

Prof. UM dr hab. med. Marek Grygier  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Poznań, 23 lipiec 2023

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych  
lek. Konrada Dobrzyckiego**

**Witamina D w niewydolności serca**

**zrealizowanej w:**

***Klinice Kardiologii Inwazyjnej z OIOK i Pracownią Hemodynamiki***

***Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego***

***Uniwersytet Medyczny w Białymstoku***

***Wydział Nauk o Zdrowiu***

**pod kierunkiem**

***Prof. dr hab. n. med. Hanny Bachórzewskiej-Gajewskiej***



Z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z pracą doktorską lek. Konrada Dobrzyckiego zatytułowaną „Witamina D w niewydolności serca”. Praca dotyczy bardzo ważnego, ciekawego oraz w ostatnich latach coraz szerzej dyskutowanego zagadnienia, jakim jest wpływ niedoboru witaminy D (oraz ewentualna konieczność jej suplementacji) na różne procesy patofizjologiczne oraz stany chorobowe dotyczące wielu układów i narządów w tym serca i układu krążenia. Choć temat wydaje się obecny w publikacjach jest już od wielu lat to jednak podejście doktoranta do tego zagadnienia wydaje się interesujące i w niektórych aspektach nowatorskie.

Witamina D została odkryta w początkach XX-go wieku w toku wieloletnich obserwacji przypadków krzywicy oraz badań nad tą chorobą, choć pierwsze udokumentowane w piśmie obserwacje dotyczące krzywicy pochodzą z XVII wieku. Industrializacja Europy w XVIII i XIX wieku 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. Kamieniem milowym w badaniach nad krzywicą, a pośrednio w procesie prowadzącym do odkrycia witaminy D, były obserwacje Palma opublikowane w 1890 roku - lekarza, z Edinburgh University School of Medicine, który analizując raporty medyczne z różnych regionów świata doszedł do wniosku, że częstość występowania krzywicy jest zależna od szerokości geograficznej, nasłonecznienia, industrializacji i jako pierwszy zarekomendował kąpiele słoneczne jako środek zapobiegawczy i leczniczy w krzywicy. Kolejne lata to okres intensywne poszukiwań wielu grup badawczych prowadzących do potwierdzenia zjawiska syntezy witaminy D w skórze pod wpływem promieniowania UV, wykazania związku jej niedoboru z występowaniem krzywicy, określenia jej wzoru strukturalnego oraz początków jej suplementacji.

Podstawową funkcją witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Utrzymanie stałego stężenia wapnia w surowicy jest jednym z najdokładniej kontrolowanych procesów w organizmie człowieka. Poza witaminą D, w procesie tym uczestniczy parathormon oraz kalcytonina, które razem są nazywane układem endokrynnym witaminy D. Od wielu lat znane są także pozaszkieletowe funkcje witaminy D w organizmie (tzw. działanie plejotropowe). Badania



epidemiologiczne wskazują na związek między stanem ogólnoustrojowych zasobów witaminy D3 i prawidłowym funkcjonowaniem układu nerwowego, pokarmowego, oddechowego, mięśniowo-szkieletowego, odpornościowego, endokrynnego, oraz wydalniczego. Niedobór witaminy D jest obserwowany w chorobach neurodegeneracyjnych, schizofrenii, depresji, astmie oskrzelowej, pokrzywce idiopatycznej, atopowym zapaleniu skóry, łuszczycy, autoimmunologicznych zapaleniach jelit, stwardnieniu rozsianym, miopatiach a także koreluje z ciężkością przebiegu chorób zakaźnych, w tym COVID-19 o czym przekonał się w trakcie niedawnej pandemii.

W ostatnich latach wskazuje się również na potencjalną rolę niedoborów witaminy D w niektórych chorobach układu krążenia – miażdżycy i chorobie niedokrwiennej serca, nadciśnieniu tętniczym, kardiomiopatiach czy wreszcie niewydolności serca. Obecność receptorów VDR w kardiomiocytach, komórkach śródbłonna naczyniowego, mięśni gładkich, płytkach krwi, udowodnione zmniejszenie ekspresji genu reniny przez witaminę D, indukowanie w przypadku niedoborów witaminy D zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych (IL-6, TNF-alfa) oraz wtórna nadczynność przytarczyc powodująca wysoką aktywność parathormonu (PTH), wydają się wskazywać na istotną rolę witaminy D w prawidłowym funkcjonowaniu układu krążenia.

Wyniki badań próbujące określić związek niedoboru witaminy D z niewydolnością serca są nie jednoznaczne. W badaniu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) w 20-letnim okresie obserwacji wykazano istotnie wyższe ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz wyższą śmiertelność całkowitą u badanych ze niskim stężeniem 25-OH-D3 w surowicy w porównaniu z badanymi ze stężeniem prawidłowymi. W badaniu LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) stężenie witaminy D3 u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorobą niedokrwinną serca wiązało się z gorszym rokowaniem w 5-letniej obserwacji. Jednakże korzyści z suplementacji witaminy D w chorobach sercowo-naczyniowych nie zostały jednoznacznie wykazane. W badaniu VITAL (Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Diseases) suplementacja witaminy D nie wpłynęła na zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Podobne wnioski wyciągają również Manson i Zhang w przeprowadzonych dużych metaanalizach opublikowanych na łamach NEJM i BMJ w 2019 roku.



Rozprawa doktorska lek. Konrada Dobrzyckiego ma typowy układ - obejmuje 127 stron tekstu, 38 tabel oraz 25 rycin a także zawiera 122 pozycje aktualnego piśmiennictwa. Z edytorskiego punktu widzenia rozprawa napisana jest wzorowo. Rozdziały uszeregowane są prawidłowo, tekst pisany jest zwięzłym, logicznym i poprawnym językiem, ryciny i tabele są czytelne.

W obszernym **Wstępie** doktorant przedstawia w ciekawy sposób rys historyczny badań nad witaminą D oraz jej rolę w aspekcie ewolucyjnym, omawia jej właściwości fizyczne i chemiczne, klasyczne i plejotropowe funkcje witaminy D w organizmie oraz szczegółowo jej mechanizmy działania na poziomie komórkowym. Porusza także problem aktualnych zakresów stężeń witaminy D (wg WHO) oraz jej niedoborów w różnych stanach chorobowych i zasad suplementacji. Na kolejnych stronach rozprawy zapoznaje czytelnika z zagadnieniem niewydolności serca, jej definicją i podziałem a także stosowanymi w ocenie biomarkerami a także przedstawia problem niewydolności serca w aspekcie zdrowia publicznego i ekonomii. Wstęp kończy podrozdział dotyczący potencjalnej roli witaminy D i jej niedoborów w patogenezie niewydolności serca oraz wyników badań dotyczących prób jej suplementacji w tym właśnie wskazaniu.

W kolejnym etapie doktorant przedstawia **Cel główny oraz cele szczegółowe badania:**

**Celem głównym badania** była ocena stężenia całkowitej 25-hydroksywitaminy D (25-(OH)-D), aktywnej formy witaminy D3 (kalcytriolu, 1 $\alpha$ ,25-(OH)2-D3), białka wiążącego witaminę D (DBP) oraz receptora dla witaminy D (VDR) w grupie pacjentów z niewydolnością serca.

**Cele szczegółowe badania obejmowały:**

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



W kolejnym rozdziale **Materiał i Metodyka badania** doktorant przedstawia szczegółowe informacje dotyczące grupy badanej oraz stosowanych metod badawczych. Do badania włączono 250 kolejnych chorych hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w okresie od 20.01.2016r. do 21.07.2016r. spełniających kryteria rozpoznania niewydolności serca (HF) w oparciu o obowiązujące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Grupę referencyjną stanowiło 20 pacjentów bez rozpoznania HF, bez objawów podmiotowych i przedmiotowych HF, z prawidłową funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory serca, bez strukturalnych i czynnościowych nieprawidłowości serca w badaniu echokardiograficznym, z prawidłowym stężeniem BNP. Badanie miało charakter prospektywny. Pacjenci z grupy badanej zostali zakwalifikowani do 3 grup w zależności od stwierdzonej w badaniu echokardiograficznym frakcji wyrzutowej lewej komory: Grupa I – LVEF  $\geq 50\%$  (HFpEF); Grupa II LVEF 41–49% (HFmrEF) oraz Grupa III – LVEF  $\leq 40\%$  (HFrEF). Grupę badaną podzielono w zależności od etiologii niewydolności serca (HF).

Oznaczenia stężenia 25-(OH)-D (całkowitej 25-hydroksywitaminy D), DBP (białka wiążącego witaminę D),  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  (kalcytriolu) oraz stężenia receptora VDR (receptora dla witaminy D) w surowicy krwi 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.

Niezwykle interesująca jest analiza śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej w grupie badanej i grupie referencyjnej z ponad 5 letnim okresem obserwacji i odnotowanymi 69 zgonami (w tym 49 z przyczyn sercowo-naczyniowych) w grupie badanej i tylko 1 zgonem w grupie referencyjnej. Z punktu widzenia recenzenta szkoda, iż grupa referencyjna była stosunkowo niewielka, na co jednak zwraca również sam doktorant w podrozdziale dotyczącym ograniczeń badania.

W kolejnym rozdziale **Wyniki**, co warto podkreślić bogato ilustrowanym Tabelami i Rycinami z dobrym warsztatem statystycznym, analizując rezultaty swoich





badania doktorant zauważa, iż kobiety stanowiły 23,2% grupy badanej i 20% grupy referencyjnej. Mediana wieku w grupie badanej wynosiła 71 lat, a w grupie referencyjnej 63.5 roku. Stężenie 25-(OH)-D w surowicy poniżej 30ng/mL stwierdzono w grupie badanej aż w 91.6% przypadków, natomiast w grupie referencyjnej w 90% przypadków. Mediana stężenia 25-(OH)-D w grupie badanej wynosiła 14.5 ng/mL, a w grupie referencyjnej 13.3 ng/mL. W grupie mężczyzn stężenie 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$  było większe niż w grupie kobiet. Stężenie 25-(OH)-D w surowicy w grupie pacjentów z HFpEF i HFmrEF było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie pacjentów z HFrEF natomiast nie stwierdzono różnic w stężeniu oznaczanych parametrów w surowicy między grupami różniącymi się etiologią HF. Mniejsze stężenie 25-(OH)-D w surowicy w grupie badanej korelowało z niższą LVEF i większym LVEDd. W grupie pacjentów z niedoborem 25-OH-D w porównaniu do grupy bez niedoboru częściej występowała cukrzyca wymagająca insulinoterapii oraz otyłość. W obserwacji odległej zmarło ogółem 33.33% pacjentów z HF a zgony sercowo-naczyniowe stanowiły 71% ogólnej liczby zgonów. Rokowanie pacjentów nie zależało od stopnia zaawansowania HF natomiast wiązało się z etiologią HF - w grupie pacjentów z HF o etiologii VHD - śmiertelność całkowita wynosiła 53.3% , w grupie pacjentów z HF o etiologii DCM 38.5%, w grupie pacjentów z HF o etiologii CAD 25.0%.

Na kolejnych 8 stronach rozprawy w rozdziale **Dyskusja** doktorant szczegółowo analizuje uzyskane przez siebie wyniki badań odnosząc je do danych z poprawnie dobranych i współczesnych publikacji dotyczących przedmiotowego zagadnienia. Rozdział ten świadczy o wysokiej wiedzy doktoranta dotyczącej podjętej w rozprawie tematyki.

Po przedstawieniu **Ograniczeń badania** związanych przede wszystkim z wspomnianą powyżej niewielką grupą referencyjną oraz utratą części chorych w obserwacji odległej (17.2%) doktorant wskazuje na przyszłe kierunki badań nad witaminą D oraz przedstawia **Wnioski** odnoszące się do celów pracy. Postawione wnioski są właściwe choć pewnie nieco inaczej ująłbym wniosek ostatni wskazując na związek pomiędzy bardzo niskim stężeniem wit. D w surowicy (Tabela XXXVI) oraz etiologią niewydolności serca (Tabela XXXIII) a śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową. Z punktu widzenia poznawczego a także praktyki klinicznej interesująca byłaby również próba oceny czy suplementacja wit. D zmieniłaby tak niekorzystne rokowanie w grupie chorych z niewydolnością serca.



Podsumowując, przedstawiona mi do oceny praca jest bardzo interesująca, oparta na ciekawym materiale dotyczącym istotnego problemu klinicznego. Niewielkie krytyczne uwagi, które jako recenzent zobowiązany jestem przedstawić, nie umniejszają w sposób istotny wartości przedstawionej mi pracy. Doktorant wykazał się obszerną wiedzą, dobrze zaplanował i przeprowadził swoje badanie. Gratuluję Doktorantowi i Promotorowi opracowania niezwykle ciekawego materiału klinicznego i zachęcam do jego publikacji.

Wnoszę o dopuszczenia doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie lek. Konradowi Dobrzyckiemu tytułu doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku,

Prof. UM dr hab. n. med. Marek Grygier

**kardiolog**

specjalista chorób wewnętrznych

9739357

Prof. UM dr hab. med. Marek Grygier