

Widi
25.11.2019
Przewodniczący Rady
Dyscypliny Nauk Medycznych WUM
Recepcja pracy doktorskiej
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
Lek. Katarzyny Kępczyńskiej

Zabrze, 28 października 2019 r.

„Metabolizm kostny i stężenie witaminy D u chorych na stwardnienie rozsiane”

napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Beaty Zakrzewskiej-Pniewskiej jako promotora
oraz dr n. med. Moniki Wieliczko jako promotor pomocnicznego

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu najpewniej autoimmunologicznym, która pod względem objawów klinicznych i przebiegu cechuje się ogromną heterogennością. Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą nieurazową przyczyną niepełnosprawności ludzi młodych. Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej pomiędzy 20, a 40 rokiem życia; choroba częściej dotyczy kobiet.

Stwardnienie rozsiane występuje na całym świecie, jednakże jej rozpowszechnienie jest zróżnicowane w myśl teorii o geograficznej dystrybucji schorzenia. Zależność od strefy geograficznej i stopnia nasłonecznienia określa zróżnicowaną na co najmniej trzy strefy chorobowość stwardnienia rozsianego na kuli ziemskiej. Szacuje się, że obecnie na świecie prawie 2,5 miliona osób choruje na stwardnienie rozsiane, a chorobowość określa się na od 5 do 30/100 000. Na przestrzeni ostatnich lat rośnie zainteresowanie badaczy zagadnieniem stanu zdrowia kości u chorych na stwardnienie rozsiane. Szczególnie szeroko dyskutowany jest związek między SM, a osteoporozą i witaminą D. Wykazano, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają wysokie ryzyko osteoporozy, głównie za sprawą ograniczeń w stylu życia (unieruchomienie w domu, niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne), czy leczenia glikokortykosteroidami. Rozkład występowania SM na świecie koreluje z ekspozycją na promieniowanie słoneczne i z ilością syntetyzowanej przez organizm witaminy D. Dotychczas przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że stężenie

witaminy D u chorych ze stwardnieniem rozsianym jest znacznie niższe, niż u osób zdrowych, a jej niski poziom wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na SM. Witamina D ma prawdopodobnie również wpływ na sprawność ruchową osoby chorej na SM. Ze względu na położenie geograficzne, Polska należy do krajów o wysokiej częstotliwości występowania stwardnienia rozsianego.

Doktorantka podjęła się analizy zależności wybranych parametrów stanu zdrowia kośćca oraz stężenia witaminy D i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej z wybranymi parametrami demograficznymi i klinicznymi: płcią, czasem trwania choroby, stopniem niepełnosprawności (EDSS), rodzajem stosowanej immunoterapii u chorych na stwardnienie rozsiane. Temat pracy jest bardzo istotny z punktu widzenia klinicznego i stanowi kontynuację bardzo bogatego dorobku naukowego Promotora Pani dr hab. n. med. Beaty Zakrzewskiej-Pniewskiej, która jest uznanym ekspertem w zakresie stwardnienia rozsianego zarówno w Polsce, jak i w gronie międzynarodowym.

Przedłożona mi do oceny rozprawa liczy 164 strony i ma typowy układ pracy doktorskiej zawierający: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Pracę poprzedza bogaty wykaz skrótów, ułatwiający analizę tekstu. W pracy znajduje się 14 tabel oraz 89 czytelnych rycin.

We wstępie rozprawy zostały przedstawione wszystkie niezbędne, zgodne z najnowszymi doniesieniami, informacje dotyczące definicji, klasyfikacji i epidemiologii osteoporozy wraz z najnowszymi metodami diagnostycznymi. W dalszej części Doktorantka wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące chemicznej budowy oraz roli witaminy D w procesach metabolicznych. Należy zwrócić uwagę, iż bardzo szeroko zostały uwzględnione w tej części rozprawy mechanizmy działania tej cząsteczki na różne układy tj. na układ kostny, układ nerwowo-mięśniowy, układ sercowo-naczyniowy, ale także związek z nowotworzeniem i jej działanie immunomodulujące. Ponadto, oddzielnie została omówiona część dotycząca epidemiologii niedoboru witaminy D. Powyższe świadczy o gruntownej wiedzy Doktorantki w tematyce stwardnienia rozsianego i powiązaniu patomechanizmów choroby z fizjologiczną rolą witaminy D. Następnie lekarz Katarzyna Kępczyńska przedstawia aktualne doniesienia dotyczące immunopatogenezy, epidemiologii, przebiegu, postaci klinicznych, a także obowiązujących możliwości leczenia immunomodyfikującego,

jak i objawowego stwardnienia rozsianego. W odrębnym rozdziale wstępu znalazło się dokładne omówienie problemu osteoporozy i rola witaminy D u chorych z SM.

Skonstruowany w powyżej opisanym sposobie wstęp wprowadza czytelnika w zagadnienie i nawiązuje do przedstawionych w dalszej części rozprawy celów pracy.

Doktorantka sformułowała cztery następujące cele badawcze:

1. Analiza stanu zdrowia kości u chorych na stwardnienie rozsiane w populacji polskiej.
2. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych SM i stosowanego leczenia na stan zdrowia kości.
3. Analiza stężenia witaminy D i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych na stwardnienie rozsiane.
4. 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.

W rozdziale Materiał i Metody przedstawiono protokół badania i narzędzia źródła danych. Badanie zostało przeprowadzone u chorych leczonych w Poradni oraz Pododdziale SM Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W badaniu zastosowano laboratoryjne, obrazowe, ankietowe i statystyczne metody badań.

Badanie miało charakter retrospektywny i opierało się na ocenie skutków zaburzeń metabolizmu kostnego przy pomocy badania densytometrycznego (DXA) badając gęstość kości (BMD) bliższego końca kości udowej oraz kręgów lędźwiowych. W interpretacji badania densytometrycznego analizowano wskaźniki punktowe Z (ang. Z-score) i T (ang. T-score). Ryzyko zagrożenia osteoporozą oceniano na podstawie odpowiedzi udzielanych na pytania zawarte w przygotowanej do tego celu ankiecie (kwestionariusz ryzyka osteoporozy). Grupa badana liczyła 72 chorych z klinicznie pewnym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. Większość chorych leczona była immunomodulująco lub immunosupresyjnie; jedynie 11 pacjentów pozostawało bez immunoterapii. W surowicy krwi chorych oznaczono poszczególne parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej: stężenie witaminy D3 metabolit 25(OH), jonogram, oceniono funkcję przytarczyc, tarczycy oraz parametry nerkowe.

Wszyscy pacjenci byli poddani analizie stanu zdrowia kości poprzez wykonanie densytometrii oraz pomiaru stężenia witaminy D w surowicy krwi. Pomiarów dokonywano jednorazowo w okresie zimowym (grudzień, styczeń) oraz w okresie letnim (lipiec, sierpień), co jest bardzo istotne z punktu widzenia założeń pracy.

Dobór grup oraz zastosowanych metod statystycznych nie budzi wątpliwości.

Wyniki przedstawiono syntetycznie, w logicznym porządku, w tym również w postaci tabel i rycin, ułatwiających interpretację imponującej ilości danych.

Wyniki pracy wskazują na częste występowanie zaburzeń metabolizmu kostnego (osteoporozy i osteopenii) u chorych na SM. Stan zdrowia kości oceniany ilościowo za pomocą badania densytometrycznego pogarszał się w miarę wzrostu stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Czas trwania choroby negatywnie wpływał na badane parametry densytometryczne (niska gęstość mineralna kości).

Nowatorskim elementem rozprawy jest wykazanie wpływu stosowanej immunoterapii oraz immunosupresji na poszczególne parametry densytometryczne. Uzyskane wyniki potwierdziły, że u chorych leczonych immunosupresyjnie obserwowano pogorszenie parametrów densytometrycznych (wskaźnik T-score, w tym także BMD szyjki kości udowej); ponadto u chorych leczonych immunosupresyjnie częściej występowała osteoporoza. Na uwagę zasługuje również fakt, iż nie wykazano, aby krótkotrwała kortykosteroidoterapia stosowana jako leczenie rzutu choroby istotnie wpływała na gęstość kości.

Bardzo istotnym z punktu widzenia możliwości zastosowania terapeutycznego są wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonej pracy, dotyczące stężenia witaminy D, której stężenie może być powiązane ze stopniem niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. U chorych z wyższą punktacją w skali EDSS obserwowano niższe wartości witaminy D w surowicy krwi. Różny czas trwania choroby nie wpływał znacząco na poziom witaminy D w surowicy krwi. Obserwowano natomiast istotny związek pomiędzy stężeniem witaminy D, a postacią choroby. Średnie stężenie witaminy D u chorych z postacią RRMS było wyższe, niż u chorych RPMS. Najniższy poziom witaminy D odnotowano u chorych z wtórnie postępującą postacią SM (SPMS). Uzyskane wyniki i dane z piśmiennictwa wskazują na znaczący wpływ stosowanej immunoterapii na poziom witaminy D w surowicy chorych na SM. Opisywano dotychczas wyższe stężenia witaminy D w surowicy krwi u chorych leczonych interferonem beta. Jednak przedstawione w obecnej pracy wyniki przeprowadzone w stosunkowo dużej grupie chorych sugerują znaczący niedobór witaminy D w surowicy krwi wśród chorych leczonych immunosupresyjnie. Dostarcza to zupełnie nowych danych, które

nie były dotychczas dostępne w piśmiennictwie. Bez wątpienia uzyskane wyniki można zatem uznać za nowatorskie.

Dyskusja prowadzona jest ciekawie, w logiczny uporządkowany sposób. Doktorantka z dużą swobodą konfrontuje uzyskane wyniki z pracami innych autorów. Zaprezentowany sposób prowadzenia dyskusji i interpretacji własnych wyników świadczy o dojrzałości naukowej Autorki.

Rozprawa zawiera 140 bardzo dobrze dobranych pozycji piśmiennictwa, uwzględniających najnowsze światowe doniesienia.

Doktorantka sformułowała dziewięć wniosków przewyższających ilość postawionych celów:

1. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają wysokie ryzyko występowania osteopenii i osteoporozy.
2. Parametry densytometryczne są powiązane ze stopniem niepełnosprawności. W miarę narastania niepełnosprawności pogarsza się stan zdrowia kości poprzez zmniejszanie wartości T-score (BMD) ocenianej ilościowo w badaniu densytometrycznym szyjki kości udowej oraz kręgosłupa lędźwiowego.
3. Czas trwania choroby negatywnie wpływa na stan zdrowia kości (niska gęstość mineralna kości, pogorszenie parametrów densytometrycznych).
4. Fakt i częstość występowania rzutów oraz krótkotrwała kortykosteroidoterapia nie wpływają na stan zdrowia kości.
5. Rodzaj stosowanej immunoterapii istotnie wpływa na stan zdrowia kości u chorych na SM (leczenie immunosupresyjne istotnie wpływa na pogorszenie parametrów densytometrycznych).
6. Chorzy na stwardnienie rozsiane mają niskie stężenie witaminy D w surowicy krwi.
7. Obserwowano istotny związek pomiędzy stężeniem witaminy D a postacią choroby (niższe stężenia witaminy D obserwowano u chorych z postacią postępującą SM).
8. Stężenie witaminy D jest powiązane ze stopniem niepełnosprawności ocenianej w skali

EDSS (poziom witaminy D znamienne obniżał się wraz ze wzrostem niepełnosprawności).

9. Stosowane leczenie immunosupresyjne istotnie wpływa na stężenie witaminy D (obserwowano niższe stężenia witaminy D u chorych leczonych immunosupresyjnie w porównaniu do grupy leczonej immunomodulująco).

Z obowiązku recenzenta przedstawiam następujące drobne uwagi:

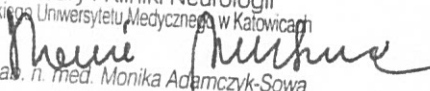
1. Wstęp: Oprócz przedstawionych w rozprawie definicji dla postaci rzutowo-remisyjnej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego wskazane byłoby również zamieszczenie przyjętej definicji dla postaci wtórnie postępującej i rzutowo-postępującej według których byli włączani do badania chorzy ze stwardnieniem rozsianym.
2. Materiał i metody: Byłoby wskazane przedstawienie bardziej dokładnego opisu rekrutacji grupy badanej.
3. Sformułowane wnioski powinny w pełni odpowiadać postawionym celom.
4. Badanie miało charakter retrospektywny; ze względu na bardzo ciekawe wyniki z punktu widzenia implikacji klinicznych bardzo istotne byłoby kontynuowanie badania w sposób prospektywny.
5. W pracy pojawiają się błędy interpunkcyjne i edytorskie, co wynika najpewniej z bardzo obszernego materiału.

Przedstawione uwagi w żaden sposób nie umniejszają rangi pracy, którą oceniam bardzo wysoko, a mają posłużyć jedynie jako wskazówka przed przygotowaniem pracy do opublikowania.

Z przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja jest pracą wartościową naukowo, przeprowadzoną bardzo rzetelnie i potwierdza głęboką wiedzę Doktorantki na temat podjętego zagadnienia. Dotyczy obszaru wiedzy dotychczas nie w pełni poznanego, tematycznie bardzo istotnego dla polskiej neurologii. Na uwagę zasługuje fakt, iż praca powstała pod kierunkiem cenionego w gronie międzynarodowym eksperta

w dziedzinie stwardnienia rozsianego Pani dr hab. n. med. Beaty Zakrzewskiej-Pniewskiej w wiodącym ośrodku klinicznym. Rozprawa odpowiada wszelkim wymogom ustawowym jako podstawa do ubiegania się o stopień naukowy doktora. Upoważnia mnie to do wystąpienia do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Kępczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w mojej opinii praca w pełni zasługuje na wyróżnienie.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa