

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska  
Zakład Geriatrii i Gerontologii, Szkoła Zdrowia Publicznego  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Warszawa 20.10.2023 r.

**Ocena**  
**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**LEK. ALEKSANDRY ROZWANDOWICZ**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ewa Sewerynek

**WPROWADZENIE**

Niedobór witaminy D jest powszechny i dotyczy nawet ok. 90% zdrowej populacji Polski, bez względu na wiek. Ze względu na niekorzystne następstwa ogólnoustrojowych niedoborów witaminy D zalecana jest suplementacja cholecalcyferolem z uwzględnieniem wieku, masy ciała, a także nasłonecznienia (pory roku). Ma ona na celu uzyskanie optymalnego zaopatrzenia organizmu w witaminę D zapewniającą nie tylko utrzymanie homeostazy wapniowo – fosforanowej, ale także jej działania plejotropowego w komórkach i tkankach nie związanych bezpośrednio z gospodarką mineralną ustroju.

Dane literaturowe wskazują, że: niedobór witaminy D jest często spotykany w autoimmunologicznej chorobie tarczycy – chorobie Hashimoto (HT), a niedobór witaminy D, wyrażony wartością 25(OH)D poniżej 20 ng/ml wydaje się być skorelowany z wyższym mianem przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie w surowicy krwi (anty-TPO) i większą objętością tarczycy. Udokumentowano także, że racjonalna suplementacja niedoborów witaminy D w tej grupie chorych optymalizuje zaopatrzenie organizmu w witaminę D (czego wykładnikiem jest stężenie 25(OH)D w przedziale 30-50 ng/ml). Zauważono także, że niejednokrotnie poprawa zaopatrzenia organizmu w wit. D u osób z HT wiąże się z redukcją przeciwciał anty-TPO.

Etiologia choroby Hashimoto, która histologicznie objawia się jako przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, pozostaje nieznana. Ostatnio publikowane dane wskazują, że najważniejszymi czynnikami patogenetycznymi w HT są zaburzenia równowagi pomiędzy odpowiedzią limfocytów Th1/Th2 wyrażające się w produkcji cytokin pro- i przeciwzapalnych. Biorąc za podstawę badania in vitro wskazujące, że witamina D przyczynia się do zmiany stanu

1

ms

immunologicznego z prozapalnego do tolerancji immunologicznej, to logiczne wydaje się, że odpowiedź immunologiczna w HT może być hamowana przez optymalizację zaopatrzenia organizmu w witaminę D; działającą jako czynnik immunosupresyjny w HT. Jednak wyniki badań u ludzi nad tym zagadnieniem są sprzeczne i wymagają dalszych opracowań przed wykorzystaniem klinicznym.

W świetle danych pochodzących z badań *in vitro*, a także badań obserwacyjnych analizujących związek pomiędzy niedoborami wit. D a HT, uważam, że podjęcie badań przez Doktorantkę nad wpływem suplementacji witaminy D na stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych jest w pełni uzasadnione.

### **CEL PRACY:**

1. Ocena zaopatrzenia w witaminę D pacjentek z rozpoznaną chorobą Hashimoto.
2. Ocena wpływu suplementacji witaminy D na jej stężenie w surowicy oraz na wybrane parametry laboratoryjne, w tym gospodarkę wapniowo-fosforanową, hormony tarczycy, a także przeciwciała przeciwciężkowce w badanej populacji.
3. Ocena wpływu suplementacji witaminy D na stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w Grupie Badanej w porównaniu do Grupy Kontrolnej.
4. Ocena korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D, a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w poszczególnych grupach oraz całej populacji badanej.

### **MATERIAŁ I METODY:**

Grupę Badaną stanowiło 51 pacjentek z rozpoznaną HT, Grupę Kontrolną 29 pacjentek z wolem guzkowym lub wolem rozlanym. W zależności od wyjściowego stężenia 25(OH)D (<20 ng/ml lub  $\geq$  20 ng/ml) pacjentki przyjmowały witaminę D przez 3 miesiące w dawce 4000 IU/d lub 6000 IU/d. W punkcie wyjściowym i po 3 miesiącach wykonano oznaczenia stężenia 25(OH)D, TSH, anty-TPO, anty-TG, PTH, parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz cytokin IL-12, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-10.

### **PODSUMOWANIE WYNIKÓW:**

1. Przeprowadzone badanie wykazało, że zarówno pacjentki z HT, jak i w Grupie Kontrolnej mają niedobory witaminy D.
2. Suplementacja witaminy D i zwiększenie stężenia 25(OH)D w surowicy po 3 miesiącach suplementacji istotnie zmniejszyło stężenie przeciwciał anty-TG u pacjentek z HT.
3. Dawka witaminy D3 pozytywnie koreluje z wyjściowym TSH u pacjentek z HT.
4. Pacjentki z HT wykazują wyższe stężenie prozapalnie działającej IL-12 w surowicy w porównaniu do Grupy Kontrolnej.
5. Dawka witaminy D3 pozytywnie koreluje z relatywną zmianą stężenia IL-12.
6. U pacjentek z HT redukcja stężenia IL-12 po 3 miesiącach suplementacji jest większa w porównaniu do Grupy Kontrolnej.

2

7. Zwiększenie stężenia INF- $\gamma$  oraz zmniejszenie IL-10 po 3 miesiącach suplementacji witaminą D3 pozostaje klinicznie niejasne i wymaga dalszych badań.

#### WNIOSKI:

1. Niedobór witaminy D występuje powszechnie, co znajduje także potwierdzenie w populacji pacjentek z HT
2. Suplementacja witaminy D poprzez wzrost stężenia tej witaminy może mieć wpływ na zmniejszenie przeciwciał przeciwtarczycowych.
3. Mimo niejednoznacznego wpływu zastosowanej terapii na profil cytokinowy wydaje się, że suplementacja witaminy D3 może, a nawet powinna być zalecana pacjentom z AZT z uwagi na potencjalnie korzystny efekt immunomodulujący, a także panujący powszechnie niedobór tej witaminy D oraz profilaktyczne działanie w wielu innych jednostkach chorobowych.

#### UWAGI OGÓLNE DOTYCZĄCE CAŁOŚCI PRACY:

Opracowanie pt. "Ocena wpływu suplementacji witaminy D3 na stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych u pacjentek z chorobą Hashimoto" ma układ typowy dla rozpraw doktorskich.

Maszynopis liczy 79 stron, opatrzony jest 9. tabelami, 50. wykresami oraz 1. ryciną. Składa się z 6. rozdziałów, po których następują wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, uzas spis tabel, wykresów i ryciny oraz zestawienie 105. pozycji piśmiennictwa. Wykaz skrótów jest umieszczony przed piśmiennictwem. Praca jest prosta i przejrzysta.

Na szczególne podkreślenie zasługuje, że jest to pierwsze, w części polskiej populacji, badanie zależności między suplementacją witaminy D u pacjentek z chorobą Hashimoto a stężeniem cytokin pro- i przeciwzapalnych.

**Wstęp** do rozprawy ma cechy wartościowej, prawidłowo skonstruowanej pracy poglądowej będącej bardzo dobrym wprowadzeniem do celu pracy oraz do zasadniczej części badawczej rozprawy. Świadczy on o dogłębnym poznaniu przez autorkę zagadnień z zakresu roli układu immunologicznego w patogenezie choroby Hashimoto a także plejotropowego działania witaminy D, a zwłaszcza jej oddziaływania na kluczowe komórki układu immunologicznego.

Przybliżenie zagadnień dotyczących wpływu niedoboru witaminy D na rozwój wielu chorób nie związanych z homeostazą wapniowo-fosforanową oraz układem kostnym (autoimmunologicznych, sercowo naczyniowych, nowotworowych i innych) wraz z krytycznym spojrzeniem na wyniki wielu metaanaliz, w których nie stwierdzono, że suplementacja osób z niskimi wartościami witaminy D zapewnia wyraźne korzyści zdrowotne wskazuje jednoznacznie na celowość badań Doktorantki.

**Cel pracy - badania** podjęty przez autorkę jest sformułowany jednoznacznie.

**Materiał i metodyka:**

Materiał i metody badania nie budzą zastrzeżeń. Są przedstawione jasno i zrozumiale, w sposób umożliwiający ponowne wykonanie badań, jeśli chciałoby się podjąć tę próbę ponownie. Niestety jednak ze względu na ograniczony zasięg terytorialny kobiet zaproszonych do badania, populacja badana nie spełnia kryterium reprezentatywności. Musi być ona zatem traktowana jako populacja kobiet w wieku powyżej 18 roku życia z w aglomeracji łódzkiej, a wniosków z badania nie można bezpiecznie uogólnić na całą populację kobiet z chorobą Hashimoto (co może sugerować tytuł pracy).

Badanie stanowiące przedmiot tej rozprawy było dobrze zaplanowane i zorganizowane, a protokół realizowano w homogennej, prawidłowo zrekrutowanej grupie, konsekwentnie i w oparciu o jasne kryteria.

Istotne ograniczenie pracy z grupy metodologicznych dotyczy tego, że badanie to dotyczyło wyłącznie kobiet (aczkolwiek stanowiło to z góry zdefiniowane i planowe założenie), zatem wyniki nie mogą być w żaden sposób uogólniane na płęć męską.

Wyniki pracy badawczej są opisane prosto i wyczerpująco. Ich prześledzenie ułatwiają załączone wykresy i zestawienia tabelowe.

**W rozdziale „Dyskusja”** autorka omawia wyniki własnych badań na tle bogato dobrze dobranego i wykorzystanego ze znawstwem piśmiennictwa. Rozdział ten świadczy o poznaniu i zrozumieniu zagadnień dotyczących następstw niedoboru witaminy D, ale i kontrowersji w odniesieniu do bezpośredniej roli jaką odgrywa stężenie witaminy D u pacjentów z HT. Omówienie krytyczne wyników swojej pracy a przede wszystkim uwzględnienie faktu, że na uzyskane wyniki mógł istotnie wpłynąć wiek badanych (kobiety młode, w wieku rozrodczym oraz starsze), a także liczebność grupy - stosunkowo niewielka oraz stosunkowo krótki czas suplementacji witaminą D wskazuje na celowość dalszego rozszerzenia badań z wykorzystaniem dobrego warsztatu badawczego. Rozważając wyniki badań uzyskane przez Doktorantkę wraz z ich odniesieniami do rezultatów opublikowanych przez innych badaczy należy podkreślić uzasadnioną ostrożność w formułowaniu wniosków, zaleceń praktycznych co do suplementacji witaminy D w HT.

**Wnioski.** Uwieńczeniem rozprawy są jasno sformułowane wnioski, a każdy z nich znajduje pełne uzasadnienie w wynikach badań i następującym po nim wywodzie. Wnioski stanowią dowód, że autorka osiągnęła postawione sobie cele badawcze.

### **Podsumowanie:**

W podsumowaniu oceny pracy lek. med. ALEKSANDRY ROZWANDOWICZ "Ocena wpływu suplementacji witaminy D3 na stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych u pacjentek z chorobą Hashimoto" stwierdzam z satysfakcją, że rozprawa stanowi autentyczny, oryginalny dorobek naukowy Doktorantki, dowodzi skrupulatności i pracowitości autorki i umiejętności planowania i realizowania przez nią badań naukowych oraz samodzielnego rozwiązywania postawionych sobie celów badawczych, krytycznej interpretacji badań na tle wykorzystanego piśmiennictwa naukowego, a także logicznego wnioskowania.

h

Amo

Jestem przekonana, że rozprawa lek. med. ALEKSANDRY ROZWANDOWICZ "Ocena wpływu suplementacji witaminy D3 na stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych u pacjentek z chorobą Hashimoto" spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam zatem Senatowi Uniwersytetu Medycznego w ŁODZI wniosek o dopuszczenie lek. med. ALEKSANDRY ROZWANDOWICZ do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska

