

Recenzja pracy doktorskiej lek. Igi Gromny, pt.:

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CHLC) jest przewlekłą chorobą zapalną przewodu pokarmowego, w której występują dodatkowo manifestacja pozajelitowa, a jedną z nich jest choroba metaboliczna kości i osteoporoza. Przyczyna osteoporozy w CHLC jest złożona. W większości przypadków jest efekt działania glikokortykosteroidów (GKS), stosowanych w leczeniu choroby, na metabolizm kości i zmniejszenie ich gęstości poprzez zmniejszenie liczby osteoblastów i zwiększenie aktywności osteoklastów. Udział w tym procesie ma również efekt ogólnoustrojowy GKS, wpływających na zmniejszenie aktywności przysadki i wtórny niedobór estrogenów, testosteronu i androgenów. GKS sprzyjają również utracie wapnia w nerkach i jelitach, powodując bezpośrednio zmniejszenie masy kostnej. Przyczynia się do tego dodatkowo niedobór witaminy D u chorych na CHLC oraz współistniejące zaburzenia wchłaniania w odcinkach jelitach objętych procesem zapalnym, jak również spowodowane leczniczą, odcinkową resekcją jelita. Niedobór wapnia i witaminy D u chorych na CHLC, jak się sugeruje, odgrywać może istotną rolę w rozwoju osteoporozy w tej grupie chorych. I to właśnie zagadnienie wzbudziło zainteresowanie doktorantki, stając się tematem badawczych Jej pracy doktorskiej. Doktorantka postanowiła ocenić ryzyko osteoporozy w chorobie Leśniowskiego-Crohna, związane z poziomem wapnia i 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi badanych chorych.

Doktorantka przeprowadziła badania u 41 chorych na CHLC, leczonych z tego powodu w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu oraz u 20 osób stanowiących grupę kontrolną. U badanych chorych oceniono przebieg i czas trwania choroby, scharakteryzowano objawy kliniczne, metody leczenia farmakologicznego, w tym suplementację wapnia, witaminy D i leczenia operacyjnego, oceniono wyniki badań endoskopowych, lokalizację zmian zapalnych, oraz obecność współistniejących schorzeń. W próbkach krwi pobranych od chorych oznaczano podstawowe parametry biochemiczne, w tym: morfologię, CRP, stężenie białka, mocznika i kreatyniny, aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny, elektrolitów, TSH, żelaza i ferrytyny oraz stężenie wapnia całkowitego i 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D). Na podstawie przygotowanych kwestionariuszy ankietowych określano u każdego chorego wskaźnik aktywności choroby (CDAI). U badanych chorych przeprowadzono pomiar masy

ciała oraz wzrostu, wyznaczając wskaźnik BMI. U 27 chorych grupy badawczej wykonano badania densytometryczne w lokalizacji kręgosłupa lędźwiowego i w zakresie całego ciała.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że ocena stężenia 25-hydroksywitaminy D i wapnia w surowicy krwi, jako czynników ryzyka osteoporozy u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, jest bardziej złożona, niż mogło się to wydawać na etapie planowania badania. Okazało się bowiem, że poziom 25(OH)D u chorych na CHLC jest statystycznie znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej (20.3 ng/ml vs 13.5), jakkolwiek jedynie u 4 chorych, co stanowi 10% grupy badanej stwierdzono wystarczające, zgodnie z zaleceniami stężenie tej witaminy we krwi, podczas, gdy u 15, tzn. u 38% poziom był niewystarczający, a u 21, czyli 52% stwierdzono jej niedobór. Domyślać się można, że w grupie kontrolnej, gdzie średni poziom osiągnął tylko stężenie 13,5ng/ml, czyli poniżej granicy wartości niedoborowych (<20 ng/ml) znacznie więcej osób prezentowało niedobór witaminy D. Te różnice może tłumaczyć fakt, że chorzy na CHLC statystycznie częściej stosowali suplementację witaminy D niż osoby z grupy kontrolnej. Stężenie wapnia całkowitego było istotnie statystycznie niższe u chorych na CHLC niż w grupie kontrolnej i ujemnie korelowało ze stopniem aktywności klinicznej choroby, wyrażonej CDAI. Na te wyniki, miał zapewne wpływ brak suplementacji wapnia w diecie, stwierdzany u blisko 90% chorych na CHLC. Na badany poziom wapnia i 25(OH)D u chorych na CHLC nie miało wpływ stosowanie diety bogatej w wapń i witaminę D3 oraz u badanych chorych i osób grupy kontrolnej wielkość ekspozycji na promieniowanie UV. Wyniki badania densytometrycznego nie pozwoliły na rozpoznanie osteoporozy zarówno u chorych na CHLC jak i u osób grupy kontrolnej, a nieznacznie niższe wartości *T-score* w zakresie kręgosłupa lędźwiowego u chorych na CHLC nie były statystycznie znamienne w stosunku do wyników grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między stężeniem 25(OH)D oraz wapnia całkowitego w surowicy krwi a *T-score* oraz *Z-score* w zakresie odcinka lędźwiowego oraz całego ciała. Zwraca uwagę obserwacja, że u chorych na CHLC stosujących suplementację witaminy D stwierdzono statystycznie znamienne niższe wartości *T-score* oraz *Z-score* w zakresie odcinka lędźwiowego i całego ciała. U chorych na CHLC z wyższymi poziomami wapnia całkowitego w surowicy krwi obserwowano wyższe wartości *T-score* i *Z-score* w badanych densytometrycznie lokalizacjach, jakkolwiek analiza korelacji badanych parametrów nie osiągnęła istotności statystycznej. W grupie chorych na CHLC leczonych immunosupresyjnie stwierdzono statystycznie znamienne niższe wartości *T-score* i *Z-score* w zakresie całego ciała. U chorych na CHLC leczonych GKS obserwowano niższe, lecz statystycznie nieistotne wartości *T-score* i *Z-score* w zakresie odcinka lędźwiowego. Ponieważ chorzy w grupie badanej i osoby grupy kontrolnej nie spełnili kryteriów rozpoznania osteoporozy, nie przeprowadzono zasadniczej analizy dotyczącej

oceny poziomu wapnia całkowitego i 25(OH)D w surowicy krwi jako czynników ryzyka jej rozwoju.

Na podstawie uzyskanych wyników badań doktorantka wysunęła wnioski, wskazując na deficyt witaminy D u chorych na CHLC i osób grupy kontrolnej, szczególnie wśród osób w wieku 18 – 45 lat. Obserwowane wyższe stężenie 25(OH)D u chorych na CHLC związane było z suplementacją preparatami witaminy D. Stwierdzone niższe stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi u chorych na CHLC ujemnie korelowało ze wskaźnikami aktywności choroby. Pomimo, że nie rozpoznano osteoporozy u badanych chorych oraz osób grupy kontrolnej stwierdzono niższe, statystycznie nieznamiennie wskaźniki *T-score* u chorych na CHLC, u których zarówno leczenie immunosupresyjne jak i stosowane GKS mogą mieć na to wpływ.

Praca doktorska lek med. Igi Gromny napisana jest poprawnie, zgodnie ze standardem dla prac doktorskich z wyszczególnieniem typowych rozdziałów, obejmujących wstęp, cele badań, opis metod badawczych i charakterystykę badanych chorych, prezentację wyników i dyskusję oraz piśmiennictwo. Autorka w oparciu o przedstawione we wstępie założenia badań poprawnie konstruuje cele badawcze, które następnie w logiczny i sprawny sposób realizuje w trakcie prowadzonych obserwacji. Materiał i metody wydają się poprawnie dobrane, a zastosowane oznaczenia, zarówno dotyczące badanych parametrów laboratoryjnych jak i kwestionariuszy dla oceny aktywności CHLC oraz oceny gęstości mineralnej kości, jak również metody statystyczne pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników. Doktoranta prezentuje wyniki badań w czytelnych tabelach i wykresach, które dobrze je obrazują.

Wnioski autorka formułuje w poprawny sposób, które logicznie wynikają z uzyskanych wyników badań. Piśmiennictwo zawiera 158 prac publikowanych w ostatnich latach w renomowanych czasopismach krajowych i zagranicznych.

Niestety doktorantka nie osiągnęła zamierzonego celu badawczego i nie odpowiedziała w swojej pracy na postawione pytanie dotyczące oceny ryzyka osteoporozy u chorych na CHLC na podstawie badania poziomu witaminy D i wapnia we krwi. Wynikało to z faktu, że u badanych chorych nie rozpoznano, zgodnie z przyjętymi kryteriami, osteoporozy, co nie pozwoliło na analizę czynników ryzyka. Prawdopodobnie spowodowane to było zbyt małą liczbą chorych oraz prowadzoną już u nich suplementacją witaminy D. Być może wpłynęły na to również inne czynniki, takie jak stan remisji choroby u większości badanych. Interesujące są natomiast obserwacje doktorantki dotyczące wpływu leczenia immunosupresyjnego i podawania GKS na potencjalny rozwój osteoporozy, wyrażony obniżonymi wskaźnikami gęstości mineralnej kości, które tylko w przypadku leczenia

immunosupresyjnego osiągnęły istotność statystyczną. Doktorantka swoją pracę kończy listą wniosków, które właściwie są powtórzeniem prezentowanych wyników badań. Wyraźnie brakuje podsumowania wyrażającego opinię doktorantki, sumującą wnioski i wskazującą na potrzebę suplementacji witaminy D i wapnia u chorych na CHLC.

Pomimo wyrażonych wątpliwości, które wynikają z obowiązku i wnikliwość recenzentki, pracę oceniam dobrze przede wszystkim ze względu na wagę poruszanego problemu dotyczącego oceny czynników ryzyka rozwoju osteoporozy u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Pomimo, że nie udało się wyjaśnić podstawowego celu badawczego, doktoranta dokonała ciekawych obserwacji wskazujących na potrzebę suplementacji zarówno witaminy D jak i wapnia u chorych z rozpoznaną CHLC. Szczególnie ma to znacznie, a co wykazała recenzowana praca, w sytuacji stosowanego leczenia immunosupresyjnego i podawania GKS. Nie wszystkie pytania stawiane przez doktorantkę w formie badanych hipotez znalazły wyjaśnienie w prowadzonych badaniach, co prawdopodobnie wynikało z mało licznej i nieprecyzyjnie dobranej grupy badanej, w której dominowali chorzy w okresie remisji i z długotrwałą powyżej 5 lat chorobą.

Konkludując, przesłana do recenzji praca lek. med. Igi Gromny pt.: „Ocena ryzyka osteoporozy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego - Crohna w zależności od poziomu wapnia i 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Igi Gromny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr. hab. med. Małgorzata Sładek, prof. UJ

Kraków, 02.10.2020 r.