

## **Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny Małgorzaty Frach**

*„Znaczenie prognostyczne stężenia witaminy D w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej”*

Promotor pracy: prof. dr hab. n med. Jarosław Drożdż

Niewydolność serca (HF) jest obecnie poważnym problemem współczesnej medycyny ze względu na wzrost częstości występowania, wysokie koszty leczenia oraz niekorzystne rokowanie. Postęp w leczeniu farmakologicznym oraz rozwój przezskórnych metod zabiegowych poprawił rokowanie chorych z HF jednak nadal schorzenie to jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w społeczeństwach rozwiniętych. Hospitalizacje z powodu HF są głównym czynnikiem wpływającym na wysokie koszty leczenia HF i w istotny sposób obciążają systemy opieki zdrowotnej. Co więcej, liczba hospitalizacji spowodowanych HF nadal rośnie. Leczenie HF ma przede wszystkim na celu redukcję śmiertelności i liczby hospitalizacji oraz poprawę jakości życia pacjentów. Z uwagi na zróżnicowany przebieg kliniczny nadal poszukuje się nowych czynników prognostycznych do bardziej precyzyjnego przewidywania postępu choroby, dzięki czemu możliwe będzie wyodrębnienie grupy pacjentów wymagających większej uwagi i bardziej intensywnego leczenia. W kręgu zainteresowań badaczy pozostaje nadal wiele starych i nowych markerów. Jednym z nich jest m.in. witamina D, której niedobór wiąże się nie tylko z zaburzeniami w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej i budowy kośćca, ale również wpływa na rozwój, bądź modyfikuje przebieg różnych innych schorzeń. Intensywnie badany jest wpływ witaminy D i jej niedoboru na choroby układu krążenia takie jak nadciśnienie tętnicze, zespoły wieńcowe, niewydolność serca czy powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Doktorantka podjęła się oceny znaczenia prognostycznego stężenia witaminy D w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca w podziale na etiologię niedokrwienną i nie-niedokrwienną. Celami szczegółowymi była ocena występowania różnicy w stężeniu witaminy D u pacjentów z HF o etiologii niedokrwiiennej i nie-niedokrwiiennej, ocena wpływu stężenia witaminy D na przebieg kliniczny u pacjentów z HF w zależności od etiologii oraz analiza wpływu stężenia witaminy D na rokowanie u pacjentów z HF o etiologii niedokrwiiennej i nie-niedokrwiiennej. Tematyka ta wpisuje się w aktualnie prowadzone badania nad niewydolnością serca, a wybór tematyki pracy i określenie jej celów są trafne i aktualne z uwagi na rosnącą liczbę chorych z HF.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 109 stron w tym 26 tabel, 20 rycin i 97 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich.

W rozdziale Wstęp Doktorantka omawia aspekty kliniczne związane z niewydolnością serca, a także bardzo obszernie przedstawia zagadnienia związane z mechanizmem działania i rolą witaminy D w organizmie, skutkami jej nadmiaru i niedoboru oraz czynników wpływających na występowanie zaburzeń poziomu witaminy D. Autorka omawia tu również, co zasadne, wpływ witaminy D na układ sercowo-naczyniowy.

Postawione cele realizowano na podstawie prospektywnego badania, które objęło kolejnych 87 pacjentów płci męskiej w wieku > 18 roku życia, z przewlekłą niewydolnością serca, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2011-2013. W zależności od etiologii niewydolności serca pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa I chorzy z HF o etiologii niedokrwiiennej, grupa II – pacjenci z HF o etiologii nie-niedokrwiiennej. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania Doktorantka opisała szczegółowo w osobnych rozdziałach. Do badania włączano chorych z LVEF ≤ 50%, a jednym z kryteriów wyłączenia była suplementacja witaminy D w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Określone zostały również precyzyjne kryteria

podziału na dwie grupy badane. Cennym uzupełnieniem byłaby tutaj informacja czy włączani chorzy byli pacjentami z HF *de novo*? W jakim celu byli hospitalizowani z powodu HF, np. celem pogłębienia diagnostyki, z powodu dekompensacji HF, a może do konkretnych procedur inwazyjnych lub w ramach badań kontrolnych z ustalonym już rozpoznaniem? Czy wcześniej mieli już wdrożone optymalne leczenie farmakologiczne? Sprecyzowanie tych aspektów wydaje się ważne w kontekście otrzymanych i analizowanych wyników.

Chorych oceniano w obserwacji odległej rocznej i 10-letniej. W obserwacji rocznej oceniano parametry echokardiograficzne, klasę czynnościową NYHA, EKG, a także niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu, ponowną hospitalizację z przyczyn kardiologicznych oraz zgon), natomiast w obserwacji 10-letniej oceniano śmiertelność całkowitą. Zaletą pracy jest mnogość i wieloaspektowość ocenianych parametrów w obserwacji rocznej, a także twarde punkty końcowe oceniane w bardzo długim, bo 10-letnim okresie obserwacji. Nieczęsto spotyka się tak długie obserwacje i każdorazowo są to cenne dane. W metodyce badań statystycznych Autorka dokładnie opisuje stosowane testy statystyczne, a analiza statystyczna jest wielokierunkowa.

Wyniki Doktorantka przedstawiła skrupulatnie posiłkując się licznymi tabelami i rycinami. Do badania włączono 87 pacjentów w średnim wieku 61 lat, 48 chorych w Grupie I (etiologia niedokrwienna) oraz 39 pacjentów z grupie II (etiologia nie-niedokrwienna). Charakterystykę podstawową grup badanych Autorka przedstawia szczegółowo w postaci tabel i rycin. W zakresie przedstawionych tu danych istotne byłyby bardziej szczegółowe informacje dotyczące przede wszystkim rodzaju arytmii nadkomorowej, głównie migotania przedsionków, ponieważ ono w istotny sposób koreluje z HF i pogarsza rokowanie pacjentów. Cennym uzupełnieniem informacji o grupach badanych byłyby również dodatkowe dane dotyczące wyników wyjściowego badania echokardiograficznego np. wymiary lewej komory, lewego

przedsionka, czy istotnych wad zastawkowych. Jaki odsetek pacjentów stanowili chorzy z HFrEF, a jaki z HFmrEF? Jakie wady były w grupie chorych zoperowanych i niezoperowanych? Wskazane byłoby również podanie jakimi lekami, tj. z jakich grup byli leczeni wyjściowo pacjenci i jakie leki mieli włączane.

W zakresie kolejno analizowanych danych Autorka podjęła się analizy stężenia witaminy D w zależności od etiologii HF. Nie wykazano w niej różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka chorych, u których stwierdzono stężenie witaminy D w normie, a także stężenie niewystarczające oraz niedobór. Największą podgrupę stanowili pacjenci, u których rozpoznano niedobór witaminy D (54% chorych w grupie I oraz 59% w grupie II), a najmniejszą chorzy z prawidłowym stężeniem witaminy D w I dobie hospitalizacji. W kolejnych podrozdziałach Autorka przedstawia bardzo dokładne analizy regresji i wpływu stężenia witaminy D na długość hospitalizacji, klasę czynnościową NYHA, obraz elektrokardiograficzny, echokardiograficzny, a także wyniki badań laboratoryjnych. Doktorantka podaje te korelacje, jednakże w zakresie charakterystyki wyjściowej brakuje wyników samych badań laboratoryjnych, danych dotyczących wyników echokardiografii, takich jak wymiary lewej komory, czy też długość hospitalizacji w całej populacji i grupach badanych.

Kolejne przeprowadzone przez Autorkę analizy dotyczą rokowania odległego. W ciągu 12-miesięcznej obserwacji śmiertelność była niska: w grupie I przeżyło 44 (92%) pacjentów, a w grupie II – 34 (87%) chorych. Analiza MACE wykazała jednak, że w rocznej obserwacji występowały one często: u blisko połowy chorych (48%) w grupie I oraz u 51% w grupie II i składały się na nie głównie ponowne hospitalizacje z przyczyn kardiologicznych. W obserwacji rocznej nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy stężeniem witaminy D, a zmianą parametrów echokardiograficznych. Autorka podaje wartość zmiany parametrów echokardiograficznych, jednakże dla lepszego zobrazowania zmian w zakresie frakcji

wyrzutowej czy wymiarów lewej komory cenne byłoby podanie wartości bezwzględnych w obserwacji rocznej. W obserwacji 12-miesięcznej nie osiągnięto również istotności statystycznej dla wykazania różnic w stężeniu witaminy D pomiędzy podgrupami chorych, którzy zmarli w ciągu roku ( $p=0,19$ ). W zakresie podawanych przez Doktorantkę danych warto byłoby dodać informację czy w okresie obserwacji pacjentom z stwierdzonym podczas pierwszej hospitalizacji niedoborem witaminy D zalecano jej suplementację?

W trakcie 10-letniej obserwacji zmarło 27 (56%) pacjentów w grupie o etiologii niedokrwiennej oraz 19 (50%) pacjentów w grupie o etiologii nie-niedokrwiennej. Nie wykazano różnic w wyjściowym stężeniu witaminy D pomiędzy podgrupami chorych, którzy zmarli ( $p=0,518$ ). Zastosowane do analizy ryzyka zgonu modele regresji logistycznej wykazały, że w grupie II o etiologii nie-niedokrwiennej każdy kolejny ng/ml witaminy D obniża szanse wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat o 10,2%. Stwierdzenie to, jednakże wymaga uzasadnienia, dlaczego wykonano taką analizę, jeśli nie było różnic w wyjściowym stężeniu witaminy D pomiędzy podgrupami chorych, którzy zmarli?

Wykonano również analizę wieloczynnikową w celu określenia czy stężenie witaminy D jest niezależnym od czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wybranych parametrów laboratoryjnych predyktorem wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat. Uzyskano wyniki nieistotne statystycznie w grupie I i II (odpowiednio  $p=0,06$  i  $p=0,068$ ), w związku z czym dalsze wnioskowanie o ile każdy kolejny ng/ml witaminy D zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat nie wydaje się zasadne.

Przedstawione regresje i korelacje są cenne, ale w głównej mierze jednoczynnikowe, a dla prawdziwego zobrazowania rzeczywistych zależności i tego czy poziom witaminy D jest niezależnym czynnikiem wpływającym na badane przez Doktorantkę parametry wskazane byłoby przeprowadzenie regresji i korelacji wieloczynnikowych.

Badanie ma kilka ograniczeń, które Doktorantka słusznie zauważa i opisuje w osobnym rozdziale. Głównym ograniczeniem wpływającym na otrzymane wyniki i brak istotności statystycznej była niewątpliwie mała liczebność grupy badanej i brak grupy kontrolnej, a także brak oznaczeń poziomu witaminy D w okresie obserwacji. Konieczne są niewątpliwie kolejne badania poświęcone temu zagadnieniu na dużych grupach badanych.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka wysnuła wnioski: 1) Niedobór witaminy D jest powszechnym problemem w populacji chorych z niewydolnością serca, niezależnie od jej etiologii; 2) Prawdopodobnie stopień niedoboru witaminy D ma podobny rozkład w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca i nie zależy od jej etiologii; 3) Stężenie witaminy D ma wpływ na przebieg kliniczny chorych z niewydolnością serca i wykazuje odmienne efekty w zależności od etiologii. W grupie o etiologii niedokrwiennej zmniejsza długość hospitalizacji, podczas gdy w grupie o etiologii nie-niedokrwiennej zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu choroby w postaci wystąpienia 3 lub 4 klasy wg NYHA; 4) Stężenie witaminy D wykazuje istotną i ujemną korelację z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od etiologii niewydolności serca. Wyższe stężenie witaminy D łączy się z niższymi wartościami RDW i CRP oraz rzadszym występowaniem cukrzycy i niedokrwistości; 5) W przedstawionej pracy zaobserwowano ważne pod względem klinicznym pozytywne trendy we wpływie na zmianę parametrów echokardiograficznych oraz w obrazie elektrokardiograficznym, zależne od wyższego stężenia witaminy D, które były obecne w obu grupach badanych. Można przypuszczać, że wyeliminowanie głównego ograniczenia tego badania jakim była mała liczebność badanej populacji, mogłoby skutkować wykazaniem istotności statystycznej dla tych zmian; 6) Czynniki ryzyka zgonu u chorych z CHF o etiologii niedokrwiennej są: niskie stężenie hemoglobiny, niska frakcja wyrzutowa lewej komory, cukrzyca; 7) Czynniki ryzyka zgonu u chorych z CHF o etiologii nie-niedokrwiennej są: podwyższona wartość współczynnik

zmienności rozkładu objętości erytrocytów (RDW), wystąpienie 3 lub 4 klasy wg NYHA, stężenie witaminy D <20ng/ml; 8) Stężenie witaminy D wykazuje istotną wartość prognostyczną w przewidywaniu ryzyka zgonu w obserwacji 10-letniej u chorych z niewydolnością serca o etiologii nie-niedokrwiennej. Należy się spodziewać wystąpienia zgonu chorego z tej grupy, gdy stężenie witaminy D w surowicy krwi spada poniżej wartości 20,26ng/ml.

Przedstawione pierwsze pięć wniosków korelują z celami pracy, są wyciągnięte poprawnie i odnoszą się prawidłowo do postawionych we wstępie pracy celów. Należałoby, jednakże unikać we wnioskach twierdzeń dotyczących „pozytywnych bądź negatywnych trendów”, a także „przypuszczeń dotyczących małej liczebności” grupy badanej. Wniosek 6 i 7 również odnoszą się prawidłowo do postawionych we wstępie pracy celów, jednakże nie powinno się umieszczać w grupie czynników ryzyka RDW ponieważ nie uzyskał on znamienności statystycznej wg Tabeli 25. Wątpliwość w zakresie wyciągniętych wniosków budzi ostatni wniosek. Zdaniem recenzenta jest on zbyt dużym uproszczeniem tematu, jest wyciągnięty na podstawie analizy jednoczynnikowej, a przeprowadzona analiza wieloczynnikowa nie wykazała, aby stężenie witaminy D było niezależnym predyktorem wystąpienia zgonu w ciągu 10 lat, zatem analizy wydają się nie być wystarczające do sformułowania omawianego wniosku.

Drobne uwagi edytorskie:

1. W tabelach przedstawiono wartości LVEF jako np.: 36,75%, 28,75%, 36,67%. Dla przedstawienia LVEF nie należy operować takimi wartościami.
2. Strona 44 napisano: „[Ryc...]”. Powinna być informacja do jakiej ryciny Autorka się odnosi.
3. W Dyskusji pojawiło się kilka sloganowych sformułowań, np. „W kontrze do uzyskanych przez mnie wyników stoją dane”.

Uwagi przedstawione w recenzji nie umniejszają, jednakże wartości opracowania. Przedstawiona rozprawa doktorska wskazuje, że Doktorantka wykazała dobre przygotowanie merytoryczne i znajomość zagadnienia. Praca jest cennym opracowaniem wnoszącym dodatkowe informacje dla praktyki klinicznej i dowodzi, że Autorka dobrze radzi sobie z opracowaniem i interpretacją wyników otrzymanych w badaniu naukowym. Gratuluję Doktorantce, a także Promotorowi pomysłu i jego realizacji w prospektywnym badaniu.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przedstawiona do oceny dysertacja lek. Małgorzaty Frach pt. „Znaczenie prognostyczne stężenia witaminy D w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycyny oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule 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 wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Małgorzaty Frach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dn. 12.08.2024 r.

2372241

dr hab. n. med.  
Ewa Jędrzejczyk-Patej  
kardiolog

Jędrzejczyk-Patej Ewa

dr hab. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Oddział Kliniczny Kardiologii

Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad  
Serca i Elektroterapii

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze