

Dr hab. n .med. Joanna Głogowska-Szeląg

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. ALEKSANDRY ROZWADOWICZ

"Ocena wpływu suplementacji witaminy D3 na stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych u pacjentek z chorobą Hashimoto"

Choroba Hashimoto (ang. Hashimoto Thyroiditis; HT), będąca przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy to jedna z najczęstszych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym gruczołu tarczowego. W ostatnich dekadach obserwuje się rosnącą częstość występowania HT szczególnie u kobiet. Biorąc pod uwagę podłoże choroby i jej różnorodne objawy a także powiązania z innymi chorobami z autoimmunizacji poszukuje się wpływu różnych czynników mogących wpływać na jej inicjację i przebieg kliniczny. Coraz częściej w ostatnich latach prowadzi się obserwacje dotyczące witaminy D, nie tylko w jej znanym od lat wpływie na homeostazę wapniowo-fosforanową i układ kostny. Wykazano, że wywiera ona plejotropowy wpływ na większość układów i narządów, a kalcytriol może wpływać na ekspresję ponad 200 genów poprzez receptor jądrowy dla witaminy D (VDR), który znajduje się w większości komórek i tkanek organizmu. Obecność receptorów dla kalcytriolu wykazano również na wielu komórkach układu immunologicznego, co daje możliwość licznych interakcji pomiędzy tym układem a witaminą D. Niektóre badania sugerują wpływ polimorfizmów receptora VDR na rozwój autoimmunologicznych chorób tarczycy.

Etiopatogeneza choroby Hashimoto jest złożona, a sama choroba ma charakter wieloczynnikowy.

Dane literaturowe w ostatnim dziesięcioleciu wskazywały na zależność pomiędzy HT i niedoborem D witaminy D, jednak w niektórych badaniach nie potwierdzono związku pomiędzy autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy a niskim stężeniem witaminy D. Być może deficyt witaminy D jest konsekwencją choroby autoimmunizacyjnej a nie jej przyczyną. Obecnie wciąż poszukiwane są patofizjologiczne mechanizmy oraz metody oceny powiązań między parametrami antropometrycznymi, markerami metabolicznymi czy zapalnymi.

Temat rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Rozwandowicz uważam za aktualny i praktyczny. Powiązany jest bezpośrednio z wykształceniem i zainteresowaniami naukowymi Doktorantki. Godne podkreślenia jest zainteresowanie tematem niezwykle ważnym i interdyscyplinarnym, a przedstawiona dysertacja stanowi oryginalne i samodzielne dzieło. Dobrą strategią było znalezienie odmiennego podejścia badawczego do tematu choroby Hashimoto poprzez spojrzenie na patogenezę poprzez układ cytokin. Wyróżnia to Doktorantkę na tle innych badaczy zajmującymi się tematem chorób autoimmunizacyjnych gruczołu tarczowego. Przyczyniło się to do uzyskania przez Doktorantkę oryginalnych wyników badań.

Całość rozprawy liczy 79 stron, ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i składa się z rozdziałów: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metoda, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Streszczenia. Tekst rozprawy poprzedza spis treści. Na końcu umieszczono spis tabel, rycin, wykresów i listę zastosowanych skrótów. Praca zawiera 9 tabel oraz aż 50 rycin i wykresów.

We wstępie Doktorantka przedstawiła obecny stan wiedzy na temat epidemiologii choroby Hashimoto, roli układu immunologicznego i witaminy D. Omówiła rolę cytokin odpowiedzialnych za patomechanizm chorób gruczołu tarczowego, uwzględniając zarówno cytokiny o działaniu prozapalnym jak i przeciwzapalnym. Szczegółowo przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat witaminy D, w tym uwzględniła jej plejotropowy wpływ na organizm człowieka. Szeroko przedstawiła znaczenie receptora VDR oraz odniosła się do możliwych związków między witaminą D a komórkami układu immunologicznego. Autorka podaje powiązania między chorobą Hashimoto i innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, w tym tkanki łącznej i układu nerwowego, zwrócić należy jednak uwagę że podana miastenia gravis to nie to samo co stwardnienie rozsiane.

W swojej pracy Doktorantka podjęła się następujących zadań:

Oceny zaopatrzenia w witaminę D u kobiet z rozpoznaną chorobą Hashimoto.

Oceny wpływu suplementacji witaminy D na jej stężenie w surowicy krwi, parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, hormony tarczycy, przeciwciała przeciw-tarczycowe.

Oceny wpływu suplementacji witaminy D na stężenia wybranych cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz porównania parametrów w obu badanych grupach

Oceny korelacji między stężeniem witaminy D a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w badanych grupach i całej badanej populacji.

Na przeprowadzenie badań zawartych w tej pracy Autorka uzyskała zgodę właściwej Komisji Bioetycznej.

W rozdziale Materiał i metody Doktorantka opisała grupy badawcze wraz z kryteriami przydziału do poszczególnych grup. Do badania włączono 80 kobiet, 51 w Grupie Badanej i 29 w Grupie Kontrolnej. Określiła kryteria włączenia i wyłączenia do badania. Szkoda, że Doktorantka nie podała procentowo ile kobiet w Grupie Badanej podlegała terapii substytucyjnej L-tyroksyną oraz jaki był górny wiek włączenia do Badania- taką informację znalazłam dopiero w rozdziale Wyniki. Brakuje też informacji na jakiej podstawie wykluczono chorobę Gravesa-Basedowa, o której mowa w omówieniu grup badawczych. Ponadto warto pamiętać o ujednoliconym postępowaniu się skrótami-w opisie grup

badawczych czy w Dyskusji podany jest skrót GB a na liście skrótów - GD. Doktorantka nie doprecyzowała także w według jakich zaleceń pacjentki otrzymywały podane przez Doktorantkę dawki witaminy D.

Uzyskane wyniki badań Autorka poddała rutynowej analizie statystycznej.

W rozdziale Wyniki scharakteryzowano pacjentki w obu Badanych Grupach. W Tabelach podano szczegółowe wyniki pomiarów antropometrycznych, parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, stężenia wybranych interleukin oraz oznaczeń hormonalnych i przeciwciał charakterystycznych dla HT. Należy zauważyć, że pomiary antropometryczne z wyjątkiem obwodu bioder przed włączeniem suplementacji witaminy D w obu grupach badanych były zbliżone co świadczy o homogenności grup badanych. Zwraca uwagę uzyskane w badaniu wysokie stężenie p/ciał anty -TG w stosunku do p/ciał anty -TPO w Grupie Badanej, bowiem częściej spotyka się odwrotne proporcje.

Analiza porównawcza obu grup wykazała porównywalne stężenia badanych cytokin w obu Badanych Grupach z wyjątkiem IL-12, gdzie uzyskano istotnie wyższe wartości w Grupie pacjentek z HT. W Grupie Badanej uzyskano ponadto istotnie wyższe wartości TSH, p/ciał anty-TG i anty-TPO oraz stężenia wapnia w surowicy krwi. Stężenia witaminy D w obu grupach nie wykazały istotnie statystycznej różnicy, jednak w obu grupach pacjentki miały jej niedobór. Po 3 miesięcznej suplementacji w obu grupach będących przedmiotem badań uzyskano wzrost stężenia witaminy D. Istotnie statystycznie różnice utrzymały się podobnie jak przed rozpoczęciem suplementacji witaminy D w stężeniach TSH, p/ciał anty-TG i anty-TPO, IL-12 oraz w obwodzie bioder. Po suplementacji uzyskano wyższe istotnie statystycznie stężenia PTH i IL-10 w Grupie Badanej.

Zbieżne z założeniem pracy badawczej informacje uzyskała Doktorantka po analizie korelacji między dawką witaminy D a badanymi parametrami co przedstawiła w tabelach i wykresach. Wyższe dawki witaminy D pozytywnie korelowały z wyjściowym stężeniem TSH u pacjentek z HT. Doktorantka potwierdziła w swoim badaniu korzystny wpływ suplementacji witaminy D na stężenie p/ciał anty-TG – wykazała istotną ich redukcję w Grupie Badanej, co zgadza się z cytowanymi danymi literaturowymi.

Suplementacja witaminy D i wyrównanie jej niedoboru w obu grupach istotnie obniżyła tylko w Grupie Badanej stężenia fosfatazy zasadowej, wapnia, fosforu w surowicy krwi a zwiększyła stężenie PTH w surowicy krwi i wydalanie wapnia z moczem. Korzystny wpływ suplementacji witaminy D na wybrane cytokiny dotyczy prozapalnie działającej IL-12, już krótka 3 miesięczna suplementacja istotnie zmniejszyła jej stężenie. Na podkreślenie zasługuje znaczna ilość rycin prezentująca w przejrzysty sposób uzyskane wyniki badań.

Dyskusja jest oparta na aktualnych doniesieniach- tu Doktorantka wskazała na aktualne wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D. W Dyskusji Autorka przedstawiła wyniki własne na tle innych doniesień. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą na temat choroby Hashimoto, znaczenia i roli witaminy D w chorobach autoimmunizacyjnych tarczycy a także roli układu immunologicznego. Dowodem na to jest szerokie podejście do tematu. W Dyskusji Autorka powołuje się zarówno na zbieżne z osiągniętymi w dysertacji wyniki własne jak i przytacza publikacje w których osiągnięto odmienne wyniki. Szeroko opisała immunomodulujące działanie witaminy D i podjęła dyskusję w świetle uzyskanych wyników własnych o jej wpływie na komórki układu immunologicznego i oznaczane cytokiny.

Podsumowanie wyników Doktorantka przedstawiła w zwięzłych 7 punktach.

W mojej opinii w punkcie nr 3 należałoby podać jaka dawka witaminy D pozytywnie korelowała ze stężeniem TSH. To samo dotyczy punktu nr 5.

Końcowe 3 wnioski sformułowane przez Doktorantkę odpowiedziały na zadane cele.

We wniosku nr 2 należałoby dodać, że suplementacja witaminy D prowadząca do zwiększenia jej stężenia i tym samym do redukcji niedoboru, dotyczy p/ciał anty TG u pacjentek z HT.

Streszczenia pracy w języku polskim i angielskim zwięźle opisują zagadnienia podjęte przez Doktorantkę.

Piśmiennictwo wykazane w dysertacji obejmuje 105 pozycji. Pozycje uszeregowane według kolejności cytowań, w większości anglojęzyczne, dobrane zostały w sposób prawidłowy, z uwzględnieniem aktualnych doniesień.

Reasumując, pracę oceniam bardzo pozytywnie a przedstawione uwagi wynikają z obowiązku recenzenta i nie umniejszają wartości rozprawy. Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca wnosi nowe elementy poznawcze, a tym samym spełnia wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością wybranego tematu, umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemu badawczego i znajomością literatury w zakresie podjętej pracy.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że rozprawa odpowiada warunkom i wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Aleksandry Rozwandowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadania stopnia naukowego.

Zabrze, 28.09.2023


