

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
I KLINIKA CHOROÓB PŁUC, RAKA PŁUC I
CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409530, fax: (085) 7324-149, e-mail:
wojciechnaumnik@gmail.com

Białystok, 07.08.2024

Opinia
o dysertacji doktorskiej pt.

„Zaburzenia gospodarki wapniowej i status witaminy D u chorych na sarkoidozę i ich związek z aktywnością oraz przebiegiem choroby”

Autorstwa lek. Łukasza Gwadery

Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Wojciecha Piotrowskiego

Sarkoidoza jest nadal chorobą o mało poznanej etiologii, występującą najczęściej u młodych dorosłych między 20 a 40-ym rokiem życia. Jest to wieloukładowa chorobą zapalną, w przebiegu której powstają nieserowaciejące ziarniniaki nabłonkowe, manifestująca się głównie powiększeniem węzłów chłonnych wnęk płucnych oraz zmianami śródmiąższowymi w płucach. Tą lokalizację zmian stwierdza się u co najmniej 90% chorych, ale może dojść do zajęcia właściwie wszystkich narządów i układów, co wpływa w sposób istotny na objawy kliniczne tego schorzenia. Sarkoidoza nadal przysparza wielu problemów diagnostycznych, zwłaszcza w przypadku nietypowych lub przewlekłych objawów. Jednym z objawów sarkoidozy jest hiperkalcemia, spowodowana najczęściej zaburzeniami w metabolizmie witaminy D. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem tego zjawiska jest nadmierna konwersja 25(OH)D₃ do 1,25(OH)₂D₃ przez pobudzone makrofagi. Wyniki dostępnych badań nie są jednak jednoznaczne w kwestii zależności pomiędzy aktywnością i objawami choroby a gospodarką wapniową oraz statusem witaminy D. Zaburzenia metabolizmu witaminy D w kontekście sarkoidozy są tym bardziej interesujące, że bierze ona udział w regulacji procesów immunologicznych. Dane dotyczące wpływu jej stężenia czy też

suplementacji na przebieg sarkoidozy pozostają jednak sprzeczne. Według części autorów u pacjentów z niedoborem witaminy D3 rokowanie jej gorsze, zaś jej suplementacja może łagodzić przebieg sarkoidozy. Z drugiej jednak strony, dostępne są dane przemawiające za zwiększonym ryzykiem hiperkalcemii u pacjentów przyjmujących preparaty witaminy D3. Rozbieżności te sprawiają, że jak dotychczas nie ma jednoznacznych wytycznych jak postępować u chorych na sarkoidozę i jednocześnie cierpiących na niedobór witaminy D3. Istnieje również możliwość potencjalnego związku pomiędzy zmianami w metabolizmie wapnia oraz witaminy D a występowaniem zespołu przewlekłego zmęczenia.

Przedmiot podjętych przez Doktoranta badań jest ciekawy i uzasadniony - zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, praktyczne, jak i planowanie przyszłych terapii.

Rozprawa składa się z 3-ech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej o łącznej wartości IF 11,06 i punktach MEiN 350; wraz z piśmiennictwem liczy 26 stron druku. Posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ. Wstęp poprzedzony jest spisem treści zawierającym wykaz tabel i skrótów zawartych w pracy, co ułatwia jej analizę.

We *Wstępie* Autor przybliży definicję sarkoidozy. Jednocześnie obrazowo i bardzo przejrzysto omawia aspekty hiperkalcemii, spowodowanej najczęściej zaburzeniami w metabolizmie witaminy D. Poruszane kwestie są bardzo ciekawe i istotne, zwłaszcza, że dane dotyczące wpływu stężenia tej witaminy czy też jej suplementacji na przebieg sarkoidozy pozostają bardzo sprzeczne. Ponadto dotychczas nie ma jednoznacznych wytycznych jak postępować u chorych na sarkoidozę i jednocześnie cierpiących na niedobór witaminy D3. Jest to pytanie tym istotniejsze, że u chorych wymagających leczenia glikokortykosteroidami występuje zwiększone ryzyko osteoporozy i profilaktyczne stosowanie preparatów wapnia oraz witaminy D wydaje się zasadne.

Cele pracy, podane w sposób zwięzły, syntetyczny i logiczny, wypływają z rozważań zawartych we wstępie. Doktorant sformułował 3 cele pracy:

1. Podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat zaburzeń gospodarki wapniowej oraz metabolizmu witaminy D u chorych na sarkoidozę.

2. Ocena zależności pomiędzy statusem witaminy D oraz wapnia a aktywnością sarkoidozy zarówno w aspekcie klinicznym, jak i biochemicznym.

3. Ocena wpływu parametrów klinicznych i biochemicznych, w tym statusu witaminy D i wapnia, na jakość życia oraz poziom zmęczenia u pacjentów z sarkoidozą.

Materiał do badań stanowili chorzy na sarkoidozę hospitalizowani w Oddziale Pulmonologii i Alergologii USK nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi oraz objęci opieką ambulatoryjną w Poradni Pulmonologicznej dla dorosłych przy USK Nr 1. Rozpoznanie sarkoidozy było zgodne z aktualnymi wytycznymi ATS 2020.

Autor bardzo przejrzyście przedstawił kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badań.

Podstawowym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie sarkoidozy potwierdzone histopatologicznie lub jednoznacznie ustalone klinicznie po wykluczeniu innych chorób. Kryteria wyłączenia obejmowały: sarkoidozę serca powodującą jego niewydolność, neurosarkoidozę, choroby przebiegające ze zmęczeniem, upośledzeniem tolerancji wysiłku i upośledzające funkcje poznawcze (takie jak depresja, otępienie, niewydolność serca powyżej stopnia II wg NYHA, przewlekła choroba nerek), choroby autoimmunologiczne, nowotwory, stosowanie suplementów witaminy D i wapnia, leczenie immunosupresyjne w momencie włączenia i pobrania materiału do badań.

Doktorant zbierał podstawowe dane demograficzne, informacje na temat przebiegu sarkoidozy i jej leczenia, wyniki podstawowych badań biochemicznych, badań obrazowych i czynnościowych układu oddechowego. Lek. Gwadera pobierał również próbki krwi, które na dalszym etapie posłużyły do wykonania brakujących oznaczeń biochemicznych. Zarówno pacjenci jak i osoby zdrowe z grupy kontrolnej wypełniały również zwalidowany kwestionariusz oceniający nasilenie zmęczenia - Fatigue Assessment Scale (FAS). Chorzy na sarkoidozę oceniali ponadto jakość życia przy pomocy kwestionariusza Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ). Pacjentów z grupy badanej Doktorant podzielił na podstawie aktywności sarkoidozy. Przypadki aktywnej sarkoidozy zdefiniował jako spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów: zespół Löfgrena w chwili włączenia lub w ostatnich 3 miesiącach, sarkoidoza płucna lub pozapłucna z objawami klinicznymi,

hiperkalcemia lub hiperkalciuria, progresja radiologiczna, pogorszenie wyników badań czynnościowych płuc lub podwyższony odsetek limfocytów w badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Nieaktywną chorobę lek. Gwadera zdefiniował jako przypadki klinicznej i radiologicznej remisji lub radiologicznej stabilizacji przy całkowitym braku objawów klinicznych sarkoidozy płucnej czy też pozapłucnej.

Do pierwszego badania (z przedstawionych publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy) Doktorant włączył 58 pacjentów do grupy badanej (47 z aktywną i 11 z nieaktywną sarkoidozą) oraz 25 zdrowych ochotników do grupy kontrolnej. Następnie grupy porównał pod kątem stężeń hsCRP, sIL-2R, INF-gamma, neopteryny, Ca, P, PTH, 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃ oraz nasilenia zmęczenia mierzonego przy pomocy FAS. Ponadto grupę badaną po podziale na aktywną i nieaktywną sarkoidozę porównano w zakresie rutynowo oznaczanych badań laboratoryjnych, badań czynnościowych płuc i jakości życia mierzonej przy użyciu SHQ. W badaniu oceniającym wpływ aktywności sarkoidozy oraz płci na jakość życia lek. Gwadera przebadał grupy 33 mężczyzn i 42 kobiety (nie różniące się wiekiem, aktywnością choroby, TLCO, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC).

Metody badań zastosowane przez Doktoranta i techniki analizy statystycznej są ogólnie przyjęte i w pełni poprawne. Metody statystyczne zastosowane w pracy są starannie dobrane i adekwatne zarówno do założeń jak i obranych technik. Jedynym zastrzeżeniem w tej części pracy jest zbyt lakoniczny opis metod statystycznych i nieco przestarzała wersja programu R Foundation for Statistical Computing (Vienna, Austria) sprzed sześciu lat (w chwili publikacji w 2021 r były nowsze wersje). Jednakże powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, ponieważ opisy statystyczne są opisane szerzej w przyjętych publikacjach do druku i prawidłowo wykonane.

Wyniki badań Autor przedstawił na 7-u stronach i dołączonych dwóch publikacjach oryginalnych. Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w postaci opisowej oraz zilustrował je ośmioma tabelami. Zwraca uwagę staranność i przejrzystość opracowania. Wyniki badań są bardzo ciekawe. Doktorant zauważył, m. in. że:

- Pacjenci chorujący na sarkoidozę mieli wyższe stężenie wapnia niż osoby z grupy kontrolnej. Korelowały one z poziomami niektórych markerów stanu zapalnego, ale nie z witaminą D.

- Stężenie P (fosforanów) było istotnie niższe u pacjentów z aktywną sarkoidozą i jako jedyne korelowało z jakością życia w niektórych domenach mierzonych za pomocą SHQ.
- Aktywna sarkoidoza była związana z niższą jakością życia w domenach dziennego i emocjonalnego funkcjonowania. Przy podziale w zależności od płci stwierdzono różny wpływ sarkoidozy jak i jej aktywności na jakość życia.

Autor bardzo szczegółowo opisuje analizy statystyczne zgodnie z założonymi celami. Jednakże analizę danych utrudnia nieco fakt przedstawienie wyników w postaci tabel, a nie rycin. Pragnę jednak podkreślić, iż wyniki badań uzyskane przez Doktoranta uważam za rzetelne, bardzo ciekawe i istotne w przyszłych kierunkach badań.

Dyskusja, to dość istotny rozdział monografii. Autor skupia się tu przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z przeprowadzonych badań i wykazuje podobieństwa lub niespójności wyników i opinii badaczy zajmujących się podobnym do podjętego przez Niego problemem. Doktorant w przedstawionej analizie oprócz objawów klinicznych, wyników badań obrazowych i czynnościowych płuc oraz wyników standardowych badań laboratoryjnych, ocenił również stężenia ACE, sIL-2R, INF-gamma, hsCRP oraz neopteryny. Podwyższone stężenie ACE u pacjentów z sarkoidozą zaobserwowano już przed wieloma laty i używano go jako jeden z elementów diagnostyki różnicowej. Przeprowadzone przez Doktoranta badanie potwierdziło małą przydatność pomiarów stężeń ACE jako markera aktywności sarkoidozy. W grupie pacjentów chorujący na sarkoidozę lek Gwadera obserwował wyższe stężenia ACE niż w grupie badanej oraz nie stwierdził istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami z aktywną i nieaktywną chorobą. Pozostałe markery biochemiczne: CRP, INF-gamma, neopteryna, a przede wszystkim sIL-2R wydają się być bardziej adekwatnymi wskaźnikami aktywności choroby. Doktorant nie zaobserwował ponadto istotnych różnic ani pomiędzy grupami badaną a kontrolną, ani między grupami z aktywną i nieaktywną chorobą w zakresie stężenia obu form witaminy D3. Wyniki badań lek Gwadery nie wskazują na użyteczność witaminy D w ocenie aktywności sarkoidozy. Pomimo braku różnic w stężeniach obydwu form witaminy D3 pacjenci chorujący na sarkoidozę mieli istotnie wyższe stężenie Ca w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Jednakże Kandydat nie stwierdził zależności pomiędzy stężeniem wapnia w surowicy a aktywnością sarkoidozy.

Bardzo ciekawym spostrzeżeniem było wykazanie niższego surowiczego stężenia fosforanów u pacjentów z aktywną sarkoidozą. Co więcej, był to jedyny parametr, który korelował z punktacją SHQ w domenach dziennego i emocjonalnego funkcjonowania. Była również widoczna tendencja do niższych stężeń P u pacjentów z bardziej nasilonym zmęczeniem. Biorąc pod uwagę analogie pomiędzy niektórymi objawami depresji oraz zespołem przewlekłego zmęczenia, może to być jeden z patomechanizmów biorących udział w rozwoju zmęczenia u pacjentów chorujących na sarkoidozę. Autor dyskutuje w sposób umiemy i ciekawy z doniesieniami innych badaczy. Należy podkreślić pełną dojrzałość Autora do formułowania wywodów naukowych, w sposób bardzo logiczny i krytyczny. Krytycznie Doktorant zauważył, że nasilenie zmęczenia u chorych nie korelowało z poziomem markerów stanu zapalnego, przemawia za bardziej złożoną etiologią zespołu przewlekłego zmęczenia niż bezpośredni wpływ cytokin. Autor zauważył krytycznie, że ograniczeniem badania jest pozostała liczba uczestników badania, zwłaszcza tych poddanych ocenie pod kątem zmęczenia i jakości życia.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań Doktorant zawarł w 4 punktach:

1. Nie potwierdzono zależności pomiędzy stężeniami 25(OH)D3 i 1,25(OH)2D3 a aktywnością sarkoidozy.
2. Status witaminy D nie wpływa na jakość życia i nasilenie zmęczenia u chorych na sarkoidozę.
3. Zaburzenia gospodarki wapniowej u chorych na sarkoidozę przejawiają się tendencją do wyższych stężeń wapnia w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi.
4. Aktywna sarkoidoza jest związana z gorszą jakością życia.
5. Niższe stężenie fosforanów w surowicy u chorych na sarkoidozę może mieć niekorzystny wpływ na jakość życia.
6. U kobiet wpływ choroby na jakość życia jest większy niż u mężczyzn.

Wracając do meritum tej części dysertacji, stwierdzam poprawność logiczną i redakcyjną wszystkich wniosków zaprezentowanych w pracy.

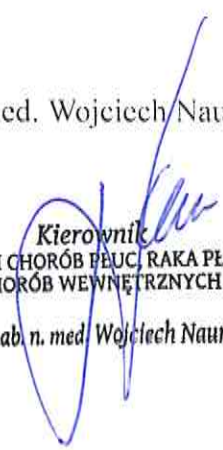
Dla porządku dodam, że piśmiennictwo liczy 18 pozycji (nie licząc zawartych w dołączonych publikacjach będących podstawą rozprawy) i w zdecydowanej większości pochodzi z kilku ostatnich lat. Załączony wykaz skrótów, spis tabel i publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej stanowczo ułatwia czytanie pracy. Streszczenie liczy 2 strony, jest rzeczowe i merytoryczne, co również ułatwia zapoznanie się z problemem.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałem przyjemność recenzować, jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu problemów diagnostyczno/terapeutycznych sarkoidozy, choroby o wciąż o nieznanym etiologii, jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono bardzo starannie, z wykorzystaniem prawidłowego warsztatu badawczego. Doktorant wykazał się dużą wiedzą, którą poparł własnym doświadczeniem a także aktualnym piśmiennictwem, trafnie wykorzystanym we wstępie, metodyce i dyskusji.

Równie jednoznaczny jest mój wniosek końcowy: praca pt. „Zaburzenia gospodarki wapniowej i status witaminy D u chorych na sarkoidozę i ich związek z aktywnością oraz przebiegiem choroby.” autorstwa lek. Łukasza Gwadery wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowskiego spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym składam na ręce Przewodniczącego Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Łukasza Gwadery do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof dr hab. n. med. Wojciech Naumnik


Kierownik
I KLINIKI CHOROÓB PEŁC, RAKA PEŁCA
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

prof. dr hab. n. med. Wojciech Naumnik