



Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarz Barbary Musiałowskiej-Lejczyk

„Stężenie witaminy D i białka wiążącego witaminę D (VDBP) u pacjentów Podstawowej Opieki Zdrowotnej.”

Witamina D to jedna z witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, mająca ogromny wpływ na zdrowie człowieka. Bierze udział nie tylko w utrzymaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale także wykazuje działania plejotropowe. I tak witamina D także wpływa między innymi na układ kostno-mięśniowy, układ immunologiczny, układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy i odgrywa rolę w wielu powszechnie występujących chorobach (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą choroba nerek.) itp.

Istnieją dwie równoważne biologicznie formy: witamina D₂ (ergokalcyferol), pochodzenia roślinnego i witamina D₃ (cholekalcyferol), powstająca w skórze w wyniku działania promieniowania ultrafioletowego B (UVB) lub zwierzęcego. Obie te formy witaminy D nie są aktywne biologicznie. Uzyskuje je poprzez enzymatyczną hydroksylację przy tych samych atomach węgla ich cząsteczek. Pod wpływem hydroksylacji w nerkach i wątrobie powstaje odpowiednio kalcydiol i kalcytriol. W praktyce klinicznej oznacza się kalcydiol, ponieważ kalcytriol ma krótki okres półtrwania.

Białko wiążące witaminę D (VDBP) jest glikoproteina, produkowaną głównie w wątrobie, ale również w nerkach, płucach i mózgu. Odpowiada za transport około 85% metabolitów witaminy D. Udokumentowano związek VDBP z chorobami układu krążenia oraz cukrzycą. Badania nad VDBP przeprowadzane są najczęściej celem odkrycia nowych możliwości terapeutycznych.

Celem pracy przedstawionej do recenzji była:

- Ocena stężenia witaminy D, białka wiążącego witaminę D i receptora witaminy D w populacji ogólnej pacjentów pozostających pod opieką poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej
- Ocena stężenia witaminy D, białka wiążącego witaminę D i receptora witaminy D w grupie pacjentów POZ z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła choroba nerek
- Ocena stężenia witaminy D, białka wiążącego witaminę D i receptora witaminy D w grupie pacjentów z innymi wybranymi chorobami przewlekłymi w populacji poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej

Cele które postawiła doktorantka potencjalnie mogą mieć istotne implikacje kliniczne, szczególnie w podstawowej opiece medycznej, gdzie leczy się pacjentów z chorobami, w których rola witaminy D jest istotna.

Przedstawiona mi do oceny praca ma dość typowy układ tak przygotowanej pracy doktorskiej. Liczy 125 stron, 35 tabel i 38 rycin. Doktorantka cytuje 134 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego dotyczącego badanych zagadnień. We wstępie Doktorantka omówiła metabolizm witaminy D, białko wiążące i receptory dla witaminy D, oraz działanie i rolę w ustroju witaminy D, następnie przedstawiła populację badaną oraz metodykę oznaczeń. Uzyskane wyniki są umieszczone w licznych rycinach i tabelach. Pracę kończy dyskusja i 8 wniosków podsumowujących wyniki badań.

Doktorantka badaniem objęła grupę 256 dorosłych pacjentów w wieku 19-65 lat będących pod opieką Akademickiej Praktyki Medycyny Rodzinnej w Białymstoku w roku 2019. Pacjenci byli podzieleni w zależności od występujących chorób na grupę kontrolną, liczącą 56 pacjentów bez chorób przewlekłych i leczenia farmakologicznego oraz grupę badaną, obejmującą 196 pacjentów (47 mężczyzn i 149 kobiet) z chorobami przewlekłymi, którą podzielono na 4 grupy: grupę z nadciśnieniem tętniczym, grupę z cukrzycą, grupę z przewlekłą chorobą nerek i grupę z zaburzeniami lipidowymi. Mediana wieku pacjentów w grupie badanej wynosiła 58 lat. Przed pobraniem krwi do badań pacjenci wypełnili ankiety uwzględniające wiek, płeć, choroby przewlekłe, przyjmowane leki, narażenie na dym papierosowy, suplementację preparatami witaminy D. Dodatkowo w oparciu o dokumentację medyczną uzyskano aktualne wyniki badań laboratoryjnych. Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej oznaczono w surowicy stężenia

całkowitej witaminy D₃ (Total 25(OH)), 1,25-dihydroksywitaminy D₃, białka wiążącego witaminę D oraz receptora witaminy D za pomocą immunoenzymatycznych testów ELISA.

Doktorantka podkreśliła ograniczenia swoich badań co częściowo wynikało z małych grup z chorobami przewlekłymi jak i braku możliwości oceny prospektywnej stężeń witaminy D, VDBP oraz VDR w warunkach POZ ze względu na pandemię COVID-19. Badana grupa odzwierciedla populację osób będących pod opieką POZ.

W uzyskanym wynikach doktorantka wykazała:

- niedobór witaminy D w postaci obniżonego stężenia 25(OH)D₃ u prawie połowy (43,9% pacjentów -86 osób).
- u kobiet w porównaniu z mężczyznami istotnie statystycznie wyższe stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D₃
- W całej grupie badanej istotnie statystycznie spadek stężenia witaminy D, stężenia całkowitego kalcydiolu wraz ze wzrostem stężenia triglicerydów oraz ze wzrostem stężenia glukozy na czczo
- Brak różnic wartości stężeń 25(OH)D₃, 1α,25(OH)₂D₃, VDBP oraz VDR pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, dyslipidemią, niewydolnością serca i niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną.
- Istotnie statystycznie korelacje metabolitów witaminy D, VDBP i VDR w zależności od zmiennych, takich jak, płeć, masa ciała, BMI, wartości ciśnienia tętniczego, czynności serca, stężenia parametrów biochemicznych oraz współistnienie innych chorób.
- U pacjentów z cukrzycą istotnie statystycznie wyższe stężenie VDR w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy
- istotnie statystycznie niższe stężenia 1α,25-hydroksywitaminy D₃ u pacjentów stosujących ACEI
- istotnie statystycznie wyższe stężenie 25(OH)D₃ u pacjentów stosujących diuretyki

Uwagi recenzenta:

- Stosunkowo małe grupy ograniczają wartość badania (doktorantka jest świadoma tego)
- Grupa z przewlekłą chorobą nerek była bardzo nieliczna w porównaniu z innymi

- W piśmiennictwie drobne błędy:
 - Brak dokładnych danych bibliograficznych np. w pozycji nr 9 brak tomu i stron a w pozycji 86 roku
 - Drobne błędy literowe w tekście np. tabele 31, 32, 33 w tytułach tabel napisano wybranymi zamiast wybranyymi (ten sam błąd w spisie tabel) czy też w dyskusji str 81 gospodarki wapniowo-fosforanowej zamiast fosforanowej

Wymienione poniżej uwagi mają przede wszystkim charakter korektorski lub redakcyjny.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi poszerzenie wiedzy o stężeniu witaminy D, białka wiążącego witaminę D i jej receptora w wybranych jednostkach chorobowych, które dominują w populacji pozostającej pod opieką podstawowej opieki zdrowotnej.

Rozprawa doktorska lekarz Barbary Musiałowskiej-Lejczyk spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 poz. 1789 z późniejszymi zmianami) 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 z późn. zm.)”

Dlatego wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Barbary Musiałowskiej-Lejczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych
Centralny Szpital Kliniczny UCM WUM

prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko