można bowiem hipotetycznie założyć, że zarówno osoby przyjmujące witaminę D, jak i leczone tiopurynami, częściej eksponowane były w przeszłości na steroidy i charakteryzowały się większą dynamiką choroby zapalnej przewodu pokarmowego.

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że wyniki pracy doktorskiej lek. Igi Gromny istotnie poszerzają wiedzę na temat powikłań pozajelitowych ChLC. Mają one ważne znaczenie praktyczne, znajdując potencjalne zastosowanie w codziennej opiece nad chorymi z NChZJ. Autorka dysertacji wykazała się dojrzałością oraz istotną inwencją naukową. Nieliczne uwagi oraz wątpliwości recenzenta, omówione powyżej, nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej. Uważam, że praca doktorska lek. Igi Gromny spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Igi Gromny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

31 / 08 / 2020

Piotr Eder

Dr hab. n. med. Piotr Eder
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
2316447