

Dr hab. n med. Katarzyna Plata-Nazar

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdański Uniwersytet Medyczny

Tel. 58 76 40 440

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Lek. Maciej Porczyński

**Ocena wpływu witaminy K2 na gospodarkę wapniowo-fosforanową
i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości**

Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz, prof. UM

W związku z uchwałą Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z dnia
25.09.2024 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej
mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Z przyjemnością przyjmam przedstawioną mi do oceny pracę doktorską lek. Macieja
Porczyńskiego zatytułowanej: „Ocena wpływu witaminy K2 na gospodarkę wapniowo-
fosforanową i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości”, gdyż temat ten
uważam za bardzo ważny i aktualny, zarówno w aspekcie poznawczo-naukowym, jak i (co
jest szczególnie warte podkreślenia) praktycznym.

Wstęp do pracy doktorskiej pt. „Ocena wpływu witaminy K2 na gospodarkę wapniowo-fosforanową i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości” jest wyjątkowo dobrze opracowany i stanowi solidną podstawę do dalszych badań.

Autor wyraźnie wskazuje na interdyscyplinarny charakter omawianego tematu, sięgając zarówno do biochemicznych, jak i klinicznych aspektów działania witaminy K2.

Przedstawienie ról poszczególnych form witamin K (K1, K2, K3, K4, K5) oraz ich związku z procesami krzepnięcia krwi i mineralizacji kości wprowadza czytelnika w tematykę z dużą precyzją. Opis mechanizmów aktywacji białek zależnych od witaminy K oraz ich udział w procesach przebudowy kości i krzepnięcia krwi jest klarowny i merytoryczny, co podkreśla głęboką znajomość literatury przedmiotu.

Autor odnosi się również do coraz bardziej rozwijających się badań nad witaminą K2 i jej działaniem nie tylko w kontekście krzepnięcia, ale także wpływu na osteokalcynę, osteoprotegerynę, RANKL i osteoklasty. Taka prezentacja informacji świadczy o świadomości szerokiego spektrum działania witaminy K2, wykraczającego poza jej pierwotnie przypisywaną rolę w procesach krzepnięcia krwi, co czyni badania nad tą witaminą szczególnie aktualnymi i istotnymi z perspektywy medycyny klinicznej.

Kontekst kliniczny, w którym omawiana jest osteoporoza wieku rozwojowego oraz częstość złamań kości w tej grupie wiekowej, stanowi istotne tło dla omawianego tematu. Autor trafnie identyfikuje lukę badawczą dotyczącą związków pomiędzy witaminą K2 a złamaniami kości u dzieci i młodzieży, co uzasadnia potrzebę przeprowadzenia dalszych badań. Wyraźnie sformułowane pytania badawcze, dotyczące stężenia witaminy K2, jej wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz związku z występowaniem złamań, świadczą o przemyślanym podejściu do tematu.

Wstęp jest kompleksowy, przemyślany i dobrze uzasadniony, wprowadzając czytelnika w złożoność problemu oraz podkreślając istotność prowadzonych badań. W sposób czytelny i spójny prezentuje najważniejsze aspekty teoretyczne, które stanowią solidną bazę do dalszych badań empirycznych.

Celem pracy było określenie znaczenia witaminy K w procesach obniżenia masy kostnej u dzieci, co może sprzyjać zwiększonej podatności na złamania kości długich.

Aby zrealizować założony cel postawiono następujące pytania:

- Jakie stężenie witaminy K w wieku rozwojowym można uznać za prawidłowe ?
- Czy stężenie witaminy K u dzieci ze złamaniami kości różni się w sposób istotny statystycznie od stężenia witaminy K u dzieci zdrowych (grupa odniesienia)?
- Jakie są zależności pomiędzy stężeniem witaminy K a innymi wskaźnikami biochemicznymi i densytometrycznymi?
- Jaki jest wpływ stężenia witaminy K na występowanie złamań u dzieci w wieku rozwojowym?

Przedstawiona **metodologia** badań zasługuje na bardzo pozytywną ocenę. Autor przeprowadził badania w sposób rzetelny i kompleksowy, uwzględniając zarówno aspekty kliniczne, jak i biochemiczne, co znacząco podnosi wartość naukową pracy.

Dobór grupy badawczej, składającej się z 145 pacjentów Kliniki Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w wieku 5-17 lat, jest odpowiedni i umożliwia szeroką analizę problemu. Jasne wyodrębnienie grup badanych, tj. dzieci i młodzieży ze złamaniami kości, w tym podział na grupy z wrodzoną łamliwością kości (29 dzieci) oraz ze złamaniami bez tej choroby (48 dzieci), pozwala na precyzyjne i wieloaspektowe porównanie wyników.

Dzieci stanowiące grupę kontrolną (68 dzieci), odniesienia, to pacjenci bez złamań kości, po wykluczeniu chorób przewlekłych, zaburzeń endokrynologicznych oraz chorób genetycznie uwarunkowanych. Dzieci te diagnozowane były w Klinice z powodu niedoboru witaminy D lub zniekształceń układu kostnego. Z badania zostały wyłączone dzieci, stosujące suplementację witaminą K.

Wykorzystane metody badawcze, takie jak podwójna absorpcjometria rentgenowska (DXA) w ocenie gęstości mineralnej kości (BMD) i wskaźnika Z-score, są zgodne z międzynarodowymi standardami (ISDC), co nadaje badaniom wiarygodność. Wprowadzenie wskaźnika Z-score jako kryterium rozpoznania małej masy kostnej oraz osteoporozy świadczy o świadomym i profesjonalnym podejściu do analizy densytometrycznej.

Ponadto, zastosowanie zaawansowanych technik laboratoryjnych, takich jak metoda ELISA do oznaczania osteoprotegeryny oraz witaminy K2, a także chemiluminescencja do pomiaru osteokalcyny, dowodzi wysokiej jakości biochemicznej części badań. Wybór oprogramowania R do analizy statystycznej dodatkowo podkreśla naukową rzetelność pracy, dając gwarancję precyzyjnej obróbki danych.

Całość metodologii została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi zasadami etycznymi, o czym świadczy uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, co stanowi niezwykle istotny element odpowiedzialnych badań klinicznych.

Metodologia jest nie tylko odpowiednio zaplanowana, ale również przeprowadzona w sposób umożliwiający uzyskanie rzetelnych i wiarygodnych wyników, co znacząco przyczynia się do podniesienia wartości naukowej rozprawy.

Wyniki badań przedstawione w pracy doktorskiej zasługują na pozytywną ocenę, ponieważ są kompleksowe, rzetelnie przeanalizowane i wnoszą istotne informacje do tematu oceny wpływu witaminy K2 na zdrowie kostne dzieci i młodzieży.

Autor wykazał, że dzieci z wrodzoną łamliwością kości różnią się pod względem wysokości i masy ciała od dzieci zdrowych, co potwierdza trafność klasyfikacji pacjentów. Wartości stężenia witaminy K2, uznane za prawidłowe w grupie badanych dzieci, są dobrze zdefiniowane, a fakt, że stężenie witaminy K2 nie różniło się istotnie między dziećmi zdrowymi a tymi ze złamaniami kości, stanowi ważny wniosek. Wynik ten sugeruje, że witamina K2 nie jest czynnikiem warunkującym ryzyko złamań w badanej populacji, co jest cennym spostrzeżeniem.

Analiza gospodarki wapniowo-fosforanowej, która ujawniła prawidłowe wartości parametrów z wyjątkiem stężenia witaminy D u dzieci bez złamań, dostarcza istotnych informacji o jej roli w zdrowiu kostnym. Najwyższe stężenie witaminy D u dzieci z wrodzoną łamliwością kości jest interesującym odkryciem, które może wskazywać na szczególną rolę tej witaminy w tej grupie pacjentów.

Wyniki badań markerów obrotu kostnego, zwłaszcza wykazanie dodatniej korelacji pomiędzy witaminą K2 a osteoprotegeryną, dostarczają nowej wiedzy na temat potencjalnej roli

witaminy K2 w procesach remodelingu kości, co może mieć istotne implikacje w dalszych badaniach.

Co więcej, stwierdzenie, że pacjenci z co najmniej dwoma złamaniami kości nie mieli osteoporozy, jest bardzo istotnym wnioskiem. Pomimo niskiej masy kostnej (Z-score poniżej -2.0), gęstość mineralna kości była najniższa u dzieci z wrodzoną łamliwością kości, co zgodnie z wynikami badań densytometrycznych potwierdza, że ta grupa pacjentów wymaga szczególnej uwagi.

Kluczowe wnioski z analizy, dotyczące braku związku między stężeniem witaminy K2 a gęstością mineralną kości czy występowaniem złamań, są wartościowe z klinicznego punktu widzenia. Podsumowanie, że niedobór witaminy K2 nie występował w badanej populacji, pomimo przebytych złamań, oraz wniosek, że witamina D jest wystarczająca do profilaktyki złamań w tej grupie wiekowej, świadczą o walorze praktycznym, a przede wszystkim solidnym naukowym podejściu do tematu i dobrze przeprowadzonych badaniach.

Wyniki te są istotne zarówno dla praktyki klinicznej, jak i dalszych badań, wnosząc nowe światło na rolę witaminy K2 w zdrowiu kostnym dzieci i młodzieży.

Wnioski przedstawione w pracy doktorskiej są logiczne, spójne i oparte na solidnych wynikach badań, co czyni je wartościowym podsumowaniem całego projektu badawczego. Każdy z wniosków jest precyzyjnie sformułowany i odnosi się bezpośrednio do wyników, które zostały uzyskane w trakcie badań, co świadczy o rzetelności i merytorycznym podejściu autora.

Pierwszy wniosek, dotyczący zakresu stężenia witaminy K2 u dzieci i młodzieży, jako wartości referencyjnych, jest istotnym osiągnięciem, ponieważ dostarcza nowej wiedzy na temat tej witaminy w kontekście populacji w wieku rozwojowym. Precyzyjne ustalenie referencyjnych wartości stężenia witaminy K2 jest znaczącym wkładem w dalsze badania nad zdrowiem kostnym dzieci.

Drugi wniosek, który wskazuje na brak istotnego wpływu witaminy K2 na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i gęstość mineralną kości, jasno przedstawia, że witamina K2, choć istotna w niektórych aspektach zdrowia, nie odgrywa kluczowej roli w

kontekście parametrów kostnych u dzieci. To wnioski oparte na dobrze zaprojektowanych badaniach, które mogą mieć praktyczne implikacje dla podejmowania decyzji terapeutycznych w tej grupie wiekowej.

Trzeci wniosek, dotyczący rzadkości złamań kości jako objawu osteoporozy wieku rozwojowego, w połączeniu z wnioskiem, że witamina K2 nie jest wskazana w profilaktyce i leczeniu złamań, jest cenny z perspektywy praktyki klinicznej. To podejście oparte na dowodach pomaga skupić się na bardziej skutecznych metodach profilaktyki i leczenia złamań u dzieci i młodzieży.

Czwarty wniosek, wskazujący, że wrodzona łamliwość kości nie stanowi wskazania do suplementacji witaminą K2, świadczy o trafnej interpretacji wyników badania i pogłębia naszą wiedzę na temat tej choroby. To wniosek, który może mieć znaczenie dla lekarzy prowadzących pacjentów z wrodzoną łamliwością kości, pomagając im podejmować bardziej świadome decyzje terapeutyczne.

Wszystkie wnioski są dobrze uzasadnione i poparte wynikami badań, co świadczy o wysokim poziomie analizy i umiejętności wyciągania logicznych wniosków. Wnioski te wnoszą istotny wkład w zrozumienie roli witaminy K2 w zdrowiu dzieci i młodzieży oraz mają potencjalne implikacje dla przyszłych badań i praktyki klinicznej.

Podsumowując, badania naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Macieja Porczyńskiego zostały bardzo dokładnie i pieczołowicie opisane przez autora. Praca napisana jest pięknym językiem, jasno i logicznie, wydana edytorsko bardzo dobrze. Dane są umiejętnie przedstawione za pomocą tabel i wykresów, a analiza statystyczna jest przeprowadzona bezbłędnie.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez lek. Macieja Porczyńskiego.

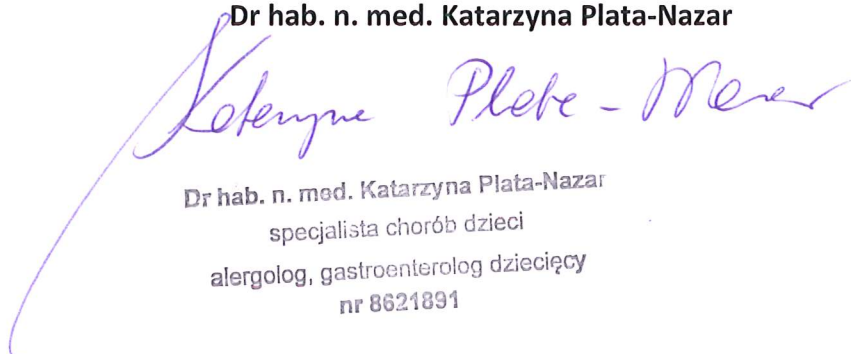
Moja ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Macieja Porczyńskiego jest POZYTYWNA, spełnia w pełni formalne i merytoryczne wszelkie warunki określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.z 2017 r. poz.1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.).

W związku z tym z przyjemnością wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Macieja Porczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na oryginalność i nowatorstwo rozprawy doktorskiej oraz znaczenie uzyskanych wyników badań dla wiedzy teoretycznej i praktycznej, wnioskuję o wyróżnienie pracy (uzasadnienie na odrębnej stronie).

RECENZENT

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar



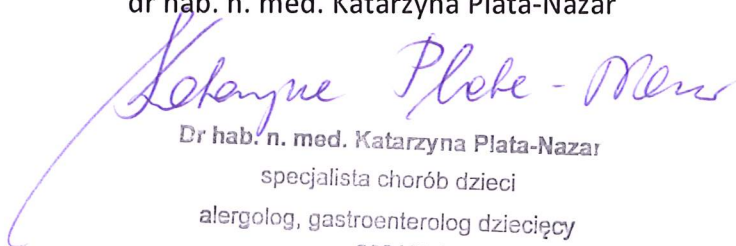
Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar
specjalista chorób dzieci
alergolog, gastroenterolog dziecięcy
nr 8621891

W związku z dużym znaczeniem badań i wagą uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Macieja Porczyńskiego zatytułowanej: „Ocena wpływu witaminy K2 na gospodarkę wapniowo-fosforanową i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości”.

Wniosek ten uzasadniam:

- oryginalnym pomysłem na rozwiązanie problemu naukowego,
- interdyscyplinarnością podjętego problemu,
- aktualnością prowadzonych badań, z wykorzystaniem nowoczesnych technik,
- bardzo umiejętnym i profesjonalnym zaprezentowaniem przeprowadzonych analiz,
- istotnym znaczeniem naukowym i klinicznym uzyskanych wyników i wniosków.

dr hab. n. med. Katarzyna Piata-Nazar



Dr hab. n. med. Katarzyna Piata-Nazar
specjalista chorób dzieci
alergolog, gastroenterolog dziecięcy
nr 8621891