



## INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII II KLINIKA NEUROLOGICZNA

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska

ul. Sobieskiego 9, 02-957 WARSZAWA

tel: 22- 4582537, fax 22-8429322

e-mail: [ikurkowska@ipin.edu.pl](mailto:ikurkowska@ipin.edu.pl)



### **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Katarzyny Kępczyńskiej pt: „Metabolizm kostny i stężenie witaminy D u chorych na stwardnienie rozsiane”.**

#### **Problem badawczy**

Doktorantka w pracy podejmuje ważny temat osteoporozy u chorych na stwardnienie rozsiane (*SM sclerosis multiplex*). Każda choroba przewlekła powodująca unieruchomienie lub w ogóle mniejszą mobilność jest obarczona ryzykiem zaburzeń mineralizacji kości i ryzykiem złamań i pogłębia niesprawność chorych. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym rozwój osteoporozy może być związany z działaniem różnych dodatkowych czynników. Choć brak aktywności fizycznej i zmniejszone obciążenie mechaniczne kości jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem przyczyniającym się do osteoporozy, niski poziom witaminy D i stosowanie glikokortykoidów oraz sam proces zapalny w przebiegu choroby może przyczyniać się do zmniejszenia stopnia mineralizacji kości. Leki immunomodulujące i immunosupresyjne mogą stanowić dodatkowy czynnik ryzyka osteoporozy, choć ilość danych na ten temat jest ograniczona. Doktorantka na poparcie podjęcia się takiego tematu przytacza dane wskazujące na większe rozpowszechnienie osteoporozy u chorych na SM, jak również na związek zachorowalności na SM na świecie z ekspozycją na promieniowanie słoneczne i z ilością syntetyzowanej przez organizm witaminy D. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że stężenie witaminy D u chorych na SM jest znacznie niższe niż u osób zdrowych żyjących na tej samej szerokości geograficznej. Tym samym temat prezentowanej rozprawy jest wart podjęcia. Za niewątpliwie nowe w prezentowanej pracy można uznać wykonanie badania w populacji polskich pacjentów oraz analizę stanu metabolizmu kości w zależności od stosowanego leczenia.

### **Strona formalna rozprawy**

Przedstawiona do oceny praca została wykonana w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n med. Beaty Zakrzewskiej-Pniewskiej i dr n med. Moniki Wieliczko. Ma typowy układ, liczy 164 strony, jest podzielona na 13 rozdziałów, zawiera 89 rycin i 14 tabel i zawiera wszystkie wymagane części. Rozprawa odwołuje się do 140 pozycji piśmiennictwa.

### **Strona merytoryczna rozprawy**

We wstępie Doktorantka omawia bardzo dokładnie podpierając się współczesnym piśmiennictwem zagadnienie osteoporozy wychodząc od dokładnie opisanej definicji i klasyfikacji, poprzez diagnostykę i leczenie. Rozdział opracowany jest szczegółowo, obejmuje podstawy współczesnej wiedzy na temat osteoporozy. Jeszcze bardziej szczegółowo opisuje doktorantka budowę i działanie witaminy D, jej naturalny udział w metabolizmie kości, a także udział w innych szlakach metabolicznych i procesach fizjologicznych i patologicznych. Rola witaminy D w regulacji układu immunologicznego może mieć wpływ na modulację chorób autoimmunologicznych. W SM jest prawdopodobnie jednym ze środowiskowych czynników ryzyka rozwoju choroby, wpływającym zarówno na podatność, jak i na jej rozwój. Nie wiadomo dotychczas, w jakim stopniu efekt ten wynika z modulacji funkcji limfocytów obwodowych posiadających receptory dla witaminy czy z bezpośredniego działania witaminy D w ośrodkowym układzie nerwowym.

Rozdział obejmujący omówienie obrazu klinicznego, kryteriów diagnostycznych, epidemiologii, patogenezę i leczenia SM jest opracowany poprawnie. Doktorantka omawia wszystkie powyższe kwestie koncentrując się słusznie na problemie osteoporozy w SM. Doktorantka omawia rozpowszechnienie osteoporozy wśród chorych oraz rolę witaminy D zarówno w samym metabolizmie kości jak i w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Podsumowując, wstęp zawiera zarówno informacje przekonujące o ważności i celowości podjętej przez Doktorantkę tematyki rozprawy oraz pozwalające później na odniesienie się do wybranych metod i parametrów oceny.

Cele pracy są generalnie dobrze sformułowane i postawione. Pierwszy cel jakim jest analiza stanu zdrowia kości u chorych na stwardnienie rozsiane, przeprowadzona jest jednak na ograniczonej grupie pacjentów i nie można jej wyników odnieść bezpośrednio do chorych w populacji polskiej, jak pisze Doktorantka. Poza tym cele są jasno postawione: ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych SM i stosowanego leczenia na stan zdrowia kości, analiza stężenia witaminy D i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na stwardnienie rozsiane, ocena zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a wybranymi parametrami demograficznymi i klinicznymi: płcią, czasem trwania choroby, stopniem niepełnosprawności (EDSS), rodzajem stosowanej immunoterapii oraz stopniem zaburzeń metabolizmu kostnego.

Materiał i metody stosowane w pracy są prawidłowo opisane.

Doktorantka zebrała grupę 72 chorych z klinicznie pewnym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (52 kobiety i 20 mężczyzn), którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Niestety, grupa chorych jest nierówna pod względem postaci choroby : 42 pacjentów z rzutowo - remisyjną postacią SM (RRMS), 22 osoby z rzutowo- postępującą postacią SM (RPMS) i tylko 8 osób z wtórnie - postępującą postacią SM (SPMS). Wymaga wyjaśnienia, dlaczego Doktorantka nie próbowała zebrać do badania więcej pacjentów np. z wtórnie postępującą postacią SM co na pewno poprawiłoby wynik analizy statystycznej. Czy ograniczeniem było np. stosowanie leków immunosupresyjnych chociaż 11 osób z badanej grupy było nie leczonych.

Plan i metodyka badania zostały jasno i zrozumiale opisane. Do oceny ryzyka osteoporozy zastosowano test oparty na pracy Kolios i wsp. (2011r), ale zmodyfikowany w dużym stopniu o inne dostępne parametry ; kwestionariusz ten jest bardzo szczegółowy, zawiera pytania o większość udowodnionych czynników osteoporozy. W pracy Kolios i wsp. wybrano 10 parametrów, które korelowały z niskim wskaźnikiem gęstości kości: zmniejszenie wysokości ciała > 4 cm, nadużywanie alkoholu, wiek > 70 lat, leczenie przeciwdrgawkowe, wcześniejsze złamania osteoporotyczne, wczesna menopauza (<45 lat), nadczynność tarczycy, unieruchomienie, stwardnienie rozsiane i nadużywanie nikotyny. W stosowanej skali mamy wzięte pod uwagę wszystkie powyższe oprócz wieku, zmniejszenia wysokości ciała i SM, które naturalnie ma cała grupa badana, a ponadto dołączono np. jasną karnację (w innych kwestionariuszach często rasa czarna i nie-czarna) i wiele innych czynników. Rodzą się więc pytania dlaczego wykluczono dwa istotne czynniki ryzyka (wiek, i częściowo masę ciała – można uzyskać tylko 1 punkt za niską masę ciała <15% tłuszczu w masie ciała niezależnie dla kobiet i mężczyzn) i nie przyłożono np. różnych wag do poszczególnych pytań. Czy Doktorantka próbowała z kwestionariusza wybrać najbardziej znaczące pytania dla oceny ryzyka. Zważywszy na wyniki, stosowany kwestionariusz nie pozwolił niestety na ocenę ryzyka osteoporozy w badanej grupie chorych na SM. Czy Doktorantka próbowała wybrać czynniki ryzyka spośród badanych, które pozwoliłyby ocenić prawdopodobieństwo rozwinięcia osteopenii/osteoporozy u chorych na SM? Być może brak wzięcia pod uwagę wieku i możliwość otrzymania tylko 1 punktu za bardzo niską masę ciała spowodował, że patrząc na inne kwestionariusze uzyskano niską średnią punktów (około 6 na 41 możliwych). Zważywszy na duże ryzyko osteoporozy u chorych na SM niezwykle ważne byłoby stworzenie ankiety, która wskazałaby grupę zagrożoną zaburzeniami metabolizmu kości (ponad połowa grupy badanej) i z niskim ryzykiem.

Wyniki badań są przedstawione w wyczerpujący sposób, dokładnie i bardzo szczegółowo opisane. Doktorantka dołączyła również szereg wykresów i tabel dokumentujących opisywane dane. Małą uwagą techniczną są braki opisów osi pionowych na rycinach, co powoduje jednak niewielką

niepewność w niektórych miejscach co do prezentowanych wyników (np. rycina 16, 20 i podobne czy jest to % udział w grupie). Doktorantka po kolei opisuje wszystkie badane parametry analizując je w kontekście trzech podgrup w badanej grupie pacjentów: chorych bez zaburzeń metabolizmu kości, z osteopenią i osteoporozą. Pomimo powyższej uwagi wyniki prezentowane są w wyczerpujący i staranny sposób, co pomimo ich bardzo dużej liczby pozwala na dokładne ich prześledzenie.

W analizie grup pacjentów z zaburzoną i bez zaburzonego metabolizmu kości, daje się zauważyć prawidłowość wskazującą, że grupa bez zaburzeń metabolizmu kości i grupa chorych z zaburzeniami metabolizmu kości (osteoporoza plus osteopenia razem) nie różnią się prawdopodobnie od siebie ani z racji wieku pacjentów, czasu trwania choroby, poziomu witaminy D3 i częściowo niepełnosprawności, mimo iż pokazano, że zarówno EDSS koreluje z nasileniem zaburzeń metabolizmu kości jak również czasem trwania choroby w latach. Nie pokazano jednak analizy dla całej grupy pacjentów z zaburzeniami metabolizmu i bez zaburzeń.

### **Dyskusja wyników**

Dyskusja jest na pewno jednym z najlepiej opracowanych części prezentowanej pracy. Doktorantka omawia wszystkie uzyskane wyniki, zwracając uwagę na te, które nie były dotychczas publikowane. Pozwolę sobie odnieść się tylko do niektórych aspektów dyskusji.

Doktorantka podkreśla, że zaobserwowany duży odsetek chorych z zaburzeniami metabolizmu kości zgadza się z obserwacjami innych autorów, którzy wykazali występowanie takich zaburzeń u 60-80% chorych na SM. Bardzo ciekawą obserwacją Doktorantki jest, że odsetek chorych z SM z osteopenią i osteoporozą jest wyższy niż u chorych z innymi przewlekłymi chorobami neurologicznymi jak np. dziedzicznymi ataksjami czy dziedzicznymi paraplegiami. Można się zgodzić, że u chorych na SM dodatkową rolę w rozwoju osteoporozy odgrywa zapewne zapalne tło choroby i być może szczególnie tendencja do niskich poziomów witaminy D. Ciekawe jest również, że u chorych z SM z zaburzeniami metabolizmu kości nasilenie tych zaburzeń koreluje z EDSS a u chorych bez osteopenii i osteoporozy nie. Tak samo czas trwania choroby wpływa na parametry nasilenia zaburzeń metabolizmu kości BMD i T-score w grupie z osteopenią i osteoporozą a w grupie z prawidłowym metabolizmem kości nie. Czy można w takim razie wysunąć hipotezę, że istnieje jakiś inny niebadany tu czynnik, który powoduje że część chorych na SM ma zaburzenia metabolizmu kości a część nie?

Poziom witaminy D3 który obserwowany jest w całej grupie pacjentów z SM jest znacznie niższy niż prezentowane normy dla naszej części Europy. Wskazuje to być może na szczególnie niski poziom witaminy D3 u chorych na SM jak piszą również inni autorzy. Czy może jest to jednak specyfika populacji polskiej i pacjenci z SM nie odbiegają od średniego poziomu witaminy D3 w Polsce? Biorąc pod uwagę ile powinien wynosić poziom witaminy D3 szacowany na podstawie badań WHO, w

populacji polskiej niedobór witaminy D3 stwierdza się jednak u 70-90% osób<sup>1,2</sup>. Doktorantka również analizuje zależność poziomu witaminy D od postaci choroby (bardziej nasilony w postępujących postaciach choroby), poziomu niepełnosprawności pokazując że jej wyniki są podobne do obserwowanych w innych badaniach. Pokazuje również, że niskie poziomy witaminy D3 korelują z nasileniem zaburzeń metabolizmu kości co jest istotnie nowym spostrzeżeniem w grupie chorych z SM.

Niezwykle ważną częścią przedstawionej pracy jest analiza wpływu leczenia immunomodulującego na badane parametry. Nie wykazano wpływu leczenia immunomodulującego na osteoporozę i osteopenię oraz poziom witaminy D3 za to na parametry metabolizmu kostnego miało wpływ leczenie immunosupresyjne cyklofosfamidem lub mitoksantronem. Oba leki nie mają w swoich charakterystykach podanego wpływu na metabolizm kostny, tym samym można sugerować, że inne czynniki jak np. wyższy EDSS i dłuższy czas choroby w tej grupie pacjentów mógł mieć większy wpływ na uzyskane wyniki. Aby to jednak stwierdzić z pewnością należałoby przeprowadzić porównanie grupy leczonej i nie leczonej w kontekście EDSS i czasu trwania choroby. Dodatkowo wykazano w obecnej pracy, że pacjenci leczeni immunosupresyjnie mieli najniższe w badanej grupie poziomy witaminy D3. Zważywszy na to, że pacjenci ci również mieli znacząco niższe wskaźniki BMD i T-score oraz, że brak jest danych o wpływie tych leków na poziom witaminy D3 i sam metabolizm kości, prawdopodobnie obserwowane związki są wynikiem doboru samej grupy pacjentów (wyższy EDSS, dłuższy czas trwania choroby, starsi chorzy). Pewniejszym potwierdzeniem tego stwierdzenia byłaby prawdopodobnie analiza badająca czy leczenie immunosupresyjne jest niezależnym czynnikiem ryzyka osteoporozy lub niskiego poziomu witaminy D3 niezależnie od wymienionych powyżej czynników modyfikujących.

Wnioski są sformułowane jasno i poprawnie i podsumowują całą pracę Doktorantki, pokazując że założone cele pracy zostały osiągnięte.

Podsumowując, całość pracy Doktorantki oceniam bardzo dobrze. Zarówno temat pracy jak i wykonanie i prezentacja wyników jest interesująca i przedstawiona w sposób wyczerpujący. Mimo pytań, które nasuwają się po czytaniu dyskusji i niewielu uwag dotyczących metodyki pracy przedstawiona praca spełnia wszystkie wymagania stawiane pracy doktorskiej.

---

<sup>1</sup> Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, i wsp. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Apr;59(4):533-41.

<sup>2</sup> Smyczyńska i wsp. Seasonality of vitamin D concentrations and the incidence of vitamin D deficiency in children and adolescents from central Poland. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;25(2):54-59. doi: 10.5114/pedm.2019.85814.

## Konkluzja recenzji

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Kępczyńskiej pt: „Metabolizm kostny i stężenie witaminy D u chorych na stwardnienie rozsiane”, jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę doktorantki w uprawianej dyscyplinie naukowej (nauki medyczne) oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Rozprawa doktorska jest samodzielnym dorobkiem naukowym Doktorantki i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz.595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2019r 'Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce' (Dz.U. z 2018r poz. 16690 z późn.zm.).

Wnoszę do Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Katarzyny Kępczyńskiej do publicznej obrony.

Iwona Kurkowska-Jastrzębska



Warszawa 5 września 2019r.