

Katowice / 21-06-2022

Recenzja

Klinika Neonatologii
i Intensywnej Terapii
Noworodka

40-752, Katowice,
ul. Medyków 16
www.sum.edu.pl

Kierownik
prof. dr hab. n.med. i n. o zdr.
Iwona Maruniak-Chudek
tel.: (+48 32) 20715151
ichudek@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 2071780
fax: (+48 32) 2071781
kitipn@sum.edu.pl

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej

pt. „Porównanie monitorowania suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie z terapią standardową – badanie z randomizacją.”

Witamina D jest jednym z „gorących tematów” w medycynie ostatnich lat, także w neonatologii. Wykazane niedobory stwierdzone szeroko w populacji, w różnych grupach wiekowych, a jednocześnie wyniki badań wskazujące na wielopunktowość działania witaminy D, stały się mocnym impulsem do szeroko zakrojonych działań promujących suplementację tej substancji. Zarówno towarzystwa naukowe i instytuty medyczne, jak i producenci suplementów diety zaczęli aktywnie promować spożywanie doustnych preparatów Vit D3. Niewątpliwa i udokumentowana wynikami wielu projektów badawczych potrzeba walki z niedoborami tej witaminy, nie może przesłaniać pełnego obrazu, w który wpisane są fizjologiczne szlaki jej przemian w organizmie i patofizjologiczne efekty nadmiaru; skutki uboczne zbyt wysokiego stężenia są znane i dobrze opisane, a ich istotność nie powinna być pomijana w praktyce lekarskiej. Aktualny stan wiedzy w tym temacie nie jest satysfakcjonujący, gdyż zakres rekomendowanych dawek jest szeroki, a stężenia uznane za ekstremalnie niskie lub toksyczne, chociaż zbliżone w wartościach, jednak różnią się między sobą. Wątpliwości budzi również fakt stosowania suplementacji bez monitorowania stężeń, a bazujący wyłącznie na rekomendacjach. Coraz powszechniej uznawana wiedza o indywidualnych, osobniczo zmiennych reakcjach organizmu w zakresie wielu procesów

biofizycznych i przemian biochemicznych nakazuje jej uwzględnianie również w indywidualizacji leczenia. Wiedza ta jednak nie jest prosta, wciąż brakuje pełnych danych i szerokiego oglądu zagadnienia. Poprawie tej sytuacji niewątpliwie sprzyja dostarczenie wiarygodnych wyników obserwacji klinicznych i projektów badawczych. Przedłożona do oceny praca doktorska Pani Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej, bazująca na cyklu Jej publikacji, jest doskonałym przykładem takiego działania, kiedy nauka przekłada się bezpośrednio na codzienną praktykę kliniczną.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Przedstawioną do oceny rozprawę rozpoczynają przedstawione w języku polskim i angielskim **Słowa kluczowe**, po których umieszczony jest **Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską**. Jest to monotematyczny cykl czterech artykułów, w których lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska jest pierwszym autorem. Pierwsza publikacja pt. **Monitored supplementation of vitamin D in preterm neonates – A primary report**, została opublikowana w czasopiśmie *Developmental Period Medicine* w 2015 roku [Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK. *Dev Period Med.* 2015 Jul-Sep;19(3P11):313-318]. Następna publikacja w 2017 roku pojawiła się w *Trials*, **Monitored Supplementation of Vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial** [Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK., Seliga-Siwecka J. *Trials.* 2017 Sep 11;18(1):424]. Kolejna pod tytułem: **Benefits of prenatal and postnatal vitamin D supplementation**, ukazała się w 2021 roku w wydaniu elektronicznym *Journal of Medical Science* [Kołodziejczyk-Nowotarska A, Bokiniec R, Seliga-Siwecka J. *JMS [Internet]* 2021 Mar30;90(1):e498]. Czwartą pracę zatytułowaną **Monitored Supplementation of Vitamin D in Preterm Infants: A Randomised Controlled Trial** opublikowało wydawnictwo MPDI w czasopiśmie *Nutrients* w 2021 roku [Kołodziejczyk-Nowotarska A, Bokiniec R, Seliga-Siwecka J. *Nutrients.* 202117 Sep 11;18(1):424]. Publikacje 2. i 4. ukazały się w czasopismach objętych ewaluacją z podaniem współczynnika oddziaływania (Impact Factor, IF). Sumaryczny IF cyklu wynosi 7,784, a w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 198 pkt.

Kolejnym elementem rozprawy są: **Spis treści, Wykaz skrótów** oraz **Streszczenia w języku polskim i angielskim**, po których następuje **Wstęp**. W rozdziale tym Autorka w sposób klarowny i zwięzły przedstawiła dotychczasowe najważniejsze dane na temat

witaminy D, jej pochodzenia, udziału w metabolizmie (w tym: sposobów oddziaływania), metod pomiarowych i proponowanych norm. Doktorantka zwraca uwagę na zasadność oznaczania stężenia witaminy D metodą chromatografii cieczowo-tandemowej spektrometrii mas rozcieńczenia izotopowego [ID-LC MS/MS] z uwagi na większą stabilność i dłuższy okres półtrwania uznanego za biomarker 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D) oraz występowanie w populacji niemowląt wyższych stężeń formy izomerycznej 3-epi 25(OH)D potencjalnie fałszywie zawyżającej wartości witaminy D. Drugim podkreślonym przez Autorkę zagadnieniem jest różnica w proponowanych przez różne stowarzyszenia naukowe (IOM, ESPGHAN, AAP, zalecenia środkowoeuropejskie) wartościach niedoborowych, stężeniach toksycznych i rekomendowanych dawkach, przy czym zakres tych ostatnich waha się od 200 do 1000IU/dobę. Doktorantka zwraca uwagę na bezsprzeczną potrzebę suplementacji, ale również na możliwe skutki uboczne nadmiaru podawanej witaminy D, w tym przebiegające początkowo bezobjawowo, a mogące prowadzić ostatecznie do poważnych powikłań.

W rozdziale ***Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji***, Autorka wskazuje na zasadność potwierdzenia w badaniach klinicznych rekomendacji polskich z 2018 roku odnośnie monitorowanego dawkowania witaminy D w populacji wcześniaków \leq 32 t.c. Podjęcie badań we wspomnianym temacie Doktorantka rozpoczęła od przeprowadzenia obserwacji w targetowej populacji 80 noworodków, u których modyfikowała suplementację w zależności od stężenia witaminy D i w 19% przypadków zaprzestała suplementacji z uwagi na wartości 25-hydroksycholekalcyferolu przekraczające normę. Wyniki te leżały u podstaw opracowania autorskiego projektu badawczego, zarejestrowanego w bazie Clinical Trials i spełniającego model PICO, opisanego w drugiej publikacji. W trakcie prowadzenia obserwacji lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska opublikowała 3. pracę, będącą przeglądem aktualnego piśmiennictwa na temat działania witaminy D w okresie prenatalnym i wczesnym postnatalnym, a wyniki Jej projektu badawczego stanowią treść 4. publikacji.

W kolejnym rozdziale Autorka podsumowuje ***Założenia i cel pracy***, którym jest udowodnienie efektywniejszej i bezpieczniejszej suplementacji witaminy D3 u wcześniaków pomiędzy 24 a 32 t.c. w oparciu o prowadzenie monitorowania stężeń 25(OH)D. Za zakres normy przyjęto stężenia pomiędzy 20 a 80 ng/ml, wartości 25-(OH)D były badane po urodzeniu, w 4 tygodniu życia oraz kolejno w 32, 40 i 52 \pm 2tyg. wieku postkonceptyjnego, a dawka suplementowana wynosiła 500IU terapii standardowej (co łącznie z uwzględnieniem pozostałych źródeł suplementacji dawało 800-1000IU).

Następowo w dysertacji załączone są wszystkie **cztery publikacje**. Ukazały się one w czasopismach recenzowanych, a opisany w nich sposób przeprowadzenia: eksperymentów medycznych, przedstawienia wyników i poprowadzenia dyskusji nie budzi najmniejszych wątpliwości i zyskał akceptację niezależnych recenzentów.

W **Podsumowaniu i wnioskach** Autorka podkreśla, że u 23% wcześniaków z grupy kontrolnej (terapii standardowej) konieczne było wstrzymanie podaży witaminy D po uzyskaniu wyników jej stężenia w 40 tygodniu postkonceptyjnym przekraczającym 90ng/ml. Skutki uboczne potencjalnie przypisywane nadmiernej podaży witaminy D obserwowano w obu grupach (badanej-monitorowanej i kontrolnej-standardowej terapii), a różnice pomiędzy nimi nie osiągnęły istotności statystycznej. Przedstawione wnioski w liczbie 6. bazują na przeprowadzonych obserwacjach oraz szerokim przeglądzie aktualnego piśmiennictwa w tym temacie, są zasadne, uprawnione i sformułowane (szczególnie wniosek 6) z należąca ostrożnością. Badaczka w bardzo wyważony sposób wskazuje na zasadność prowadzenia monitorowania – które jest również działaniem inwazyjnym wynikającym z nakłucia żyły i pobierania krwi – argumentując ten wniosek uzasadnioną uzyskanymi wynikami troską o bezpieczeństwo zdrowotne wrażliwej populacji wcześniaków.

Dysertację kończą: załączona **Bibliografia** aktualna i rzetelnie oddająca wyniki prowadzonych na świecie projektów badawczych w zakresie witaminy D, skan **Opinii Komisji Bioetycznej** przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym aprobującej przeprowadzenie eksperymentu medycznego oraz **Oświadczenia Współautorów** bezsprzecznie wykazujące zasadniczy udział lek. Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej w przeprowadzonych badaniach.

Uwagi recenzenta

Dysertacja została opracowana w nowym trybie prezentacji monotematycznego dorobku naukowego. Wszystkie załączone publikacje uzyskały pozytywne opinie recenzentów, a publikujące je czasopisma znajdują się na liście MNiSW, dodatkowo dwa czasopisma są oceniane współczynnikiem oddziaływania (IF). Doktorantka wykazała się dojrzałym i kompetentnym podejściem do postawionej hipotezy badawczej, prawidłowo przeprowadzając proces naukowej dedukcji i dokumentując go zgodnie z przyjętymi zasadami. Rozprawa wskazuje również na prezentowaną przez Badaczkę umiejętność

połączenia praktyki medycznej z analizą naukową oraz wyciąganiu ostrożnych wniosków. Aspekt praktyczny działań badawczych Doktorantki jest ważny i warty podkreślenia.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. 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. nr 65, poz. 595 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.) i w związku z powyższym przedkładam **Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK

Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Iwona Maruniak-Chudek
prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Iwona Maruniak-Chudek

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Iwona Maruniak-Chudek