



I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII
WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

Warszawa, 25.08.2024

Dr hab. n.med. Monika Gawalko
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-097 Warszawa, Banacha 1a

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Frach

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

Promotor: prof. dr hab. n.med. Jarosław Drózdź

Witamina D zyskuje coraz większe znaczenie w kontekście chorób sercowo-naczyniowych. Niewydolność serca, szczególnie o etiologii niedokrwiennej, stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych, z wysokim ryzykiem hospitalizacji i zgonu. Badania sugerują, że niedobór witaminy D może być związany z gorszym przebiegiem klinicznym i prognozą u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stężenia witaminy D w surowicy może zatem dostarczyć cennych informacji prognostycznych, które pomogą w lepszym zarządzaniu leczeniem i poprawie długoterminowych rokowań pacjentów. Dlatego **temat pracy** lek. Małgorzaty Frach oceniam jako bardzo aktualny i mający potencjalnie ważne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta na prospektywnym obserwacyjnym badaniu jednośrodkowym obejmującym pacjentów płci męskiej z przewlekłą niewydolnością serca. Celem pracy była ocena prognostycznego znaczenia wyjściowego stężenia witaminy D w surowicy krwi z uwzględnieniem podziału na etiologię niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej przewlekłej niewydolności serca, oraz analiza wpływu tego stężenia na rokowanie i przebieg kliniczny choroby w zależności od etiologii w obserwacji rocznej i 10-letniej.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wstępem, opisem celów pracy, opisem materiałów i metod, podsumowaniem wyników, dyskusją rezultatów badania, wnioskami, wykazem tabel i rycin, bibliografią. Rozprawa obejmuje 109 stron. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.



I KATEDRA i KLINIKA KARDIOLOGII
WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy.

We **wstępie** Doktorantka w wyczerpujący sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jej rozprawy doktorskiej zagadnienia z zakresu niewydolności serca i znaczenia witaminy D dla zdrowia człowieka. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy i problemy w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym w niewydolności serca, uzasadniając podjęcie tematu badawczego.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Doktorantka wyodrębniła trzy szczegółowe cele pracy: ocenę różnic w stężeniu witaminy D u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej, ocenę wpływu tego stężenia na przebieg kliniczny oraz analizę jego wpływu na rokowanie u tych pacjentów.

Material objęty analizą w ramach rozprawy pochodzi z prospektywnego obserwacyjnego badania jednoośrodkowego. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. **Metodyka** została szczegółowo przedstawiona. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo z zastrzeżeniem opisanym w części pytań do Doktorantki.

Wyniki zostały szczegółowo opisane i opatrzone pomocnymi rycinami i tabelami. W analizie stwierdzono, że w grupie pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej odsetek osób po implantacji układu do elektrostymulacji serca był istotnie wyższy niż w grupie z etiologią nie-niedokrwiennej. W grupie nie-niedokrwiennej częściej występowała arytmia nadkomorowa. Wyniki uzyskane w badaniu nie wykazały różnic pomiędzy grupami pod względem wartości stężenia witaminy D a także jej niedoborów. Wysokie stężenie witaminy D skracało czas hospitalizacji w grupie niedokrwiennej oraz obniżało ryzyko 3-4 klasy NYHA w grupie nie-niedokrwiennej. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stężenia witaminy D na obraz



I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

elektrokardiograficzny i echokardiograficzny chorych w badanej populacji. Stężenie witaminy D korelowało istotnie i ujemnie z współczynnikiem zmienności rozkładu objętości erytrocytów w obydwu grupach. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy stężeniem witaminy D a zmianą parametrów echokardiograficznych, przebiegiem klinicznym (zmiana klasy NYHA, ponowna hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych), ryzykiem zgonu w obserwacji rocznej. Witamina D wykazała umiarkowaną zdolność predykcyjną zgonu w obserwacji 10-letniej w obu grupach, z optymalnymi punktami odcięcia odpowiednio 14,81 ng/ml (grupa niedokrwienna) i 20,26 ng/ml (grupa nie-niedokrwienna).

Dyskusja przedstawia najważniejsze wyniki badania, odnosząc je do rzeczywistości klinicznej i danych literaturowych.

Ograniczenia badania zostały prawidłowo sformułowane z zastrzeżeniem opisanym w części pytań do Doktorantki.

Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i usystematyzowane w punktach, odnoszących się do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej. Ze względu na brak grupy kontrolnej, brak uwzględnienia innych etiologii (poza niedokrwienną) przewlekłej niewydolności serca oraz małą grupę pacjentów, wnioski numer 1-2 mogą być nieuzasadnione.

Bibliografia, w liczbie 97 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do adresowanej w rozprawie problematyki.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa pewne uwagi i przemyślenia:

1. Opis grup badawczych jest klarowny, ale warto by było dodać, dlaczego wybrano tylko pacjentów płci męskiej oraz dlaczego nie zdecydowano o uwzględnieniu w badaniu grupy kontrolnej. Dodatkowo, jak uzyskano dane z 10-letniej obserwacji pacjentów?
2. Ocena rokowania jest dobrze przedstawiona, a różnice w przeżywalności są jasno zaprezentowane. Brakuje jednak informacji na podstawie czego dokonano wyboru zmiennych korygujących w analizie wieloczynnikowej?



I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

3. W analizie jednoczynnikowej, nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy stężeniem witaminy D a ryzykiem wystąpienia zgonu w obserwacji 10-letniej w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej ($p=0.422$). Natomiast, w tej samej grupie, w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej istotne, na podstawie analizy jednoczynnikowej, czynniki ryzyka zgonu (niskie stężenie hemoglobiny, niska frakcja wyrzutowa lewej komory, cukrzyca) uzyskano wyniki bliskie istotności statystycznej ($p=0.06$). Jak Doktorantka może zinterpretować te wyniki?
4. Punkt odcięcia w analizie wpływu zmiennej ilościowej na zmienną dychotomiczną ustalany był na podstawie odległości od lewego górnego rogu wykresu ROC. Jest to widoczne dla grupy pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej, niestety nie dla grupy nie-niedokrwiennej. Czym kierowała się Doktorantka przy wyborze punktu odcięcia? Czy zdaniem Doktorantki ważniejsza dla wartości prognostycznej testu jest jego czułość czy swoistość w warunkach klinicznych? A może inne parametry określające trafność testu? Czy liczebność populacji wpływa na taki wybór?

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)”. Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. Małgorzaty Frach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n.med. Monika Gawalko

dr hab.n.med. Monika Gawalko
LEKARZ
3521986

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny