

Warszawa, 25.09.2022

Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof. IPCZD  
Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka  
Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20; 04-730 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**lek. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej**

**pt. „Porównanie monitorowanej suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych  
przedwcześnie z terapią standardową - badanie z randomizacją.”**

Promotor: dr hab. n. med. Renata Bokiniec

Promotor pomocniczy: dr n. med. Joanna Seliga-Siwecka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy niezmiernie ważkiego problemu w neonatologicznej praktyce klinicznej jakim jest adekwatna suplementacja witaminą D u noworodków urodzonych przedwcześnie. Z jednej strony, co również podkreśliła doktoranta w swojej dysertacji, konsekwencje niedoboru witaminy D dotyczą nie tylko układu szkieletowego ale również innych narządów. Z drugiej zaś dzieci urodzone przedwcześnie częściej mają stwierdzane niedobory witaminy D po urodzeniu, a noworodki z bardzo małą masą ciała są bardziej narażone na przedawkowanie witaminy D. Dlatego też w ostatnich polskich rekomendacjach (rok 2018), wskazano na potrzebę monitorowania suplementacji witaminą D u dzieci urodzonych poniżej 33 tygodnia ciąży celem uzyskania optymalnych stężeń 25OHD i minimalizacji ryzyka niedoboru lub przedawkowania witaminy D. Prowadzone przez doktorantkę badania zostały zaplanowane, jeszcze przed pojawieniem się polskich wytycznych w tej kwestii, wskazuje to na zainteresowanie tematem i chęć znalezienia rozwiązania ważkiego problemu z codziennej praktyki klinicznej. Taka postawa jest godna szczególnego uznania.

Rozprawa doktorska pt.: „Porównanie monitorowanej suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie z terapią standardową - badanie z randomizacją.” została przygotowana jako cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji, w których doktorantka jest pierwszym autorem. Łączny wskaźnik oddziaływania IF publikacji z cyklu wynosi 7.784 a liczba punktów MNiSW: 198, co również podnosi wartość dysertacji. W skład dysertacji wchodzi poniższe prace:

1. Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK. *Monitored supplementation of vitamin D in preterm neonates- A primary report*. Dev Period Med.2015 Jul-Sep;19(3 Pt 1):313-8

Liczba punktów MNiSW: 13

2. Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK, Seliga-Siwecka J. *MONitored Supplementation of Vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials. 2017 Sep 11;18(1):424

Liczba punktów MNiSW: 25; IF: 2.067

3. Kołodziejczyk-Nowotarska A, Bokiniec R, Seliga-Siwecka J. *Benefits of prenatal and postnatal vitamin D supplementation*. JMS [Internet]. 2021 Mar 30;90(1):e498

Liczba punktów MNiSW: 20

4. Kołodziejczyk-Nowotarska A, Bokiniec R, Seliga-Siwecka J. *Monitored Supplementation of Vitamin D in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial*. Nutrients 2021, 13(10):3442

Liczba punktów MNiSW: 140; IF: 5.717

Należy podkreślić, iż tematyka włączonych do cyklu prac jest spójna i odnosi się do kwestii zapewnienia prawidłowych zasobów witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie. W mojej ocenie tytuł dysertacji nie w pełni odnosi się do treści 4 artykułów włączonych do cyklu. Byłby idealny w przypadku monografii bazującej na treściach zawartych w artykule 4 lub cyklu prac składającego się z artykułu 2 i 4 oraz pracy poglądowej. Ponieważ do cyklu doktorantka włączyła również pracę oryginalną prezentującą wyniki badania obserwacyjnego (artykuł 1), usunęłabym z tytułu fragment: „-badanie z randomizacją”.

Pierwsza opublikowana praca z cyklu pt. „*Monitored supplementation of vitamin D in preterm neonates- A primary report*.” przedstawia wyniki badania obserwacyjnego prowadzonego w latach 2013-2014 w Klinice Neonatologii UW oceniającego efekty monitorowanej suplementacji witaminą D w dawce 500-1000 IU/d u 80 noworodków urodzonych < 33 tygodnia ciąży. Zastosowanie takiej dawki pozwoliło uzyskać optymalne stężenie 25OHD u 71% pacjentów w 4 tygodniu życia. Szkoda, że w publikacji nie podano odsetka noworodków z niedoborem witaminy D przed rozpoczęciem suplementacji, który

byłby punktem odniesienia do wartości uzyskanych w 4 tygodniu życia. Doktoranta potwierdziła, wcześniejsze obserwacje, że dzieci z ELBW są w grupie zwiększonego ryzyka przedawkowania witaminy D ( 24% vs. 13%). Tutaj pojawia się pytanie, jak doktorantka definiowała przedawkowanie- czy jako stężenie 25OHD >100ng/ml, które jest potencjalnie toksyczne, czy też jako stężeniom 25OHD >100ng/ml z towarzyszącą hiperkalcemią i/lub hiperkalciurią. W pracy tej doktorantka słusznie podkreśla duże różnice międzysobnicze, co utwierdza ją w przekonaniu o potrzebie monitorowania suplementacji w tej grupie wiekowej wskazując, jako optymalny czas między pomiarami- 4 tygodnie, co wynika z farmakokinetyki 25OHD. Prowadzenie tego projektu z pewnością przyczyniło się do lepszego zrozumienia problematyki suplementacji witaminą D w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie oraz szlifowania warsztatu naukowego doktorantki. Jak jednak widzimy, Lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska nie poprzestała na tym projekcie. Rozbudził on potrzebę kontynuacji pracy i stał się przyczynkiem do zaplanowanie przez doktorantkę badania z randomizacją, którego protokół opublikowała w czasopiśmie Trials w 2017 roku (artykuł 2) oraz zgodnie z najwyższymi standardami zarejestrowała na ClinicalTrials.gov (NCT03087149). Fakt ten wskazuje na rzeczywiste zaangażowanie i dociekliwość doktorantki, stawianie hipotez badawczych i chęć ich potwierdzenia z użyciem metodologii dającej silniejsze dowody naukowe. Jest to postawa ze wszach miar pożądana w pracy naukowej.

Przed ukazaniem się wyników badania RCT doktorantka przygotowała i opublikowała (ponownie jako pierwszy autor) pracę poglądową pt. „*Benefits of prenatal and postnatal vitamin D supplementation*”. W pracy tej doktorantka bardzo rzeczowo i szeroko omawia zagadnienia związane z wpływem zasobów witaminy D (gł. niedoboru) z okresu prenatalnego i okołoporodowego na układ szkieletowy oraz pozostałe narządy i układy (plejotropowe działanie witaminy D). Doktorantka wskazuje, iż niedobory witaminy D u ciężarnej/ płodu zwiększają ryzyko porodu przedwczesnego, małej masy urodzeniowej. Wskazuje również potencjalne, odległe konsekwencje w postaci wpływu na rozwój intelektualny, zwiększone ryzyka cukrzycy, chorób infekcyjnych układu oddechowego, czy chorób alergicznych. W przypadku tych ostatnich znana jest nieliniowa zależność (J-shape lub U-shape). Lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska krytycznie omawia rozbieżności w dostępnych w tym zakresie publikacjach. Bardzo ważnym fragmentem pracy, ściśle związanym z grupą badaną, jest fragment odnośnie konsekwencji niedoborów witaminy D z okresu prenatalnego/ okołoporodowego u noworodków urodzonych przedwcześnie, w postaci doniesień

wskazujących na zwiększone ryzyko sepsy, NEC, RDS czy BPD- jakże istotnych powikłań wcześniactwa z punktu widzenia lekarza praktyka. Myślę, że warto byłoby w tym fragmencie dodatkowo podkreślić znaczenie właściwej suplementacji w okresie ciąży. Bez wątpienia praca ta stanowi bardzo dobre teoretyczne wprowadzenie do zagadnienia konsekwencji niedoborów witaminy D w okresie prenatalnym. Jednak doktoranta w tym artykule nie poświęca wiele uwagi zagadnieniu suplementacji witaminą D w okresie postnatalnym, choć na to wskazuje tytuł publikacji. Szczęśliwie, do w/w kwestii doktorantka odnosi się we wstępie dysertacji, omawiając rekomendacje różnych towarzystw i zespołów ekspertów.

Ostatnią a jednocześnie najważniejszą publikacją z cyklu jest praca pt. *„Monitored Supplementation of Vitamin D in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial”* opublikowana w *Nutrients* w 2021 w czasopiśmie o bardzo wysokim współczynniku oddziaływania (IF 5.717). Praca ta oczywiście została pozytywnie oceniona przez niezależnych recenzentów, i trudno się z nimi nie zgodzić. Chciałabym podkreślić wysoką wartość merytoryczną oraz metodologiczną pracy (w tym statystycznego opracowania danych). Materiał i metody zostały opisane szczegółowo a jednocześnie bardzo przejrzyste. Zwraca uwagę szczególna staranność i zachowanie wszystkich wymogów dotyczących przygotowania publikacji wyników badań RCT ( The CONSORT Statement). Godna pochwały jest również bardzo dobra prezentacja, jakże licznych wyników badania. Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że do tabeli 1 (Baseline characteristics ) wkraść się drobny błąd. Grupa monitorowana liczy 45 dzieci, podczas gdy w pozostałych tabelach w grupie monitorowanej jest 44 dzieci. Ten drobny błąd nie umniejsza oczywiście wartości merytorycznej pracy. Praca jest niemal perfekcyjnie przygotowana. Sprawny sposób prowadzenia dyskusji świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz doświadczeniu klinicznym, ułatwiającym zrozumienie tematu. Z wielkim żalem odczytałam informację, że nie udało się osiągnąć oczekiwanej liczebności grupy badanej i kontrolnej, co mogło mieć istotny wpływ na brak różnic statystycznych pomiędzy grupami dla wielu analizowanych zmiennych. Bez wątpienia jest to największe ograniczenie badania i może negatywnie wpłynąć na siłę zasadniczego wniosku płynącego z badania, że suplementacja witaminą D u dzieci urodzonych < 33 tygodnia ciąży wymaga monitorowania. Rozumiem, że zaważyły tu względy etyczne, choć w mojej ocenie ryzyko kontynuowania badania przynajmniej do 40 tygodnia PCA było akceptowalne, zwłaszcza w kontekście obowiązujących w innych krajach zaleceń o braku potrzeby monitorowania suplementacji. Na brak istotnego ryzyka wskazują dane

prezentowane w tabeli 4. W 40 tygodniu PCA nie odnotowano żadnego przypadku hiperkalcemii w obu grupach, a w 52 tygodniu odsetek hiperkalcemii był nawet wyższy w grupie monitorowanej niż kontrolnej (20% vs. 2,8%), choć oczywiście różnica była nieistotna statystycznie. Podobnie odsetek dzieci z hiperkalciurią był wyższy w 40 tygodniu PCA (35,5% vs 19%), choć nieistotny statystycznie. Innym rozwiązaniem na kontynuację badania była dalsza rekrutacja z zastrzeżeniem, że w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli potencjalne toksyczne stężenia nastąpi zmiana postępowania (odstawienie witaminy D). Możliwe byłoby wówczas przeprowadzenie statystycznej analizy danych zarówno w formule „per protocol” jak i „intention to treat”, jednak przy zachowaniu oczekiwanej liczebności populacji badanej.

Z obowiązku recenzenta chciałabym się jeszcze krótko odnieść do pozostałych elementów dysertacji, która została opublikowana na 71 stronach. Streszczenie, pozwala po krótko zapoznać się z założeniami, celem, wynikami oraz wnioskami z przeprowadzonego badania z randomizacją. W streszczeniu publikacja 1 w której przedstawiano wstępne wyniki prowadzonego badania została z niezrozumiałego powodu pominięta. Czytając streszczenie odnosi się wrażenie, że na cykl składają się 3 a nie 4 publikacje. A w mojej ocenie prowadzone przez doktorantkę badanie obserwacyjne, opublikowane w 2015 roku jest niezmiernie ważne i jak wspomniałam wcześniej miało istotny wpływ na kształt zaprojektowanego badania z randomizacją.

Wstęp jest zwięzłym wprowadzeniem teoretycznym do zagadnienia suplementacji witaminą D u noworodków urodzonych przedwcześnie. Oczywiście jego istotnym uzupełnieniem są treści zawarte w artykule 3. Uważam jednak, że umieszczenie we wstępie paragrafu omawiającego wyniki dotychczas, niezbyt licznych badań (tylko kilka z randomizacją) dotyczących efektów suplementacji witaminą D w różnych dawkach u dzieci urodzonych przedwcześnie istotnie wzbogaciłoby dysertację i dało szerszy kontekst dla wyników badania własnego. Dotychczasowe badania wskazują, iż u najbardziej niedojrzałych wcześniaków witamina D w dawce 400 IU/d jest niewystarczająca, oraz że jest bardzo duży rozrzut w odpowiedzi przy dawkowaniu 800-1000 IU/d. Przedstawienie wyników własnego badania RCT dotyczącego suplementacji witaminą D u wcześniaków na tle wcześniejszych, nielicznych przecież publikacji, podkreśliłoby jeszcze bardziej, wysoką wartość poznawczą prowadzonej przez doktorantkę pracy, jej unikatowość i znaczenie praktyczne.

W akapicie poświęconym toksyczności witaminy D lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska odnosi się do tego zagadnienia z pełną znajomością tematu, uwzględniając różnice wynikające

z wcześniactwa, jak możliwy niższy próg 25OHD, przy którym można spodziewać się objawów. Osobiście poruszyłabym w tym miejscu również kwestię konieczności różnicowania przyczyny hiperkalcemii/ hiperkalciurii u noworodków urodzonych przedwcześnie, które częściej są wynikiem osteopenii wcześniaków z niedostatecznej podaży fosforanów niż przedawkowania witaminy D. W różnicowaniu decydujące będzie stężenie fosforanów we krwi (podwyższone lub w normie w hiperwitaminozie D a obniżone w osteopenii).

Drobna uwaga krytyczna dotyczy zarówno tytułu jak i zawartości tabeli 1 („*Tabela 1. Definicja stanu odżywienia w witaminę D opracowana w zależności od stężenia 25(OH)D w populacji pediatrycznej*”) zamieszczonej we wstępie. Stwierdzenie „stan odżywienia w witaminę D” jest co najmniej niefortunne, bardziej odpowiednie byłoby określenie: „ „Ocena ustrojowych zasobów witaminy D na podstawie stężenia 25OHD...” . Dodatkowo, w tabeli brakuje polskich zaleceń z 2018 roku oraz zwraca uwagę błędne cytowanie (13,15)- niezgodne z listą publikacji oraz błędny rok zaleceń ESPGHN.

W oddzielnym rozdziale lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska precyzyjnie przedstawia przyjętą hipotezę badawczą oraz pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe. Skoro hipoteza badawcza zakłada, że terapia monitorowana jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza, uważam, że pierwotnym punktem końcowym powinien być odsetek dzieci z optymalnymi zasobami witaminy D (oczekiwanym zakresem stężeń 25OHD), z niedoborem witaminy D (<20ng/ml) oraz stężeniem potencjalnie toksycznym ( >100ng/ml) a nie średnie stężenie 25OHD. Jednocześnie chciałabym podkreślić, że wysokie stężenie 25OHD nie jest jednoznaczne z objawami przedawkowania w postaci hiperkalcemii/ hiperkalciurii czy kamicy. Ważne jest zatem aby objawy toksyczności (hiperkalcemia, hiperkalciuria, kamica/zwapnienia w USG) oceniać łącznie ze stężeniem 25OHD. Drobna krytyczna uwaga językowa dotyczy niefortunnego użycia sformułowania *”występowanie nadmiaru wapnia”* w kontekście suplementacji witaminą D. Zapewne Doktorantka, miała na myśli hiperkalcemię jako objaw przedawkowania witaminy.

W mojej ocenie rozdział „Podsumowanie i wnioski” jest szczególnie istotny w przypadku doktoratu przygotowanego jako cykl publikacji, gdyż pozwala na zbiorcze przedstawienie najważniejszych wyników prowadzonych prac badawczych. W tej części spodziewałabym się podsumowania najważniejszych wyników z obu prac badawczych. Niestety pewien niedosyt pozostawia dość skrótowa forma podsumowania, ograniczająca się

w zasadzie do wyników badania z randomizacją. W takiej sytuacji warto by było unikać zdań które nie wnoszą precyzyjnej informacji („Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w średnim stężeniu witaminy D w 52 tygodniu wieku ciążowego” – nie wiadomo w której grupie było wyższe stężenie, poza tym powinien być wiek postkonceptyjny a nie ciążowy). Odczuwany dysonans wiąże z rozbudzonymi oczekiwaniami po zapoznaniu się z pełną treścią artykułów oryginalnych, szczególnie tego opublikowanego w *Nutrients*, charakteryzującego Doktorantkę jako znawcę tematu, profesjonalnie prezentującego niezmiernie interesujące wyniki badania RCT, z pełną świadomością możliwych ograniczeń badania, szczególnie mniejszej niż wyliczono liczebności grup, co zostało jasno przedstawione w końcowej części dyskusji artykułu nr 4. Doktorantka sformułowała 6 wniosków, jednak nie wszystkie (wniosek 3 i 4) odnoszą się bezpośrednio do hipotezy badawczej i celu badania. W mojej opinii wyniki uzyskanych przez doktorantkę badań wskazują jednoznacznie, iż suplementacja witaminą D u noworodków urodzonych < 33 tygodnia pod kontrolą stężenia 25OHD we krwi jest bezpieczniejsza, gdyż zmniejsza ryzyko osiągnięcia potencjalnie toksycznych stężeń 25OHD w 40 tygodniu wieku postkonceptyjnego. Trudno mi się natomiast zgodzić z drugą częścią wniosku 6, który ma całkowicie spekulacyjny charakter, gdyż pozostaje bez związku z prowadzonymi przez Doktorantkę badaniami. Jak wskazują dotychczasowe badania RCT suplementacja witaminą D w wyższych dawkach 800-1000IU/d pozwala szybciej wyrównać niedobory i z tego powodu byłaby pożądana szczególnie w populacji o wysokim odsetku osób z niedoborami. Chciałabym zauważyć, że po 4 tygodniach suplementacji nadal 45-50% noworodków miało stężenie 25OHD <30ng/ml (niedobór/ suboptymalne zasoby).

Z innych drobnych, czysto technicznych uwag, nie mających jednak wpływu na bardzo wysoką wartość merytoryczną pracy jest błędne umiejscowienie spisu treści na stronie 5 zamiast na stronie 2, oraz brak nazwy czasopisma w pozycji 4 i niepełna lista autorów w pozycji 22 piśmiennictwa. Warto podkreślić, iż lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska załączyła również 2 pozytywne opinie Komisji Bioetycznej przy WUM z roku 2014 i 2016 dotyczące badania RCT oraz oświadczenia wszystkich współautorów artykułów włączonych do cyklu publikacji o udziale jakościowym i ilościowym w ich powstaniu.

#### Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę, pomimo zgłoszonych przeze mnie uwag, dotyczących tytułu, sugestii poszerzenia wstępu o wyniki badań z randomizacją dotyczących

suplementacji różnymi dawkami witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie celem mocniejszego wyeksponowania unikatowych wyników własnych, czy potrzeby modyfikacji wniosków oceniam jako niezwykle wartościową, nie tylko z punktu widzenia naukowego, ale również istotnych implikacji i możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej. Powyższe uwagi jak i inne drobne niezręczności językowe czy niedopatrzona nie umniejszają bardzo wysokiej wartości poznawczej i merytorycznej 4 opublikowanych prac będących podstawą dysertacji. Rozprawa doktorska lek. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego oraz wskazuje na pełen profesjonalizm w planowaniu, realizacji, opracowaniu i analizie danych oraz publikacji w renomowanych czasopismach. Cykl publikacji będący przedmiotem ocenianej dysertacji, z jednej strony wskazuje iż Doktoranta dysponuje bogatym warsztatem i stosowną wiedzą teoretyczną do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, z drugiej zaś imponuje determinacją w poszukiwaniu rozwiązania identyfikowanych problemów klinicznych. Rozprawa doktorska lek med. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r, przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r poz.1669 z późn.zm). W związku z tym wnioskuje do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na nowatorski charakter przeprowadzonego badania, o istotnych implikacjach klinicznych wnioskuje o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem,



Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof. IPCZD