

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**p.t.: „Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-  
magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza  
mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji  
hospitalizowanych pacjentów”, wykonanej przez mgr Justynę Malinowską,  
pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olgi Ciepeli,  
w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej,  
Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
– w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu**

Śląski Uniwersytet  
Medyczny w Katowicach

Katedra i Zakład Chemii  
Klinicznej i Diagnostyki  
Laboratoryjnej

41-200 Sosnowiec  
ul. Jedności 8  
www.chemklin.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY  
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.  
Katarzyna Komosińska-Vashev  
kvassev@sum.edu.pl

SEKRETARIAT  
tel.: (+48 32) 364 11 50  
fax: (+48 32) 364 11 57  
chem\_klin@sum.edu.pl

Zaburzenia gospodarki magnezowej oraz wapniowej i fosforanowej są powszechne u hospitalizowanych pacjentów, szczególnie w oddziałach intensywnej terapii, jednak rutynowe monitorowanie stężenia jonów wapniowych, fosforanowych i magnezowych w surowicy krwi i ewentualne uzupełnianie niedoborów tych pierwiastków, nie należą do rutynowej praktyki klinicznej. Autorka – w cyklu prac, składających się na rozprawę doktorską, podjęła się oceny częstości występowania zaburzeń gospodarki mineralnej oraz próby wyjaśnienia potencjalnych mechanizmów zaburzeń metabolizmu wapnia, magnezu i fosforu, w wyselekcjonowanych grupach pacjentów hospitalizowanych. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz magnezowej nieodłącznie towarzyszą przewlekłej niewydolności nerek od jej wystąpienia do fazy schyłkowej. Hyperfosfatemia oraz podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy - należą do nieklasycznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, szczególnie w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Z kolei, zarówno niedobory, jak i nadmiary wapnia oraz magnezu mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca i innych problemów sercowo-naczyniowych. Hipomagnezemia może prowadzić do skurczów mięśni, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego, a także zaburzeń neurologicznych. Znacznie rzadziej występująca hipermagnezemia, może powodować poważne konsekwencje zdrowotne, obejmujące bradykardię i niskie ciśnienie krwi, a w skrajnych przypadkach zaburzenia świadomości i depresję oddychania.

Zważywszy zatem, iż zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej mogą stanowić zagrożenie zdrowia i życia, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych, szybka identyfikacja zaburzeń związanych z ich nadmiarem lub niedoborem i wdrożenie właściwego leczenia zapobiec może poważnym powikłaniom zdrowotnym, a nawet zgonom. Temat rozprawy doktorskiej został zatem trafnie wybrany, nie tylko z punktu widzenia poznawczego, ale także aplikacyjnego, stanowiąc ważny element oceny stanu klinicznego pacjentów hospitalizowanych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska porusza zasadną i wpisującą się w aktualne trendy badawcze tematykę, stanowiąc oryginalne uzupełnienie obszaru wiedzy w zakresie pełniejszego poznania biochemicznych mechanizmów powiązanych z występowaniem zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wyselekcjonowanych grupach pacjentów hospitalizowanych, tj. osób w wieku podeszłym, chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2, jak również u biorców masywnych przetoczeń

krwi. Poszukiwania Doktorantki w tej kwestii dotyczą nie tylko identyfikacji i częstości występowania zaburzeń gospodarki Ca-P-Mg w badanych grupach pacjentów, lecz również oceny ich wpływu na śmiertelność szpitalną.

Praca została przygotowana w formie podsumowującego omówienia spójnego tematycznie cyklu 4 publikacji, z których trzy mają charakter prac oryginalnych, zaś jedna – to list do Redakcji o charakterze pracy oryginalnej.

1. Malinowska J, Matecka-Giełdowska M, Ciepela 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; Punkty MNiSW: 140
2. Malinowska J, Matecka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepela 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; Punkty MNiSW: 100
3. Malinowska J, Matecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górska G, Kogut D, Ciepela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. *J Clin Med* 2023; 12(15):5157. doi: 10.3390/jcm12155157; IF: 3,9; Punkty MNiSW: 140
4. Malinowska J, Matecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepela 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

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF dla cyklu prac wynosi 25.806 oraz 480 punktów MNiSW. Prace mają charakter opracowań wieloautorских (od 3 do 6 autorów). We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a dołączone oświadczenia współautorów wskazują na wiodącą rolę Doktorantki w powstaniu publikacji, przedłożonych jako rozprawa doktorska. Deklarowany procentowy udział mgr Justyny Malinowskiej w opracowaniu publikacji wynosił bowiem 70% (praca nr 1), 65% (praca nr 2), 66% (praca nr 3) oraz 65% w przypadku pracy nr 4.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Justyny Malinowskiej, będąca cyklem 4 publikacji pod wspólnym tytułem „Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji hospitalizowanych pacjentów” liczy 118 stron, obejmując spis treści, autoreferat rozprawy doktorskiej (w skład którego wchodzi: wykaz cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim i angielskim, rozdziały stanowiące wprowadzenie do podjętej tematyki badań, założenia i cel pracy, materiały i metody, omówienie uzyskanych wyników, wnioski, piśmiennictwo, oraz pełne teksty przedmiotowych publikacji wraz z oświadczeniami współautorów o wkładzie pracy w ich powstanie). Dołączono również oświadczenie, iż przeprowadzone

badania o charakterze retrospektywnym, nie stanowiły eksperymentu medycznego i nie wymagały uzyskania zgody komisji Bioetycznej WUM – na ich przeprowadzenie.

Tytuł rozprawy doktorskiej, stanowiącej podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora, odpowiada tematyce przedstawionej w czterech publikacjach naukowych, wchodzących w skład cyklu.

We wprowadzeniu, liczącym 35 stron, Autorka odnosi się do realizowanej tematyki badawczej, opisując problem diagnostyki zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej oraz mechanizmy związane z zachowaniem homeostazy gospodarki mineralnej ustroju, jak również – odnosi się do udziału wielu czynników, w tym chorób przewlekłych oraz stosowanej farmakoterapii – na stężenie jonów wapniowych, fosforanowych i magnezowych w osoczu krwi.

Celem badań była retrospektywna analiza częstości występowania dyskalcemii, dysmagnezemia i dysfosfatemii w wybranych grupach pacjentów hospitalizowanych tj. osób w wieku  $\geq 65$  r.ż., chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 oraz biorców masywnych transfuzji krwi. Badaniu poddano także określenie zależności zaburzeń osoczowego profilu jonów Ca, Mg, P i 25(OH)D od płci, wieku, funkcji nerek, chorób towarzyszących, przyjmowanych leków i suplementów, jak również dokonano analizy wpływu stwierdzonych nieprawidłowości i przyczyn ich występowania na śmiertelność pacjentów hospitalizowanych. Celem pracy było ponadto określenie wewnątrzkomórkowego stężenia magnezu w preparatach krwiopochodnych, przetaczanych pacjentom oraz ocena wpływu masywnych transfuzji krwi na stężenie magnezu w surowicy krwi.

Wykonanie powyższych zadań badawczych wymagało działań obejmujących retrospektywnego zebrania danych, statystycznego ich opracowania i analizy. Badania przeprowadziła Doktorantka z zastosowaniem właściwych metod badawczych i statystycznych. Wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu w próbkach KKCz wykorzystanych do przeprowadzenia masywnych transfuzji, oznaczono metodą kolorymetryczną. Wykorzystane w publikacjach wyniki stężeń wapnia całkowitego i zjonizowanego, fosforanów, magnezu, 25(OH)D, jak również albuminy, kreatyniny, wartości pH, saturacji krwi i eGFR – pozyskano ze szpitalnej bazy danych.

W podsumowaniu wyników Doktorantka szczegółowo opisuje uzyskane dane, zawarte w czterech oryginalnych publikacjach cyklu. Będące podstawą publikacji nr 1, analizy statystyczne wyników pozyskanych z bazy szpitalnej 66450 pacjentów w wieku minimum 65 lat, hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM ujawniły, iż zaburzenia gospodarki mineralnej są bardzo częste w tej grupie hospitalizowanych pacjentów. Dysmagnezemia była najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością, występującą u co trzeciego pacjenta w wieku podeszłym, dodatkowo korelując z wiekiem hospitalizowanych osób. Płeć była natomiast istotnym czynnikiem wpływającym na stężenie magnezu, wapnia i witaminy D w surowicy krwi.

W pracy nr 2, będącej retrospektywną analizą wyników badań 146 pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji COVID-19, a pozyskanych z bazy danych Centralnego Szpitala Klinicznego UCK

WUM – wykazano, iż zaburzenia gospodarki Ca-Mg-P bardzo często występują również w tej grupie pacjentów, lecz jedynie w przypadku fosforanów zależne są od ciężkości przebiegu choroby. Stężenie kreatyniny w surowicy i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej były istotnie skorelowane ze stężeniami magnezu i fosforanów w surowicy. Wykazano ponadto, iż hipermagnezemia, hiperfosfatemia i hipowitaminoza D, ale nie hipokalcemia, istotnie zwiększały ryzyko zgonu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Jak podsumowuję Doktorantka, parametry te powinny być zatem rutynowo monitorowane, szczególnie u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek.

Wyniki analizy zaburzeń gospodarki Ca-P-Mg ocenianych w grupie 49 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM, u których dokonano masywnych transfuzji krwi, a będących podstawą publikacji nr 3 – wykazały z kolei, iż masywne transfuzje krwi istotnie zwiększają stężenie magnezu w surowicy biorców. Hipermagnezemia okazała się częstym, a ponadto zagrażającym życiu zaburzeniem elektrolitowym, które może być spowodowane masywną transfuzją. Stąd też zasadnym jest włączenie oznaczeń tego parametru do panelu badań laboratoryjnych, służących monitorowaniu stanu pacjentów po masywnych przetoczeniach krwi.

Ostatnia z publikacji włączonych do cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską mgr Justyny Malinowskiej, tj. list do redakcji o charakterze pracy oryginalnej (publikacja nr 4) – powstała w oparciu o wyniki badań uzyskane od 4111 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM. W pracy dokonano analizy zaburzeń gospodarki Ca-Mg-P w zależności od przyczyny i efektu hospitalizacji, obecności chorób współistniejących oraz przyjmowanych leków i stosowanych suplementów. Hiperkalcemia i hipomagnezemia były najczęściej występującymi zaburzeniami. Nieprawidłowe stężenia badanych parametrów były związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu, a ryzyko to było wyższe dla wartości przekraczających zakres referencyjny, wzrastając ponad 5-krotnie w przypadku hiperkalcemii, niemal 5-krotnie w przypadku hipermagnezemii oraz 3,5-krotnie w przypadku hiperfosfatemii.

Pewnym ograniczeniem podjętych badań był brak jednorodności badanej populacji osób w wieku podeszłym. Nie zastosowano kryteriów wykluczenia dla pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi lub długotrwale przyjmujących leki (diuretyki, cyklosporyna, takrolimus, cis-platyna), mogące wpływać na homeostazę wapniowo-magnezowo-fosforanową. Co więcej, jak pisze sama Autorka w rozdziale Materiały i Metody pracy nr. 1 – niemal 30 % badanych pacjentów cierpiało na schorzenia, które mogły wpływać na oznaczane stężenie Ca, P, Mg i witaminy D w surowicy krwi.

Ponadto w pracy nr 1 nie oznaczano stężenia wapnia zjonizowanego. Stężenia wapnia oznaczono metodą kolorymetryczną i stężenia nie skorygowano w oparciu o stężenie albuminy. Stężenie magnezu również mierzono metodą kolorymetryczną, pozwalającą na ocenę całkowitego stężenia magnezu nie zaś jego frakcji aktywnej biologicznie, którą można ocenić jedynie z użyciem elektrody jonoselektywnej.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne opracowanie naukowe dotyczące występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wybranych populacjach pacjentów hospitalizowanych, prezentując dużą wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Wybór tematu pracy uważam za celowy, zarówno z poznawczego – jak i – przede wszystkim – praktycznego względu, wpisując się w nurt nowoczesnej wiedzy biochemicznej i diagnostycznej, znajdującej zastosowanie w ocenie stanu zdrowia pacjentów hospitalizowanych.

Uprzejmie przedkładam ponadto Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o wyróżnienie rozprawy pt. „Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji hospitalizowanych pacjentów”, wykonanej przez mgr Justynę Malinowską, pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olgi Ciepeli, w Zakładzie Medycyny Laboratoryjnej, Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W ramach przedłożonej pracy doktorskiej, Autorka podjęła się realizacji realizacji badań oceny częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wyselekcjonowanych grupach pacjentów hospitalizowanych. Praca ta wpisując się w aktualne trendy badawcze, stanowi oryginalne uzupełnienie obszaru wiedzy w zakresie pełniejszego poznania biochemicznych mechanizmów powiązanych z zaburzeniami gospodarki Ca-P-Mg w badanych grupach pacjentów, i oceną ich wpływu na śmiertelność szpitalną. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w populacji pacjentów hospitalizowanych w wieku podeszłym, biorców masywnych transfuzji krwi czy też chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Praca doktorska ma charakter nowatorski, wnosi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauk o zdrowiu, a ponadto została przygotowana w formie cyklu 4 spójnych tematycznie publikacji, z których trzy mają charakter prac oryginalnych, zaś jedna – to list do redakcji o charakterze pracy oryginalnej. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF dla cyklu publikacji jest niezwykle wysoki i wynosi 25.806.

Z pełnym zatem przekonaniem stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr Justyny Malinowskiej spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Justyny Malinowskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Sosnowiec, 26.05.2024

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Chemii Klinicznej  
i Diagnostyki Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
*K. Komosińska-Vassev*  
prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu  
Katarzyna Komosińska-Vassev