

Poznań, 29.10.2024 r.

Prof. dr hab. med. Marek Józwiak
Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 135/147
61-544 Poznań

RECENZJA

pracy doktorskiej lek. Michała Porczyńskiego pt.: „Ocena wpływu witaminy K2 na gospodarkę wapniowo-fosforanową i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości”

Problem profilaktyki pierwotnej i wtórnej osteoporozy oraz złamań u dzieci jest zagadnieniem niezwykle ważnym i trudnym, szczególnie wobec faktu oczekiwań poprawy jakości życia tych chorych. Niebagatelnym staje się wobec tego zagadnienie suplementacji witaminowej tego procesu. Wprowadzenie kompleksu witamin K, wraz z witaminą D do tego programu u dorosłych wskazuje na konieczność przeprowadzenia badań mających na celu określenie roli witaminy K u dzieci. Najistotniejszym jest jej zastosowanie w profilaktyce choroby krwotocznej u noworodków poprzez jej udział w procesach krzepnięcia krwi. Jednak rola witaminy K w procesie aktywacji osteokalcyny oraz w zmniejszeniu liczby osteoklastów skłania do pogłębiania badań nad jej rolą w populacji dziecięcej. Tym zagadnieniom starał się sprostać w swojej rozprawie doktorskiej lek. Michał Porczyński. W odróżnieniu od większości współcześnie przygotowywanych rozpraw doktorskich, przedstawiona do recenzji praca ma charakter monografii, nie zaś cyklu publikacji.

Tytuł rozprawy pozwala sądzić o traktacie na temat naturalnej roli witaminy K u dzieci ze złamaniami kości długich w okresie wzrostu. Treść pracy traktuje jednak nie tylko o aspektach klinicznych, lecz również o poziomach zawartości witaminy K w populacji dziecięcej dwóch grup: ze złamaniami oraz zdrowej. To rozminięcie się tytułu z treścią pracy wskazuje na konieczność zaznaczenia w przedstawianej recenzji.

Praca liczy 112 strony tekstu zawierającego tabele, ryciny. Tabele zostały umieszczone w tekście. Streszczenia w języku polskim i angielskim, stanowi uzupełnienie tekstu pracy. Liczne umieszczenie w tekście rozdziałów tabel i rycin równocześnie będących wzajemnym powtórzeniem, szczególnie w części poświęconej wynikom, tylko pozornie ułatwia rozumienie pracy i sprawia wrażenie oddania czytelnikowi wszystkich uzyskanych podczas



opracowywania zagadnienia wyników. Niepotrzebne wydaje się być przedstawianie danych, które nie uzyskały potwierdzenia istotności statystycznej – wystarczyłoby je wymienić. Jest to niewątpliwie przyczyną rozbudowania objętości pracy.

Piśmiennictwo zostało zebrane na 19 stronach i liczy 235 pozycji.

Praca została podzielona na 19 rozdziałów.

Spis zastosowanych skrótów znacznie ułatwia czytanie pracy.

We wstępie oraz pierwszych ośmiu rozdziałach autor omawia podstawy właściwości chemicznych witaminy K, dane historyczne dotyczące jej odkrycia, biologię oraz wpływ witaminy K na organizm. Ponadto omawia aspekty kliniczne i dane epidemiologiczne złamań u dzieci oraz jako narastającego problemu społecznego. Zwraca uwagę na zagadnienia osteoporozy oraz omawia metody jej leczenia. Treść tych rozdziałów cechuje się dużym stopniem ogólności na poziomie popularnonaukowym. Z drugiej strony nie można odmówić Autorowi umiejętności kompleksowego przedstawienia powyższych danych, co recenzentowi – ortopedzie dziecięcemu, niebędącemu ekspertem w zagadnieniach metabolizmu kostnego, znacznie ułatwiło dalsze rozumienie pracy. Lawirując w opisach wiedzy powszechnie uznanej jako encyklopedyczna, lek. Maciej Porczyński nie znalazł miejsca dla opisu innych niż witamina K czynników będących katalizatorami procesu przebudowy kostnej. Dowodem popularnonaukowego podejścia do prezentacji danych jest rycina nr 6 z której można się dowiedzieć, iż witamina K₂ ma wpływ m.in. na: „zdrowe stawy” i „mocne kości”. Przy okazji brak podania źródła tego pouczającego obrazka, co wskazuje, że możemy mieć do czynienia z dziełem autorskim lek. Macieja Porczyńskiego – acz, nie podejrzewam.

Nieco dokładniej przedstawione zostały zagadnienia wpływu witaminy K na funkcjonowanie innych narządów i układów oraz czynników regulujących stężenie witaminy K.

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

Aby zrealizować założony cel Autor utworzył cele szczegółowe, odpowiadające na 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?

Przedstawione cele odpowiadają dalszej treści pracy i pośrednio korelują z tytułem rozprawy, o czym pisałem już wcześniej.

Brak jest przedstawienia jednoznacznej hipotezy badawcza, traktująca o zmianach poziomu witaminy K zależnych od stanu klinicznego badanych dzieci w zakresie obecności osteoporozy i towarzyszących jej złamań. Należy przypuszczać, iż stwierdzony brak powyższej zależności powstrzymał autora przed przedstawieniem hipotezy, której później uzyskane wyniki nie pozwoliły udowodnić.

W rozdziale 10. autor przedstawia materiał będący podstawą prowadzonych badań. Badania przeprowadził na dużej grupie 145 chorych ze złamaniami w przebiegu Osteogenesis Imperfecta (grupa I.); złamaniami urazowymi (grupa II.) i bez złamań (grupa III.). Brak jest określenia metody doboru materiału. Podobnie mało miejsca poświęcono charakterystyce grupy II. – czy były to złamania niskoenergetyczne, w przebiegu innych chorób nie-metabolicznych, lub wtórnych leczeniu? Miejsce hospitalizacji tych chorych – oddział pediatryczny, a nie ortopedyczny, wskazuje na jakąś odmienność przebiegu tych złamań od klasycznych.

Następnie Autor podaje opis metodyki badań obejmujący pomiary antropometryczne, badania instrumentalne – densytometrię oraz badania biochemiczne obejmujące określenie stężenia witaminy K oraz wybranych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w surowicy, takich jak:

- Wapnia, fosforu, magnezu, kreatyniny, PTH oraz fosfatazy zasadowej (FZ)
- Stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D 25OHD,
- Stężenie osteokalcyny,
- Stężenie osteoprotegeryny,

oraz w moczu:

- Wydalanie wapnia, fosforu, magnezu i kreatyniny,
- Wydalanie markera absorpcji kości - PyrylinksD.

Dobór parametrów jest w pełni uzasadniony przyjętymi celami pracy naukowej.

Analiza statystyczna uzupełnia opis zastosowanej metodyki badań.

Na końcu rozdziału znajduje się informacja o zgodzie Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań. Ich retrospektywny charakter pozwala na wykorzystanie naukowe wyników rutynowo uzyskiwanych danych klinicznych.



W kolejnym rozdziale Autor podaje wyniki badań i ich analizę statystyczną. Uniknął jednoczesnego przedstawiania wyników opisowego i tabelarycznego bądź graficznego, jednak nadmiar danych tabelarycznych nie ułatwia rozumienia wyników. Domyślam się, że Doktorant przedstawił wszystkie uzyskane wyniki, co poszerzyło znacznie objętość pracy. Mógł tego uniknąć przesuwając część z nich do aneksu lub wykluczyć je z przedstawienia. Cennym aspektem były uzyskany brak różnic między grupami klinicznymi w zakresie parametrów wiekowych, BMI, Z-score BMI, masy ciała. Zastanawia to w odniesieniu do dzieci z OI gdyż ich wzrost jest z reguły mniejszy od rówieśników, co generuje różnice innych parametrów – chyba, że do obliczania BMI wzięto odległość międzypalcową rąk a nie wzrost dziecka.

Ciekawymi są dalsze obserwacje dotyczące stężeń witaminy K w grupach badanych, a szczególnie w grupie zdrowych dzieci (kontrolnej). Tutaj jednak Autor pomylił się w dokumentacji – odwołania do ryciny nr 9 powinny dotyczyć ryciny nr 8. Podobnie numeracja pozostałych rycin jest przesunięta, co utrudnia interpretację tekstu i stanowi dość istotną wadę edytorską. Wracając do ryciny nr 8 (numeracja zgodna z tekstem) – oś rzędnych przedstawiająca wartości procentowe ujmuje je w wartościach setnych. Nie potrafię zrozumieć czy Autor przedstawił grupy pacjentów obejmujące od 0,00 do 0,20 setnych procenta, czy jest to Jego kolejne niedopatrzenie. Pomijając istotne niedociągnięcia prezentacyjne część ta wydaje mi się bardzo istotna, gdyż dąży do określenia wartości normatywnych poziomu witaminy K2 w badanej grupie dzieci zdrowych.

Badania nie wykazały związku między poziomem witaminy K2 a występowaniem złamań u dzieci. Podobne spostrzeżenia dotyczyły związku poziomu witaminy K2 a poziomem gęstości mineralnej kości ocenianej globalnie w całym szkielecie i szczegółowo w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, co opisano w dalszych częściach wyników.

Podobnie Autor nie zaobserwował istotnych związków między stężeniem witaminy K2 a stopniem dojrzałości płciowej wyrażonej skalą Tannera oraz parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej poza słabą ujemną korelacją z poziomem stężenia wapnia w grupie kontrolnej. Potwierdził zależność poziomu witaminy K2 a poziomem osteoprotegeryny w surowicy, obserwowaną we wszystkich badanych grupach.

Bardzo czytelny jest rozdział 11.4, w którym Autor podsumowuje uzyskane wyniki i określa brak istnienia związku między poziomem witaminy K2 a występowaniem złamań u dzieci.

Kolejny rozdział 12. to Omówienie wyników. Doktorant przedstawia w nim przyczyny podjęcia się analizy wybranego zagadnienia. Określa źródła wskazujące na domniemane powiązania poziomu witaminy K2 ze złamaniami. W swojej pracy nie potwierdził ich istnienia.



4

Jest to istotne osiągnięcie wykonanej pracy badawczej. Przeprowadzenie dowodów doprowadziło lek Macieja Porczyńskiego do dokładnego poznania fizjologicznej natury witaminy K2 w organizmie dziecka. Stwierdził zależność jej poziomu od wieku dziecka. Nie potwierdził związku jej stężenia ze złamaniami co zapewne było Jego wyjściowym założeniem. Podstawą powyższego były obserwacje dokonane na populacji dorosłych. W tym zakresie Autor przeprowadził bardzo ciekawą dyskusję z pracami J. Popko, które są wyznacznikiem wiedzy na powyższy temat w populacji dorosłych, a szczególnie u kobiet z osteoporozą. Wynikiem przeprowadzonej dyskusji jest bardzo słuszne spostrzeżenie dotyczące braku dowodów naukowych na profilaktyczne stosowanie witaminy K w zapobieganiu złamań w populacji dziecięcej. Badania wykazały jednak, że witamina K2 bierze aktywny udział w procesie przebudowy kości. Wykonana praca jest kolejną próbą określenia znaczenia witaminy K w zapobieganiu objawom zaburzeń mineralizacji szkieletu w populacji wieku rozwojowego.

Dalszy komentarz merytoryczny recenzenta ograniczę jedynie do braku w Dyskusji dwóch oczekiwanych we współczesnej literaturze naukowej komentarzy:

1. Jakie ograniczenia napotkał Autor podczas realizacji podjętego zadania badawczego?
2. Co nowego wnosi przedstawiona do recenzji praca? Jakie wiadomości należy z tej pracy zapamiętać aby były przydatne w codziennej praktyce klinicznej?

Kwestie te są niezwykle istotne dla czytelnika, który nie jest ekspertem w dziedzinie omawianej w pracy.

W rozdziale 13. Doktorant przedstawia wnioski. Wniosek pierwszy wynika z przeprowadzonych badań lecz jest wynikiem, a nie wnioskiem. Wnioski: drugi, trzeci i czwarty wynikają z pracy i są jej podsumowaniem.

Rozdziały 14. i 15. to streszczenia w języku polskim i angielskim. Nie zanadto rozumiem dodatkowego umieszczenia, w wersji wydrukowanej doktoratu, fragmentu streszczenia po angielsku, w dodatku różniącego się nieco od wersji wcześniejszej. Jest to kolejny brak właściwego nadzoru edycyjnego nad dziełem. Warto aby Doktorant uniknął tego typu błędów w planowanych publikacjach, opartych na zebranych i opracowanym materiale. Z całą pewnością warty on jest publikacji.

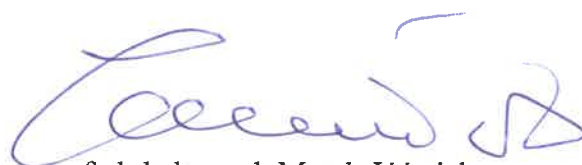
Piśmiennictwo zostało dobrane dokładnie i w całości wykorzystane w pracy. Obejmuje ono 235 pozycji naukowych opublikowanych w ostatnich 20 latach w piśmiennictwie anglojęzycznym i polskim. Cytowane pozycje obejmują prace badawcze, dobrane celowo, w sposób uzasadniony, prawidłowo cytowane.

 5

Wnioski końcowe. Zgłoszone powyżej uwagi krytyczne nie wpływają na ogólną ocenę pracy lek. Macieja Porczyńskiego, którą oceniam pozytywnie. W ocenie tej biorę pod uwagę zaangażowanie Autora w proces rozwiązania szczegółowego, problemu klinicznego. Podkreślenia wymaga jednak fakt opanowania podstawowych zasad warsztatu pracy naukowej. Mam nadzieję, że wniesione uwagi i komentarze będą potraktowane jako wskazówki do planowanej dyskusji podczas publicznej obrony doktoratu. Należy podkreślić, że zgodnie z moim przekonaniem wyniki pracy pozwolą przedsięwziąć omawiany problem, mający istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Staną się też podstawą przygotowania publikacji naukowych a nie tylko przedstawionej do oceny monografii.

Przedstawiona do oceny dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i spełnia w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r. poz.1789 ze zm.) w związku z art.179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.).

W związku z powyższym proszę Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Macieja Porczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. med. Marek Józwiak

Adres recenzenta:
Prof. dr hab. med. Marek Józwiak
Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu.
ul. 28 Czerwca 1956r. nr 135/147
61-545 Poznań.
jozwiakmp@gmail.com