

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarza medycyny **KONRADA DOBRZYCKIEGO**

### „WITAMINA D W NIEWYDOLNOŚCI SERCA.”

Witamina D która została odkryta w latach 20' XX-go wieku w toku wieloletnich obserwacji przypadków krzywicy oraz badań nad tą chorobą dzisiaj przeżywa ogromne zainteresowanie i jest źródłem do badań dla wielu badaczy co do jej znaczenia, działania profilaktycznego czy leczniczego. Pierwsze udokumentowane w piśmiennictwie obserwacje dotyczące krzywicy są datowane na wiek XVII. Za najstarsze zachowane do dzisiejszych czasów źródło pisane zawierające słowo krzywica uważa się datowany na 1632 rok angielski poradnik opisujący najczęstsze schorzenia oraz domowe sposoby ich leczenia . W 1634 roku słowo „krzywica” pojawia się w rocznym zestawieniu przyczyn zgonów mieszkańców Londynu. W raporcie tym krzywica stanowi powód 14 zgonów z ogólnej liczby 10 900 zgonów.

XVIII i XIX-wieczna industrializacja północnej części Europy oraz przypadający na ten okres rozwój aglomeracji miejskich przyczyniły się do rozpowszechnienia krzywicy w dużych miejskich społecznościach, zwłaszcza w populacjach robotniczych. Fakt ten wiązano z niedostatecznym nasłonecznieniem związanym z gęstą zabudową miejską, zanieczyszczeniami oraz wielogodzinną pracą w fabrykach, co przyczyniło się do powstania koncepcji zastosowania promieniowania słonecznego w celach zapobiegawczo-leczniczych. Wart odnotowania jest polski akcent w rozwoju badań nad krzywicą - w 1822 roku Śniadecki opisał dobroczynny wpływ promieni słonecznych w leczeniu i zapobieganiu krzywicy, a jego obserwacje zostały wiele lat później w 1939 roku przedstawione w pracach Mozołowskiego na łamach czasopisma „Nature”.

Kamieniami milowymi w badaniach nad krzywicą, prowadzącymi także do odkrycia witaminy D, były prace Palma i McCollum'a, który po raz pierwszy nazwał preparat o działaniu przeciwkrzywicznym witaminą D w 1918 roku. Co jest istotne do podkreślenia to fakt, że witamina D była produkowana przez fitoplankton już ponad 500 milionów lat temu, a jej pierwotną funkcją była ochrona wrażliwych na promieniowanie UV białek i kwasów nukleinowych tych prostych organizmów, które potrzebowały światła słonecznego

do procesu fotosyntezy. Co jest szalenie wymowne, witamina D zaczęła pełnić kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowej poprzez wpływ na jelitową absorpcję tego pierwiastka ze źródeł pokarmowych oraz mineralizację szkieletu. Ważnym do podkreślenia jest fakt, że w toku ewolucji witamina D miała wpływ na coraz więcej funkcji pozaszkieletowych. Obecnie mało kto przywiązuje wagę do tego, że witamina D pełni u ludzi funkcję regulatorową dla około 3000 genów oraz jest klasyfikowana jako hormon a zwyczajowo nadal nazywana jest witaminą ze względów historycznych.

Doktorant lek. med. Konrad Dobrzycki bardzo dokładnie omawia pozaszkieletowe inne funkcje witaminy D w organizmie w tym działanie plejotropowe.

Występowanie receptora VDR w błonie jądrowej dla witaminy D i enzymu CYP27B1 stwierdzono w większości tkanek organizmu człowieka, a badania epidemiologiczne wskazują na związek między stanem ogólnoustrojowych zasobów witaminy D3 i prawidłowym funkcjonowaniem układu nerwowego, pokarmowego, oddechowego, sercowo-naczyniowego, mięśniowo-szkieletowego, odpornościowego, endokrynnego, oraz wydalniczego. Wśród licznych komórek efektorowych dla witaminy D doktorant zwraca szczególną uwagę na komórki skóry, prostaty, sutka, jelit, serca, mózgu, komórki endokrynnie, tkanki łącznej i komórki odpornościowe, uwzględniając potencjalny wpływ niedoborów witaminy D na rozwój wielu chorób. Niedobór witaminy D jest obserwowany w chorobach neurodegeneracyjnych, schizofrenii, depresji, astmie oskrzelowej, pokrzywce idiopatycznej, atopowym zapaleniu skóry, łuszczycy, autoimmunologicznych zapaleniach jelit, stwardnieniu rozsianym, miopatiach, chorobach układu krążenia – niewydolności serca, miażdżycy, nadciśnieniu tętniczym, kardiomiopatii, nowotworach złośliwych sutka, prostaty, jelita grubego, a także koreluje z ciężkością przebiegu chorób zakaźnych, w tym COVID-19. Tak wielki jest obszar zagadnień klinicznych w związku z niedoborem witaminy D, ale dzięki pracy lek. med. Konrada Dobrzyckiego można mieć pewien pogląd na jej znaczenie w niewydolności serca co jest przedmiotem recenzowanej pracy.

Lek. med. Konrad Dobrzycki bardzo rzetelnie omawia zakresy norm 25-(OH)-D w surowicy krwi oraz dokonuje podziału niewydolności serca, w oparciu o frakcję wyrzutową czy o etiologię chorób mogącą doprowadzić do jej rozpoznania.

Bardzo szczegółowo doktorant Konrad Dobrzycki omawia zagadnienie znaczenia witaminy D w niewydolności krążenia co jest głównym tematem jego pracy doktorskiej. Zwracana jest uwaga na zależność między występowaniem chorób sercowo-naczyniowych a stężeniem 25-OH cholekalcyferolu w surowicy, poszukiwane są również związki między

porą roku i też szerokością geograficzną a ryzykiem rozwoju chorób serca, w tym niewydolności serca.

Bardzo istotnym jest fakt, że doktorant podnosi wyzwanie w swojej pracy gdyż nie ma przekonywujących doniesień sugerujących związek niedoboru witaminy D z niewydolnością serca, a dotychczasowe wyniki badań nie są jednoznaczne. Potwierdza to fakt, że pomimo licznych doniesień o zwiększonym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca, jak również danych o większej śmiertelności w grupie pacjentów z obniżonym stężeniem witaminy D<sub>3</sub>, korzyści z suplementacji witaminy D w chorobach sercowo-naczyniowych nie zostały jednoznacznie wykazane.

Doktorant w swojej pracy doktorskiej zajął się pewną luką badawczą, gdyż dotychczasowe badania oceniające stężenia witaminy D<sub>3</sub> nie uwzględniały różnic w etiologii niewydolności serca oraz korelacji między stężeniem jej aktywnej postaci, czyli związkami 1,25-(OH)-D<sub>3</sub> a niewydolnością serca.

Celem badania w recenzowanej pracy była ocena związku witaminy D z chorobami serca, w zwiększającej się liczbie chorych z niewydolnością serca oraz ocena stężenia 25-OH cholekalcyferolu w surowicy w zależności od etiologii, stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego oraz występowania schorzeń współistniejących oraz ocena parametrów dodatkowych, takich jak aktywna postać witaminy D tj. 1,25-(OH)-D<sub>3</sub> oraz białka wiążącego witaminę D (DBP) i ekspresji receptora witaminy D (VDR) w kontekście niewydolności serca.

Lekarz medycyny Konrad Dobrzycki omawia szczegółowo właściwości fizyczne i chemiczne witaminy D, jej aspekty ewolucyjne oraz metabolizm. Doktorant przedstawia szczegółowo funkcje witaminy D w organizmie oraz jej działania na poziomie komórkowym co jest dużym atutem przedstawianej do recenzji pracy.

Przedstawiona do recenzji praca ma klasyczny układ, zawiera 125 strony maszynopisu, 25 rycin, 38 tabel i 122 pozycje piśmiennictwa.

Wstęp stanowi bardzo obszerne omówienie znaczenia witaminy D w patogenezie wielu schorzeń. Lek. med. Konrad Dobrzycki wykazuje niebywałą wiedzę farmaceutyczną i biochemiczną wnikliwie analizując cykle przemian witaminy D oraz szlaki jej aktywności w ludzkim organizmie.

Na podstawie informacji zawartych w recenzowanej pracy doktorskiej wnioskować można, że istnieje jeszcze wiele niewiadomych w tym zakresie co powinno implikować konieczność przeprowadzenia nowych badań naukowych związanych z obecnością witaminy D w populacji ludzkiej.

### Celem pracy była:

Cel główny stanowiła ocena stężenia całkowitej 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)-D), aktywnej formy witaminy D<sub>3</sub> (kalcytriolu, 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), białka wiążącego witaminę D (DBP) oraz receptora dla witaminy D (VDR) w grupie pacjentów z niewydolnością serca.

W oparciu o cel główny sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Ocena oznaczanych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności serca.
2. Ocena oznaczanych parametrów w zależności od etiologii niewydolności serca.
3. Analiza korelacji oznaczanych parametrów z wybranymi parametrami biochemicznymi i echokardiograficznymi.
4. Analiza stężenia badanych parametrów w zależności od pory roku i chorób współistniejących.
5. Analiza rokowania odległego w grupie badanej i referencyjnej.

Doktorant analizuje w badaniu 2 grupy (250 kolejnych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu w Białymstoku w okresie 20.01.2016 – 21.07.2016) spełniających kryteria rozpoznania niewydolności serca w oparciu o obowiązujące wówczas wytyczne ESC. Grupę referencyjną stanowiło 20 pacjentów bez rozpoznania niewydolności serca z prawidłową frakcją wyrzutową, prawidłowymi parametrami w badaniu echokardiograficznym i prawidłowym BNP.

Bardzo istotne było oznaczenie stężenia 25-(OH)-D (całkowitej 25-hydroksywitaminy D) [ng/mL], DBP (białka wiążącego witaminę D) [ $\mu$ g/mL], 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (kalcytriolu) [pg/mL] oraz stężenia receptora VDR (receptora dla witaminy D) [pg/mL] w surowicy krwi które dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA.

Analizie poddano czynniki demograficzne (wiek, płeć), etiologię oraz stopień zaawansowania niewydolności serca, obecność chorób współistniejących (w tym niewydolności nerek, cukrzycy, otyłości), wyniki badania echokardiograficznego, koronarografii oraz porę roku, w której zostały pobrane próbki krwi.

Stopień niewydolności serca oceniono za pomocą skali New York Heart Association (NYHA).

W oparciu o badanie echokardiograficzne i badanie angiograficzne tętnic wieńcowych niewydolność serca podzielono na: z przyczyn kardiomiopatii rozrzeniowej, zaawansowanej

choroby niedokrwiennej serca oraz wad zastawkowych serca co jest mocną stroną tego opracowania. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym wartość recenzowanej pracy były badania FFR podczas koronagrafii w zmianach granicznych - należy podkreślić, że jest to wyrazem wielkiego postępu i najwyższej jakości diagnostycznej w Klinice Kardiologii Interwencyjnej kierowanej przez Profesora Sławomira Dobrzyckiego w Białymstoku.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant podał pięć wniosków:

1. Stężenia całkowitej 25-hydroksywitaminy D, aktywnej formy witaminy D<sub>3</sub>, receptora VDR oraz białka DBP nie różnią się w grupie pacjentów z niewydolnością serca i bez niewydolności serca.
2. Niedobór 25-hydroksywitaminy D dotyczy większości pacjentów z niewydolnością serca, a częstość jego występowania wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania tej choroby.
3. Niskie stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy jest związane z zaburzeniem geometrii i funkcji skurczowej lewej komory serca poprzez związek z większym wymiarem końcoworozkurczowym i mniejszą frakcją wyrzutową lewej komory serca.
4. Stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy wykazuje związek z porą roku i chorobami współistniejącymi.
5. W trakcie siedmioletniej obserwacji zmarł jeden na trzech chorych, z tego 2/3 zgonów dotyczyło przyczyn sercowo naczyniowych.

Przedstawione wyniki i wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i analizy danych. Wszystkie pięć wniosków jest niebywale ważnych z punktu widzenia wpływu witaminy D na układ krążenia. Niesłychanie istotnym jest informacja, że niedobór witaminy D ma związek ze stopniem uszkodzenia lewej komory serca w oparciu o jej frakcję wyrzutową i wymiar końcowo - rozkurczowy. Z klinicznego punktu widzenia jest również niezwykle ważna informacja w oparciu o przeprowadzone badania przed doktoranta lek med. Konrada Dobrzyckiego, że w grupie pacjentów z niedoborem witaminy D istotnie częściej występowała cukrzyca wymagająca insulinoterapii, otyłość oraz nadciśnienie tętnicze. Duże

znaczenie jako wartość dodana do prowadzonych badań ma informacja o większej śmiertelności niezależnie od przyczyny u chorych z niskim stężeniem witaminy D w surowicy <30 ng/mL. Obserwacje te wymagają dalszych badań na większych grupach chorych, zwłaszcza w przypadku zgonów o nieznanym związku przyczynowym.

Wnioski uzyskane w omawianej pracy mają duże znaczenie praktyczne, natomiast badania zapoczątkowane przez doktoranta powinny być kontynuowane, a wyniki publikowane w poważnych czasopismach naukowych.

Moim zastrzeżeniem do pracy jest mała grupa kontrolna względem grupy badanej - stąd w analizie porównawczej mogło mieć to wpływ na uzyskane wyniki, wymaga to dalszej weryfikacji i pogłębienia analizy w oparciu o porównywalne liczebności badanych grup. Z licznych analizowanych parametrów niewydolności krążenia brakuje czynnika NT-proBNP który jest obecnie powszechniej stosowany w praktyce klinicznej niż BNP. Ciekawym uzupełnieniem recenzowanej pracy byłoby wykonanie analizy stężenia witaminy D u pacjentów, u których doszło do infekcji COVID-19 tak w grupie badanej jak i kontrolnej.

Reasumując, oceniam bardzo pozytywnie dyskusję przeprowadzoną w oparciu o aktualne piśmiennictwo. Omówienie wyników i dyskusja przedstawiają przegląd współczesnych badań i są przeprowadzone logicznie, świadcząc o dużej wiedzy doktoranta w obrębie poruszanych zagadnień. Zastosowanie statystyki jest prawidłowe i bezdyskusyjne.

Lekarz medycyny Konrad Dobrzycki przekonuje o swojej niekwestionowanej wiedzy, umiejętności logicznego myślenia oraz dużej sprawności intelektualnej w omawianych zagadnieniach. Dyskusja łącznie z liczącym 125 pozycji aktualnym i dobrze dobranym piśmiennictwem wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne doktoranta.



*Szanowni Państwo,*

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Konrada Dobrzyckiego pt.: "Witamina D w niewydolności serca" - **jest pozytywna** i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Konrada Dobrzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



*Prof. dr hab. n. med. Piotr Odrowąż-Pieniążek*

Kraków, dn. 15 sierpnia 2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Odrowąż-Pieniążek  
Klinika Chorób Serca i Naczyń  
Instytut Kardiologii  
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
31-202 Kraków, ul Prądnicka 80

Kraków, dn. 15 sierpnia 2023 r.

*Szanowny Pan*

**Prof. dr hab. Sławomir J. Terlikowski**

Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

15-295 Białystok, ul. Szpitalna 37

*Szanowny Panie Dziekanie,*

Serdecznie dziękuję za zaufanie i wybór mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lekarza medycyny Konrada Dobrzyckiego.

W załączeniu przesyłam trzy egzemplarze recenzji rozprawy doktorskiej pt.:

„Witamina D w niewydolności serca”

Recenzja pracy **jest pozytywna** i stawiam wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Konrada Dobrzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami głębokiego szacunku,



*Prof. dr hab. n. med. Piotr Odrowąż-Pieniążek*