

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

Warszawa 05.11.2023 r.

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
LEK. KAROLA CIEŚLAKA
„OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA WITAMINĘ D W GRUPIE KOBIEŃ BUDUJĄCYCH
SZCZYTOWĄ MASĘ KOSTNĄ”
Promotor: prof. dr hab. n. med. Ewa Sewerynek

WPROWADZENIE:

Witamina D (wit. D) i wapń (Ca) są niezbędne do rozwoju i prawidłowego funkcjonowania szkieletu. Dostateczną podaż wit. D i Ca u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych (do 30 rż.) wymienia się jako najważniejszy czynnik żywieniowy spośród licznych wpływających na szczytową masę kostną (PBM), natomiast w okresie starzenia się organizmu za czynniki zmniejszające utratę masy kostnej (BMD) i ryzyko wystąpienia złamań. Dane literaturowe wskazują na niedostateczną codzienną podaż wit. D i Ca w wielu populacjach, różnych rejonach świata zalecając suplementację zarówno witaminy D, jak i wapnia.

W Polsce niedobór witaminy D jest powszechny i dotyczy nawet ok. 90% zdrowej populacji Polski bez względu na wiek, a spożycie dzienne wapnia – także znacznie poniżej zalecanego (średnio w populacji około 600 mg/d). Ze względu na niekorzystne następstwa ogólnoustrojowych niedoborów witaminy D (kostne i pozakostne) zalecana jest suplementacja cholekalcyferolem z uwzględnieniem wieku, masy ciała, a także pory roku. Zalecenia są aktualizowane i publikowane w miarę postępu wiedzy; ostatnie zalecenia dla polskiej populacji opublikowano w 2023 r. Zalecenia dotyczące dobowej podaży Ca opierać należy na wytycznych Instytutu Żywności i Żywienia uwzględniających wiek oraz rodzaj diety.

W świetle danych pochodzących z badań populacyjnych wskazujących na powszechne niedobory witaminy D oraz danych obserwacyjnych analizujących związek pomiędzy niedoborami wit. D i niedostateczną podażą Ca a masą kostną uważam, że podjęcie badań przez Doktoranta oceniające zaopatrzenie w witaminę D w grupie kobiet budujących szczytową masę kostną za uzasadnione.

CEL PRACY:

1. Ocena stężenia witaminy D w surowicy zdrowych kobiet w wieku 20–30 lat oraz ocena częstości występowania deficytu i niedoboru witaminy D.
2. Ocena zmian stężeń 25(OH)D w obserwacji 3-miesięcznej w trakcie suplementacji witaminy D (800 IU lub 1500 IU) podawanej razem z 500 mg wapnia elementarnego.
3. Ocena zmian parametrów antropometrycznych i składu ciała w trakcie randomizacji i po 3 miesiącach suplementacji wapnia i witaminy D3.

MATERIAŁ I METODY:

Grupę Badaną stanowiło 106 zdrowych kobiet w wieku 20–30 lat. Uczestniczki badania z początkowym stężeniem witaminy D < 20 ng/ml (Grupa 1) otrzymywały 500 mg wapnia elementarnego oraz 1500 j.m. witaminy D na dobę, a kobiety z wyjściowym stężeniem witaminy D \geq 20 ng/ml (Grupa 2) 500 mg wapnia elementarnego oraz 800 j.m. witaminy D dziennie. Porównano również zmiany stężenia witaminy D w odniesieniu do skategoryzowanych grup, zgodnie z ich wyjściowymi stężeniami (0-10 ng/ml; >10–20 ng/ml; \geq 20 ng/ml) i ich zmiany w czasie suplementacji. Stężenie witaminy D badano co miesiąc przez 3 m-ce. Ponadto, u wszystkich pacjentek na początku badania i po 3 miesiącach suplementacji oceniano stężenia wapnia, fosfatazy zasadowej, fosforanów i PTH w surowicy, dokonano oceny parametrów antropometrycznych i składu ciała. Tylko 67 kobiet przyjmowało preparaty zgodnie z zaleceniami i zostało poddanych analizie.

WYNIKI:

Średnie stężenie witaminy D w całej populacji wyniosło 16,56 ng/ml oraz odpowiednio 12,6 ng/ml w Grupie 1 (< 20 ng/ml) i 25,22 ng/ml w Grupie 2 (\geq 20 ng/ml). W wyniku zastosowanych dawek witaminy D odnotowano istotny statystycznie wzrost jej stężenia w całej populacji oraz w obu grupach, we wszystkich badanych punktach czasowych względem stężenia podstawowego. Ponadto, stężenie witaminy D w całej populacji oraz w Grupie 1 było znacznie wyższe w każdym z badanych punktów czasowych nie tylko względem stężenia początkowego, ale również w stosunku do wyników poprzednich pomiarów (po 1 i 2 miesiącach). W Grupie 2 stężenie witaminy D również wzrastało systematycznie w trakcie całego okresu obserwacji i po 3 miesiącach było istotnie wyższe w porównaniu z wartościami po 1 i 2 miesiącach. Wzrost stężenia witaminy D w trakcie suplementacji w grupie 0–10 ng/ml był największy w porównaniu do pozostałych dwóch grup (>10–20 i \geq 20 ng/ml) we wszystkich badanych przedziałach czasowych. Mimo, że nie było istotnych statystycznie różnic w stężeniu wapnia po 3 miesiącach, stwierdzono znamienne spadki PTH ($p < 0,05$) w całej populacji oraz w Grupie 1. Ponadto wykazano, iż 3-miesięczna suplementacja witaminy D zwiększyła zawartość beztłuszczowej masy ciała (Lean) i wody (Water litr). Występowały istotne różnice w wartościach podstawowej przemiany materii/zawartość wody (BMR/BW) w analizowanych momentach ($p < 0,05$). Dla zmiennych BMR/BW wyższe wartości odnotowywano w momencie randomizacji, podczas gdy dla pozostałych tj. Lean oraz Water litr po 3 miesiącach badania. Nie wykazano korelacji pomiędzy zmianami witaminy D, a zmianami pozostałych badanych parametrów.

WNIOSKI:

1. W badanej populacji młodych kobiet stwierdzono niedobór witaminy D.
2. Suplementacja wapnia i witaminy D spowodowała znaczący wzrost stężenia witaminy D w surowicy już po pierwszym miesiącu leczenia; tym wyższy im niższe było stężenie wyjściowe witaminy D.
3. W przypadku niedoboru lub deficytu witaminy D po 3. miesiącach podaży 1500 j.m. na dobę uzyskano dolną wartość przedziału optymalnego stężenia tej witaminy w surowicy.
4. Nie wykazano korelacji pomiędzy przyrostem witaminy D a PTH i innymi badanymi parametrami.

Wniosek końcowy

W populacji młodych kobiet, budujących szczytową masę kostną występuje niedobór witaminy D, który może wpływać zarówno na kształtowanie układu kostno-mięśniowego, jak i

prewencję chorób. Suplementacja witaminy D już w dawkach 800-1500 IU wyrównuje jej niedobór i powinna być prowadzona w okresie od października do kwietnia w populacji, która poddawana jest ekspozycji na światło w okresie lata zgodnie z obecnymi zaleceniami. W przypadku osób młodych nie korzystających z produkcji skórnej suplementacja powinna być prowadzona cały rok.

UWAGI OGÓLNE DOTYCZĄCE CAŁOŚCI PRACY:

Opracowanie pt. "Ocena zapotrzebowania na witaminę D w grupie kobiet budujących szczytową masę kostną" ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Maszynopis liczy 93 strony, opatrzony jest 14 tabelami oraz 17 rycinami. Składa się z 7 rozdziałów, po których następuje spis tabel i rycin, spis skrótów oraz zestawienie piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim,

Wstęp do rozprawy ma cechy pracy poglądowej i jest dobrym wprowadzeniem do celu pracy oraz do zasadniczej części badawczej rozprawy.

Należy jednak zaznaczyć, że:

1. obecnie zalecany jest podział niedoborów witaminy D na lekki, średni i ciężki a nie na niedobory oraz deficyt witaminy D. Warto to zaznaczyć i poprawić przed wykorzystaniem tej części jako materiału dydaktycznego a także uwzględnić przy przygotowaniu publikacji prezentującej wyniki badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.
2. ryc. 3 (str. 23), którą przygotowano w oparciu o zalecenia z 2022 r. (Płudowski i wsp.) wymaga uzupełnienia w zakresie zróżnicowania czasu monitorowania skuteczności terapii z wykorzystaniem wit. D i kalcidiolu (są różne, czego nie uwzględniono).

Cel pracy - badania podjęty przez autora jest sformułowany jednoznacznie, ale z użyciem starego podziału niedoborów, co warto poprawić.

Materiał i metodyka:

Materiał i metody badania nie budzą zastrzeżeń, a protokół był realizowany w homogennej grupie. Zaznaczyć jednak należy, że:

1. ze względu na ograniczony zasięg terytorialny kobiet zaproszonych do badania, populacja badana nie spełnia kryterium reprezentatywności. Musi być ona zatem traktowana jako grupa kobiet w wieku 20-30 roku życia z aglomeracji łódzkiej, a wniosków z badania nie można bezpiecznie uogólnić na całą populację kobiet budujących szczytową masę kostną (co zawarto w wniosku nr.1 i wniosku końcowym, str.2 opinii)),
2. 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.
3. protokół badania realizowano w homogennej, prawidłowo zrekrutowanej grupie, konsekwentnie i w oparciu o jasne kryteria niedoboru witaminy D, ale wg „starego” podziału niedoborów witaminy D,
4. opisując suplementację wapnia (węglan wapnia w dawce 1250 mg) i wit. D 1500 IU/d lub 800 IU/d nie podano, czy pacjentki miały określone dzienne spożycie tych elementów w diecie (w oparciu o wywiady żywieniowe), co ma znaczenie w ustalaniu dawki suplementacyjnej zwłaszcza wapnia.

Niezależnie od uwag z zakresu nazewnictwa i podziału niedoborów witaminy, opracowanie wyników i dyskusja są przeprowadzone wg tych samych kryteriów, jakie przyjęto w gromadzeniu i podziale materiału klinicznego, a zatem spełniają kryterium homogenności.

Wyniki pracy badawczej są opisane prosto, ale nie zawsze poprawnie edytorsko (co odczytuję jako pośpiech w opracowaniu). Ich prześledzenie ułatwiają załączone ryciny i zestawienia tabelowe, ale niektóre z nich (np. tabl. 1, ryc. 5) wymagają zmiany tytułu „Stężenie witaminy D w całej populacji...”, ponieważ dotyczą nie całej populacji, ale grupy kobiet badanych.

Uwagi dotyczące formy prezentacji wyników omówiłam bezpośrednio z doktorantem celem naniesienia poprawek przed publikacją uzyskanych danych.

W rozdziale „Dyskusja” autor omawia wyniki własnych badań na tle piśmiennictwa. Rozdział ten świadczy o poznaniu i zrozumieniu zagadnień dotyczących następstw niedoboru witaminy D i wapnia w budowaniu szczytowej masy kostnej, a także działania plejotropowego witaminy D. Krytyczne omówienie wyników swojej pracy, a przede wszystkim uwzględnienie faktu, że na uzyskane wyniki mógł istotnie wpłynąć stosunkowo krótki czas suplementacji witaminą D, wskazuje na celowość dalszego prowadzenia badań nie tylko nad skutecznością witaminy D w uzupełnianiu niedoborów u młodych kobiet, ale i na gęstość mineralną kostnego (najwcześniej po roku suplementacji).

Wnioski. Uwieńczeniem rozprawy są 4 wnioski, stanowiące odzwierciedlenie wyników badań i wskazujące, że Autor osiągnął postawione sobie cele.

Trzy wnioski z pracy są jasno sformułowane, natomiast czwarty wniosek „Nie wykazano korelacji pomiędzy przyrostem witaminy D a PTH i innymi badanymi parametrami” wymaga uzupełnienia. Jakimi parametrami? laboratoryjnymi, antropometrycznymi? Ponadto umieszczenie bezpośrednio po wnioskach swojej pracy badawczej tekstu **Wniosek Końcowy** sugeruje, że dotyczy on wyników pracy Doktoranta. Jest on jednak połączeniem wyników badań Autora z zaleceniami dla populacji opracowanymi przez Ekspertów (co nie było przedmiotem badań Doktoranta). Dlatego wniosek końcowy należy przeredagować, ograniczając się do krótkiego wniosku końcowego z swojej pracy, np.: U młodych kobiet budujących szczytową masę kostną występuje niedobór witaminy D a suplementacja w dawkach 800-1500 IU/d przez 3 miesiące wyrównuje jej niedobór (pełen tekst wniosku końcowego - doktoranta jest na str. 2/3 opinii).

Podsumowanie:

W podsumowaniu oceny pracy lek. med. KAROLA CIEŚLAKA „Ocena zapotrzebowania na witaminę D w grupie kobiet budujących szczytową masę kostną” stwierdzam, że rozprawa stanowi oryginalny dorobek naukowy Doktoranta i spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam zatem Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Karola Cieślaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Sūchowierska

05.11.2023