

Poznań, 28 czerwca 2024 roku

Dr hab. n. med. Ewa Wysocka
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Medyczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przygotowanej przez
mgr Justynę Malinowską

**pt. Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej
zwiększających ryzyko zgonu i analiza mechanizmów ich przyczyn
w wyselekcjonowanej populacji hospitalizowanych pacjentów**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepiela

Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zgodnie z Uchwałą Nr 72/2024 Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 09.04.2023 r., zacytowaną w piśmie Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu WUM Prof. dr hab. Bolesława Samolińskiego z dnia 11.04.2024 r., przedstawiono do oceny rozprawę doktorską mgr Justyny Malinowskiej, której podstawę stanowią cztery publikacje - w każdej Doktorantka jest pierwszym Autorem:

1. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Ciepiela O. *Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium-Magnesium-Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw*. *Nutrients* 2021; 13(10):3395. doi: 10.3390/nu13103395.
IF 6,706 ; MNiSW 140.

2. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepiela O. *Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death*. *Int J Infect Dis* 2022; 122:543-549. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057.
IF 8,4 ; MNiSW 100.

3. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górka G, Kogut D, Ciepiela O. *Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration*. *J Clin Med* 2023; 12(15):5157. doi: 10.3390/jcm12155157.
IF: 3,9 ; MNiSW 140.

4. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepiela O. *Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome*. *Clin Chem Lab Med* 2024; Doi: 10.1515/cclm-2024-0212.
IF: 6,8 Punkty MNiSW: 100

Sumaryczna punktacja cyklu publikacji wynosi 25,806 IF i 480 MNiSW.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 118 stron i składa się z kilkunastu części: Strona tytułowa, Słowa kluczowe, Podziękowania, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Spis treści, Wykaz zastosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i metody, Podsumowanie i wnioski, Kopie opublikowanych prac, Bibliografia, Spis tabel, Spis rycin, Kwestie etyczne, Zaświadczenia współautorów publikacji o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej.

Współautorzy określili swój udział w przygotowanie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Justyny Malinowskiej i poświadczili wiodący udział Doktorantki oraz Jej procentowy udział w przygotowaniu prac naukowych: 70% w Publikacji Nr 1, 65% w Publikacji Nr 2, 66% w Publikacji Nr 3, 65% w Publikacji Nr 4. Każdy Współautor czterech przedmiotowych prac wyraził także zgodę na wykorzystanie przez mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Rozprawa doktorska dotyczy znaczenia występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wyselekcjonowanej populacji pacjentów leczenia szpitalnego.

Zaburzenia homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów (Ca-Mg-P), które są dokumentowane w badaniach krwi, należą do szerszego pojęcia dyselektroliemii. Krańcowo niskie i wysokie wartości stężeń tych parametrów we krwi, mogą stanowić o zagrożeniu życia człowieka. Medycyna laboratoryjna jest współcześnie istotnym elementem procesu diagnostyczno-terapeutycznego, oceny stanu ogólnego i stopnia zaawansowania choroby pacjenta oraz rokowania. Doktorantka podjęła się trudu oceny znaczenia nieprawidłowych stężeń wapnia, magnezu i fosforanów we krwi u pacjentów hospitalizowanych, wykraczając poza klasyczne przyczyny tych zaburzeń, ale też – nie pomijając ich.

W wstępie rozprawy doktorskiej Kandydatka wyczerpująco przedstawiła aktualny stan wiedzy i informacje wprowadzające w tematykę klinicznego znaczenia oceny gospodarki wapniowej, magnezowej i fosforanowej. Wyczerpująco zaprezentowała pokarmowe źródła tych elektrolitów, omówiła elementy ich homeostazy i dysregulacji. Przedstawiła wyzwania stojące przed diagnostyką laboratoryjną zaburzeń homeostazy Ca-Mg-P. Wyjaśnienia mogą wymagać stwierdzenia Autorki, że hiperkalcemia jest częstym zaburzeniem elektrolitowym z obserwowaną częstotliwością 4,74% wśród hospitalizowanych pacjentów, a (w kolejnym rozdziale) hipermagnezemia jest uważana za rzadkie zaburzenie w populacji szpitalnej, przy częstości występowania 5,7-9,3%. Końcowa część tego rozdziału stanowi logiczne uzasadnienie założeń rozprawy doktorskiej i sformułowanych celów.

Doktorantka postawiła sobie za cel przygotowanie wysokiej jakości danych dotyczących występowania zaburzeń homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów u pacjentów hospitalizowanych wraz z analizą przyczyn ich występowania oraz wpływu tych dyselektroliemii na rokowanie, w tym przebieg hospitalizacji i śmiertelność szpitalną. Cele szczegółowe obejmowały:

1. określenie częstości występowania zaburzeń Ca-Mg-P w odniesieniu do wieku i płci pacjentów, przyczyny i skutku hospitalizacji, chorób współistniejących oraz stosowanej przewlekłej farmakoterapii;

2. ocenę związku zaburzeń gospodarki Ca-Mg-P z przebiegiem hospitalizacji i śmiertelnością szpitalną, w odniesieniu do wieku i płci pacjentów oraz przyczyny hospitalizacji i obecności chorób współistniejących;
3. analizę wewnątrzkomórkowego stężenia Mg w preparatach krwiopochodnych oraz ocenę związku masywnych transfuzji ze stężeniem magnezu we krwi.

W rozdziale Materiał i metody Doktorantka przedstawiła podsumowanie dotyczące grup badanych i zastosowanej metodyki w każdym z czterech artykułów, co ułatwia przeanalizowanie informacji zawartych w publikacjach. Autorzy prac zastosowali właściwą metodykę badawczą (metody analityczne oraz testy statystyczne), dokonali przejrzystego opracowania wyników, które zostały wnikliwie omówione i przedyskutowane w publikacjach.

Publikacja Nr 1 (*Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. Nutrients 2021; 13(10):3395.*) jest skupiona na ocenie częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w populacji 66450 pacjentów w wieku od 65 r.ż., hospitalizowanych z różnych przyczyn, i dowodzi częstego występowania tych zaburzeń w badanej grupie chorych. Dysmagnezemia ujawniła się jako najczęstsza patologia wśród tych zaburzeń (hipo-Mg i hiper-Mg, łącznie 33%), a stężenie magnezu dodatnio korelowało z wiekiem chorych i ujemnie ze stężeniem witaminy D we krwi.

Publikacja Nr 2 (*Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. Int J Infect Dis 2022; 122:543-549.*) dotyczy 146 chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem COVID-19 i przedstawia częste występowanie hipermagnezemii i hiperfosfatemii, zwiększających ryzyko zgonu w tej grupie chorych, odpowiednio 1,5-krotnie i 2,4-krotnie.

W Publikacji Nr 3 (*Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023; 12(15):5157.*) oceniono wewnątrzkrwinkowe stężenie magnezu w preparatach krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych, KKCz) oraz związek między leczeniem masywnymi transfuzjami tj. powyżej 3 jednostek KKCz/godzinę i stężeniem magnezu we krwi, u 49 chorych, w tym 39 (80%) poddanych zabiegom operacyjnym i 10 (20%) – z powodu krwotoku lub ciężkiej niedokrwistości; u 44 pacjentów (90%) występowały choroby przewlekłe. Na podstawie wyników tej pracy Doktorantka stwierdziła, że „masywne toczenie spowodowało u pacjentów wzrost stężenia magnezu w surowicy”. Autorzy pracy podają, że w 86% przypadków wewnątrzkrwinkowe stężenie magnezu w przetoczonych KKCz było poniżej zakresu wartości referencyjnych, nie wystąpiły powikłania poprzetoczeniowe (immunologiczne i nieimmunologiczne) u tych pacjentów oraz nie wykazano korelacji między magnezem a kreatyniną i kaliem w 24 i 48 godzin po transfuzji. Pacjenci prezentowali różne stężenia magnezu we krwi przed zabiegami operacyjnymi lub koniecznością przetoczenia KKCz (od 0,63 do 1,15 mmol/l) oraz w pracy nie analizowano przyrostów magnezemii (np. deltaMg jako różnica stężeń)

po 24 godzinach i 48 godzinach u poszczególnych chorych, z uwzględnieniem rozpoznań klinicznych. W takiej sytuacji przyczynowo skutkowa konstrukcja zdania jest dość odważna.

Publikacja Nr 4 (*Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome. Clin Chem Lab Med 2024; Doi: 10.1515/cclm-2024-0212.*) przedstawia częstość występowania zaburzeń homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów u 4111 hospitalizowanych pacjentów oraz analizuje ich związek z klinicznym rozpoznaniem, przyjmowanymi lekami i efektem leczenia szpitalnego. W tej populacji pacjentów najczęstszymi zaburzeniami były hiperkalcemia (40,4%) i hipomagnezemia (22,1%). Rozpoznanie chorób przewlekłych istotnie wiązało się z obecnością nieprawidłowych stężeń Ca, Mg i P we krwi. Kandydatka zadaje nieco prowokacyjne pytanie „... czy polipragmazja była przyczyną czy efektem występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej”. Natomiast Autorka słusznie zauważa, że występowanie dysmagnezemii należy rozważać w kontekście zaburzenia funkcji różnych układów i narządów, w tym wielochorobowości, która może wymagać stosowania różnej liczby leków. Ostrożność skłania do analizowania „związków”, „współwystępowania” itp., co w większości swoich wypowiedzi Kandydatka stosuje. W Publikacji Nr 4 przedstawiono także możliwość zwiększenia ryzyka zgonu pacjentów w przypadku występowania analizowanych dyselektrolitemii: 5,4-krotnie dla hiperkalcemii, 4,9-krotnie dla hipermagnezemii i 3,5-krotnie dla hiperfosfatemii.

Doktorantka sprawnie podsumowała wyniki pochodzące z czterech prac i sformułowała pięć wniosków rozprawy doktorskiej. Kandydatka dowiodła częstego występowania zaburzeń gospodarki wapniem, magnezem i fosforanami wśród pacjentów hospitalizowanych, które są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu u tych chorych i to niezależnie od funkcji nerek (1). Autorka sugeruje różnorodne uwarunkowania nieprawidłowych kalcemii, magnezemii i fosfatemii, poza klasycznymi „mono-przyczynami” tych dyselektrolitemii (2), wskazując szczególnie na znaczenie pomiaru stężenia magnezu we krwi do monitorowania stanu pacjenta (3). Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce skupić szczególną uwagę na hipermagnezemii jako dyselektrolitemii zagrażającej życiu (4) i związanej z przeprowadzeniem masywnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych oraz proponować włączenie pomiaru stężenia magnezu we krwi do monitorowania stanu chorego poddawanego takiemu leczeniu (5).

Przeprowadzenie kilku badań naukowych, by przeanalizować różne uwarunkowania i możliwe konsekwencje zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej, w różnych grupach pacjentów oraz ocena znaczenia prognostycznego/rokowniczego nieprawidłowych stężeń tych elektrolitów w surowicy, zasługuje na uznanie. Dowodzi dojrzałości naukowej Kandydatki i dokumentuje znaczenie diagnostyki laboratoryjnej we współczesnej medycynie.

Rozprawa doktorska mgr Justyny Malinowskiej została starannie zaplanowana i zrealizowana. Poszczególne części oparte o 37 pozycji piśmiennictwa, w 86% pochodzące z ostatnich 10 lat, Kandydatka opracowała z dbałością o poprawność języka polskiego.

Podsumowując, w przedłożonej do recenzji rozprawie doktorskiej pt. „Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji hospitalizowanych pacjentów”, mgr Justyna Malinowska wykazała się aktualną wiedzą dotyczącą patofizjologii i znaczenia klinicznego zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej. Kandydatka przedstawiła założenia swoich badań, zastosowała właściwą metodykę badań i zrealizowała zamierzone cele. Wyniki i wnioski rozprawy doktorskiej mgr Justyny Malinowskiej są ważnym głosem dotyczącym użyteczności klinicznej nieprawidłowych stężeń wapnia, magnezu i fosforanów we krwi. Nowością pracy jest wykazanie aktualnych częstości występowania i możliwych uwarunkowań ocenianych dyselektrolitemii w polskiej populacji pacjentów hospitalizowanych, weryfikacja użyteczności klinicznej tych parametrów, zwłaszcza znaczenia rokowniczego oraz zwrócenie uwagi na ryzyko wystąpienia hipermagnezdemii i patomechanizm tego zaburzenia.

Rozprawa doktorska mgr Justyny Malinowskiej spełnia warunki art. 187 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydatka wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną w dyscyplinie nauki o zdrowiu oraz umiejętnością prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Justyny Malinowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Kierownik
Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej

dr hab. n. med. Ewa Wysocka