



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Warszawa 7.08.2023

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Małgorzaty Rudzińskiej

„Stężenie witaminy D i białka wiążącego witaminę D (VDBP) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.”

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu krążenia w Polsce. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i jest jedną z najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wartości ciśnienia skurczowego wzrastają wraz z wiekiem pacjentów, natomiast wartości ciśnienia rozkurczowego osiągają szczyt w piątej dekadzie życia. Nadciśnienie dzielimy na pierwotne, rozpoznawane w 90% przypadków i wtórne, głównie nerkowopochodne. Około 1/3 osób dorosłych choruje na nadciśnienie tętnicze, a 1/3 z nich ma upośledzoną funkcję nerek. Ze względu na powszechność występowania stanowi duży problem społeczny. Witamina D jest ważnym regulatorem metabolizmu wapnia i fosforu, a także wpływa na efekty pozaszkieletowe na układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy, układ hormonalny, układ odpornościowy itp., a także na różnicowanie i wzrost komórek.

Pod nazwą witamina D kryją się dwie równoważne biologicznie formy: witamina D₂, zwana również ergokalcyferolem, pochodząca z roślinnych źródeł pokarmowych i podawana w postaci doustnych suplementów, oraz witamina D₃, znana również jako cholekalcyferol, która powstaje na skutek ekspozycji skóry na działanie promieniowania ultrafioletowego B (UVB) pochodzącego ze światła słonecznego i dostarczana jest w takich pokarmach, jak tłuste ryby, produkty wzbogacane witaminą D (mleko, soki, margaryny, jogurty, produkty zbożowe, soja) oraz w doustnych suplementach. Na całym świecie najważniejszym źródłem witaminy D jest skóra, syntetyzująca pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UVB pochodzące ze światła słonecznego. Około 80% witaminy D powstaje w skórze pod wpływem promieni UV, natomiast pozostałe 20%

jest dostarczane z pokarmem. Krążąca we krwi witamina D jest zarówno pochodzenia egzogenego (ergokalcyferol) jak i endogennego (cholekalcyferol). Zarówno witamina D₂, jak i D₃ nie mają aktywności biologicznej. Uzyskuje je poprzez enzymatyczną hydroksylację przy tych samych atomach węgla ich cząsteczek. Witamina D ulega dwustopniowej hydroksylacji. Pierwszy etap odbywa się w wątrobie, gdzie powstaje 25-hydroksy witamina D [25(OH)D], czyli 25-hydroksycholekalcyferol (kalcydiol), kolejny głównie w nerkach, gdzie powstaje aktywna postać witaminy D, czyli 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferol [1,25-(OH)₂D] – kalcytriol. Kalcytriol ma czas półtrwania 4-6 godzin, natomiast kalcydiol 3 tygodnie, dlatego też ta forma jest oznaczana w praktyce klinicznej do oznaczania stężeń witaminy D.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na narastanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej wraz ze zwiększaniem się oddalenia od równika (szerokością geograficzną) i ekspozycją na UVB. Działanie aktywnego metabolitu witaminy D na serce i naczynia krwionośne jest wielokierunkowe. Hormon posiada zdolność regulacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), hamuje też proliferację mięśniówki naczyń oraz kardiomiocytów (redukcja przerostu lewej komory serca). Rola witaminy D w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie jest do końca jasna.

Celem pracy przedstawionej do recenzji była:

- ocena stężenia witaminy D oraz białka wiążącego witaminę D (VDBP) u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz porównanie stężenia witaminy D i białka wiążącego witaminę D w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i osób z grupy referencyjnej.
- ocena korelacji stężenia witaminy D i białka wiążącego witaminę D u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych i chorób współistniejących.
- ocena stężenia receptora witaminy D (VDR) i aktywnego metabolitu witaminy D -1,25(OH)₂D₃ w grupie badanej i grupie referencyjnej.
- ocena korelacji stężenia receptora witaminy D (VDR) i aktywnego metabolitu witaminy D - 1,25(OH)₂D₃ u pacjentów z grupy badanej względem wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych oraz chorób współistniejących.
- ocena korelacji stężenia witaminy D i białka wiążącego witaminę D u pacjentów z grupy badanej, stosujących suplementację witaminy D.

Są to cele warte podjętych badań, potencjalnie mogące mieć istotne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona mi do oceny praca ma dość typowy układ tak przygotowanej pracy doktorskiej. Liczy 124 stron, 29 tabel i 47 rycin, bardzo obszerny aneks zawierający kwestionariusze badań i informacje dietetyczne rozdawane pacjentom. Doktorantka cytuje 135 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego dotyczącego badanych zagadnień. Praca jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Obszerny wstęp omawia działanie i rolę w ustroju witaminy D i problem nadciśnienia tętniczego i w wystarczający sposób uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metoda badań przedstawione zostały dokładnie, przejrzysto i pozwalają na powtórzenie badań. W sposób czytelny przedstawiono kryteria włączenia pacjentów do badania. Wyniki przedstawione w bardzo licznych tabelach i rycinach. Pracę kończy dyskusja i 8 wniosków wynikających z uzyskanych rezultatów odpowiadających na cele rozprawy doktorskiej.

Doktorantka badaniem objęła grupę 185 pacjentów (85 mężczyzn i 100 kobiet) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, pozostających pod opieką Akademickiej Praktyki Medycyny Rodzinnej w Białymstoku w roku 2019 (badanie prospektywne).

Mediana wieku pacjentów w grupie badanej wynosiła 59 lat a mediana wywiadu nadciśnienia tętniczego w badanej populacji wynosiła 8 lat (min 0,01; max 34). Prawie wszyscy chorzy byli leczeni lekami hipotensyjnymi w połączeniu z leczeniem nefarmakologicznym. Podczas wizyty w Poradni przeprowadzono pomiary gabinetowe ciśnienia tętniczego, zalecono kontrolę wartości ciśnienia w warunkach domowych oraz wykonanie badań laboratoryjnych. Grupę referencyjną stanowiło 56 osób bez nadciśnienia tętniczego, nie leczących się z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej oznaczono stężenia witaminy D, jej aktywnego metabolitu, białka wiążącego witaminę D (VDBP) i receptora witaminy D (VDR) w surowicy metodą ELISA oraz wykonania podstawowych badań laboratoryjnych.

U wszystkich pacjentów oceniono wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych. Ponadto przeanalizowano parametry kliniczne, choroby współistniejące, stosowane leczenie farmakologiczne oraz suplementację witaminy D. Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono za pomocą programu Statistica 10.

W uzyskanym wynikach doktorantka wykazała, iż pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mieli istotnie statystycznie niższe stężenie witaminy D w surowicy; wśród kobiet zarówno w grupie badanej, jak i w grupie referencyjnej istotnie statystycznie niższe stężenie witaminy D; istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy pacjentów z grupy badanej a częstością pracy serca, wagą ciała, wskaźnikiem BMI, stężeniem glukozy i triglicerydów; istotnie statystycznie niższe stężenie witaminy D w podgrupie wśród pacjentów ze współwystępującą

niewydolnością serca; istotnie statystycznie niższe stężenia VDBP wśród mężczyzn z grupy badanej również w przypadku współwystępującej cukrzycy lub niewydolności serca oraz ujemną korelację pomiędzy stężeniem VDBP a skurczowym ciśnieniem tętniczym, poziomem glukozy i wiekiem pacjentów w grupie badanej istotną korelację stężenia 25(OH)D3 i VDBP z stężeniem cholesterolu HDL.

Doktorantka jest świadoma ograniczeń swoich badań co częściowo wynikało z absencji pacjentów pomimo wcześniejszego wyrażenia zgody na udział w badaniu oraz braku możliwości oceny prospektywnej stężeń witaminy D, VDBP oraz VDR w warunkach POZ ze względu na pandemię COVID-19

Uwagi recenzenta:

- Wnioski to raczej podsumowanie wyników
- W piśmiennictwie drobne błędy:
 - W publikacjach nr 3,4, 5 brak dokładnych danych bibliograficznych
 - Nie zawsze utrzymano jednolity format piśmiennictwa np. w publikacji nr 11, 34, 124 numer tomu przed rokiem
 - Brak roku w publikacji numer 122

Wymienione poniżej uwagi mają przede wszystkim charakter korektorski lub redakcyjny. Pomimo tych uwag należy podkreślić rzetelność jej wykonania, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalne możliwości prowadzenia dalszych badań w tej dziedzinie. Podkreślić należy też, iż doktorantka jest świadoma ograniczeń swojej pracy i myślę że pobudzą ją do dalszych badań.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi wkład do wiedzy o działaniu witaminy D i jej roli w leczeniu/zapobieganiu tak powszechnej choroby jaka jest nadciśnienie tętnicze.

Rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Rudzińskiej 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 Małgorzaty Rudzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
www.nefrologia.wum.edu.pl

tel.: +48 22 59 92 658
nefrologia@wum.edu.pl

KIEROWNIK
Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Węzłowych
Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM

prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyścin