

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Justyny Malinowskiej

Tytuł rozprawy doktorskiej:

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

Recenzent: dr hab. n. med. Maria Małgorzata Kowalska

Podstawą ubiegania się Pani magister Justyny Malinowskiej o tytuł naukowy doktora jest cykl czterech publikacji, których tematem przewodnim jest ocena zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wybranych grupach hospitalizowanych chorych.

1. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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**
Punkty MNiSW: 140
2. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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 Punkty MNiSW: 100**
3. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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 Punkty MNiSW: 140**
4. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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**

Prace ukazały się w latach 2021 – 2024, w angielskojęzycznych czasopismach o znaczącej wartości IF.

Udział mgr Justyny Malinowskiej w procesie powstawania każdej z tych publikacji był dominujący i wynosił od 65% do 80% wkładu pracy.

Należy podkreślić i pogratulować Doktorantce dużego osiągnięcia, jeszcze przed uzyskaniem stopnia naukowego, jakim jest wysoki **sumaryczny IF - 25,806, 480 punktów MNiSW.**

Liczba cytowań w Web of Science – 9, a Indeks Hirscha – 1.

Wartość naukowa rozprawy

a. Oryginalność badań:

Wartość naukowa powyższych prac została potwierdzona przez pozytywne recenzje. Akceptacja ich do druku wskazuje na aktualność badań i istotny wkład w obecny stan wiedzy o przyczynach i skutkach zaburzeń w przemianach wapniowo-magnezowo-fosforanowych w wybranych populacjach.

Prowadzone przez Doktorantkę badania stanowią, w mojej opinii, istotny wkład do wiedzy o zaburzeniach gospodarki Ca-Mg-P w populacji polskich chorych hospitalizowanych. Mgr Justyna Malinowska potwierdziła istnienie tych zaburzeń w populacji chorych powyżej 65. roku życia, wykazała szczególnie często występującą dysmagnezemię. Uzyskane wyniki badań stanowią cenną informację dla praktyki klinicznej, gdyż różnice geograficzno-żywnościowo-ekonomiczne, zasób minerałów w glebie czy nasłonecznienie (liczba słonecznych dni w roku), nie pozwalają na automatyczne przenoszenie wyników badań z jednej populacji na drugą.

Wnioski z badań dotyczące częstości ocenianych zaburzeń są oparte na bardzo licznych wynikach testów laboratoryjnych.

Wykazanie takiej zależności pozwala na modyfikowanie monitorowania przebiegu choroby i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Optymalizacja leczenia może zapobiegać wydłużeniu czasu hospitalizacji, co również ma istotne znaczenie ekonomiczne.

b. Wartość naukowa artykułów:

1. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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

- Wykazanie istnienia nieprawidłowości w układzie Ca-Mg-P u chorych w wieku powyżej 65 lat, hospitalizowanych z różnych przyczyn;
- Wskazanie niedoboru magnezu, jako najczęściej występującego i zaliczanego do niekorzystnych czynników wpływających na przebieg leczenia, a przede wszystkim zwiększającego ryzyko zgonu;
- Zwrócenie uwagi na zwiększenie liczby chorych z hipermagnezemią, która jest zagrożeniem dla życia.

2. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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

- U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 wykazano zwiększenie ryzyko zgonu aż 2,4-krotnie w przypadku hiperfosfatemii i 1,5-krotnie w przypadku hipermagnezemii. Wykazanie powyższych zależności wskazuje na znaczenie i przydatność monitorowania stężeń magnezu i fosforu u chorych z COVID-19.

3. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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

- Badania wykazały, że w grupie pacjentów otrzymujących masyną transfuzję, utrzymująca się hipermagnezemia występowała statystycznie częściej u chorych, którzy zmarli. Wyniki badań wskazują na przydatność oznaczania stężenia magnezu w monitorowaniu chorych po masywnej transfuzji.

Wyniki przedstawionej pracy są wyjątkowe, ponieważ po raz pierwszy badano równocześnie stężenie magnezu u biorcy oraz w toczonym koncentracie krwinek czerwonych.

4. Malinowska J, Małecka-Gieldowska 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

- Wskazano szereg przyczyn wywołujących zaburzenia homeostazy Ca-Mg-P u chorych hospitalizowanych.
- Wykazano wpływ podwyższonych stężeń badanych elektrolitów na istotne zwiększenie ryzyka zgonu chorego, np. hiperkalcemia i hipermagnezemia zwiększają to ryzyko 5-krotnie, a hiperfosfatemia 3,5-krotnie.
- Wynik badań wskazują na konieczność indywidualnego rozważenia możliwości wystąpienia zaburzeń w tym układzie ze względu na ich negatywny wpływ na zwiększone ryzyko zgonu chorego.

Wartość merytoryczna rozprawy

Załączone kopie prac w sposób czytelny przedstawiają zagadnienia będące tematem poszczególnych publikacji oraz rezultaty badań wzbogacone wykresami i tabelami, co doskonale obrazuje wyniki dla wieloparametrycznych analiz. Doskonale poprowadzona dyskusja, w której mgr Justyna Malinowska analizuje własne wyniki badań na tle danych literaturowych i wyjaśnia przyczyny mogące wpływać na otrzymane różnice. Należy podkreślić, że Doktorantka zwracała również uwagę na różnice wynikające ze stosowanych metod oznaczania oraz doboru badanych grup chorych. Istotnym elementem prac była pełna świadomość tzw. mocnych stron, jak i ograniczeń prowadzonych badań.

W przedstawionej pracy doktorskiej cykl załączonych publikacji poprzedzony jest klarownymi podrozdziałami: Wstęp, Wyzwania diagnostyczne, Założenia i cel pracy. Materiał i metody, Podsumowanie i wnioski, Bibliografia, Spis tabel i rycin. Na końcu pracy doktorskiej załączone są zaświadczenia współautorów.

We Wstępie Doktorantka wykazała się dużą umiejętnością przedstawiania aktualnego stanu wiedzy na temat gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej. Wstęp rozpoczyna informacje dotyczące mechanizmów zapewniających homeostazę omawianych pierwiastków, a bardzo dobrym uzupełnieniem tekstu są czytelne ryciny obrazujące te mechanizmy. Na tym etapie Wstępu zasygnalizowane są już różne drogi przemian, na których może dojść do zaburzeń równowagi między Ca-Mg-P. W nawiązaniu do swojego wykształcenia, Doktorantka wskazuje produkty żywnościowe stanowiące źródło tych pierwiastków, jak również komentuje wpływ czynników zewnętrznych na zawartość wapnia, magnezu i fosforu w artykułach spożywczych.

W dalszej części Doktorantka w sposób szczegółowy opisuje stany kliniczne, w których stwierdzane są zmniejszone oraz podwyższone stężenia omawianych parametrów w surowicy krwi. Dla każdego parametru podane są wartości definiujące jego nieprawidłowe stężenia, po której zamieszczone są wyczerpujące informacje dotyczące nie tylko objawów ze strony różnych narządów/układów, ale także przyczyn mogących je wywołać. Wobec dużej różnorodności przyczyn oraz licznych następstw klinicznych doskonałym uzupełnieniem są tabele czytelnie obrazujące te zależności. Zaprezentowany przez Doktorantkę aktualny stan wiedzy sygnalizował występowanie zaburzeń w gospodarce wapniowo-magnezowo-fosforanowej u chorych z różnym rozpoznaniem, często nielącznym z tego typu patologią. Doktorantka wskazuje na dane literaturowe donoszące o groźnych następstwach w postaci wzrostu ryzyka zgonu chorych.

Na podstawie danych literaturowych Doktorantka w pełni uzasadniła konieczność dalszych badań uzupełniających naszą wiedzę w zakresie częstości występowania, przyczyn i następstw klinicznych zaburzeń w gospodarce Ca-Mg-P.

W celu wyjaśnienia możliwych przyczyn obserwowanych nieprawidłowości, Pani mgr Justyna Malinowska podjęła decyzję o przeprowadzenie badań w populacji wyselekcjonowanej grupy chorych, poddanych hospitalizacji. Wyniki badań laboratoryjnych oraz dane kliniczne pochodziły z bazy szpitalnej chorych hospitalizowanych w latach 2018 – 2023. Analiza wyników już po zamknięciu epizodu pobytu w szpitalu, umożliwiła ocenę parametrów stanowiących główny przedmiot badań, jako czynników wpływających na ryzyko zgonu. Z punktu widzenia klinicznego jest to najcenniejsza informacja, szczególnie istotna, gdy parametr może być rutynowo oznaczany i można wdrożyć adekwatne metody leczenia.

Doktorantka precyzyjnie określiła grupy chorych zakwalifikowanych, zgodnie z Jej wyborem, do poszczególnych etapów badań:

1. Częstość występowania zaburzeń w populacji szpitalnej – wiek powyżej 65. roku życia.
2. Zaburzenia gospodarki Ca-Mg-P u chorych z potwierdzony rozpoznaniem COVID-19, w odniesieniu do danych klinicznych.
3. Wpływ masywnej transfuzji krwi na gospodarkę Ca-Mg-P u chorych po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych.
4. Analiza zależności częstości występowania zaburzeń w odniesieniu do danych klinicznych – dostępne informacje kliniczne

Metody oznaczeń parametrów laboratoryjnych, w tym magnezu wewnątrzkomórkowego, jak również analiza statystyczna nie budzą żadnych zastrzeżeń

Pierwsza z cyklu prac to badania dotyczące częstości występowania dysfunkcji w układzie Ca-Mg-P. Wybór chorych powyżej 65. roku życia jest wyjątkowo trafny wobec wzrastającej liczby osób starszych w populacji polskiej, co przekłada się na zwiększenie odsetka pacjentów hospitalizowanych. Jest to grupa wysokiego ryzyka i powikłanego przebiegu chorób ze względu na często współistniejące schorzenia różnych narządów. Efektem jest szeroki asortyment przyjmowanych leków uzupełniany często różnymi preparatami ziołowymi i suplementami. Zwyczajowo stosowana dieta i częsta dysfunkcja układu pokarmowego prowadzi do zaburzeń przyswajania niezbędnych składników pokarmowych.

Najważniejsze wyniki tych badań to:

- wykazanie istnienia nieprawidłowości w układzie Ca-Mg-P u chorych powyżej 65. roku życia hospitalizowanych z różnych przyczyn;
- wskazanie występowania najczęściej niedoboru magnezu, co jest zaliczane do niekorzystnych czynników wpływających na przebieg leczenia, a przede wszystkim zwiększające ryzyko zgonu;
- zwrócenie uwagi na zwiększenie liczby chorych z hipermagnezemią, która jest zagrożeniem dla życia.

Należy podkreślić znaczenie wyników uzyskanych z analizy ogromnej liczby badań laboratoryjnych, obejmujących łącznie 66 450 oznaczeń, w tym magnezu (31 680), fosforanów (22 707), witaminy D (7 959) oraz wapnia (4 107). Dodatkowe informacje dotyczyły częstości oznaczeń poszczególnych parametrów.

Druga z publikacji wchodząca w skład cyklu badań zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej dotyczyła chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19. Zainteresowania badaczy nową jednostką chorobową wiążą się z ujawnianymi cały czas różnymi powikłaniami po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2. Jest to jednostka charakteryzująca się szerokim panelem zaburzeń, w tym zaburzeniami homeostazy Ca-Mg-P. W ocenie zaburzeń w zakresie Ca-Mg-P u 146 chorych Doktorantka uwzględniła szereg parametrów laboratoryjno-klinicznych (wapń zjonizowany, witamina D3, parametry sprawności funkcji nerek (kreatynina, eGFR), pH i saturacja krwi, płeć, wiek, nasilenie przebiegu choroby i choroby współistniejące). Badania potwierdziły zaburzenia gospodarki Ca-Mg-P, z najczęściej występującą hiperkalcemią oraz zmniejszonymi stężeniami witaminy D, odnotowano także podwyższone stężenia kreatyniny. U chorych, u których obserwację zakończył zgon pacjenta, częściej stwierdzano zmniejszone stężenie wapnia całkowitego, zjonizowanego oraz zwiększenie stężenia magnezu i hiperfosfatemii, a także podwyższone stężenie kreatyniny.

Przy uwzględnieniu w analizie wpływu szeregu czynników, Doktorantka wykazała 1,5-krotne i aż 2,4-krotne zwiększenie ryzyka zgonu w przypadku odpowiednio hipermagnezemii i hiperfosfatemii.

Trzecia publikacja, stanowiąca cykl prac nad homeostazą gospodarki Ca-Mg-P, dotyczy chorych hospitalizowanych z różnych przyczyn, operowanych, u których wykonano maszyną transfuzję krwi. W tych badaniach Doktorantka, w celu zinterpretowania otrzymanych wyników, zaplanowała dodatkowe oznaczenia magnezu w preparatach krwiopochodnych. Kryterium włączenia do badań 49 chorych, to trzykrotny pomiar stężenia magnezu: przed operacją, 24 godziny i 48 godzin po maszynowej transfuzji masy czerwonych krwinek. Z bazy szpitalnej uzupełniono niezbędne dane kliniczne, które mogłyby modyfikować wyniki oznaczeń magnezu: stężenie kreatyniny, eGFR, K, przyczyna hospitalizacji, dializy, choroby przewlekłe, stosowane leki. Doktorantka wykazała wpływ maszynowej transfuzji na stężenia magnezu, które były istotnie wyższe po 24 i 48 godzinach w odniesieniu do stężenia wyjściowego. W związku z obserwowanym w badaniu wysokim odsetkiem preparatów o małym stężeniu magnezu, przyczyną hipermagnezemii jest raczej łagodna hemoliza. U chorych otrzymujących leki o działaniu sedatywnym lub diuretycznym wykazano istotnie wyższe średnie stężenie magnezu.

Najważniejszym wynikiem badań jest wykazanie, że hipermagnezemia występowała statystycznie częściej u chorych, którzy zmarli.

Należy podkreślić, że po raz pierwszy oceniano jednocześnie stężenia magnezu w surowicy krwi biorcy oraz jego stężenia w przetaczanym koncentracie krwinek czerwonych. Ponadto ocena stężenia magnezu wewnątrzkomórkowego u osób zdrowych, jakimi są dawcy, nie należy do często wykonywanych badań.

Czwarta publikacja z cyklu homeostazy Ca-Mg-P jest analizą przyczyn zaburzeń tej homeostazy w populacji chorych hospitalizowanych z różnych przyczyn. Badania zostały zainspirowane nowymi doniesieniami literaturowymi dotyczącymi schorzeń niewiązanych z gospodarką Ca-Mg-P. Badania przeprowadzono na bardzo licznej grupie chorych - 4111. Warunkiem włączenia chorych do analizy były wyniki wszystkich ocenianych parametrów, tj. stężenia wapnia, magnezu, fosforanów, albumin przy przyjęciu oraz dane kliniczne chorego. W badaniu wykazano wpływ na homeostazę Ca-Mg-P długotrwałego przyjmowania

leków, chorób przewlekłych oraz chorób będących przyczyną hospitalizacji. Najczęściej obserwowano hiperkalcemię (40,4%) oraz hipomagnezemię (22,1%). Wśród schorzeń istotne znaczenie miały choroby przytarczyc i choroby wątroby. Spośród leków przyjmowanych długookresowo, wpływających na stężenia badanych parametrów, miały: diuretyki pętłowe, spironolakton i kwas ursodeoksycholowy. Istotnym wynikiem badań było wykazanie wpływu wielolekowości na występowanie podwyższonego stężenia Ca i fosforanów i zmniejszenie stężenia magnezu. Wykazano także brak wpływu przyjmowanych suplementów na stężenie magnezu. Doktorantka przedstawiła wiele różnorodnych przyczyn zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej u chorych hospitalizowanych.

Do najważniejszych wyników należy wykazanie wpływu badanych parametrów na ryzyko zgonu chorego: 5-krotne zwiększenie w odniesieniu do hiperkalcemii i hipermagnezemii oraz 3,5-krotne w przypadku hiperfosfatemii.

Doktorantka zwraca uwagę, że ze względu na różnorodność przyczyn zaburzeń, które powodują zwiększenie ryzyka zgonu chorego, należy indywidualnie ocenić szansę zwiększenia stężenia zwłaszcza Ca, Mg i P.

Uwagi krytyczne

Rozumiem włączenie do planu badań stężenia witaminy D, jakkolwiek interpretacja wyników okazuje się niezmiernie trudna ze względu na jej populacyjne niedobory. Określenie powiązania stężenia witaminy D z różnymi chorobami jest niejednoznaczne. Na to stężenie ma wpływ liczba dni słonecznych oraz status ekonomiczny, czyli możliwość suplementacji i „słonecznych” urlopów.

W ostatniej pracy nie podjęto próby wyjaśnienia możliwych przyczyn braku wpływu suplementacji magnezu na jego stężenie w surowicy.

W podsumowaniu przedstawionej pracy zabrakło mi informacji, jak widzi Pani możliwość wykorzystania wyników badań w swojej zawodowej pracy dietetyka.

Ocena końcowa

W przedstawionej pracy mgr Justyna Malinowska wykazała się dużym stopniem sprawności naukowej, poczynawszy od Wstępu – czyli przeglądu piśmiennictwa, przemyślanego i dokładnie sformułowanego celu pracy, wyznaczenia kryteriów włączenia/wylączenia chorych do badań, jak również podsumowania i wyciągnięcia wniosków. Pełnię umiejętności w poprowadzeniu najtrudniejszej części każdej publikacji, jaką jest dyskusja, Doktorantka zaprezentowała w załączonych publikacjach, które musiały zostać znacznie ograniczone w podrozdziale Podsumowanie i wnioski.

Wysoko oceniam fakt zauważenia przez Doktorantkę problemów związanych z diagnostyką laboratoryjną. Zostałam mile zaskoczona zwróceniem uwagi na zależności między wynikami badań a stosowaną metodą pomiaru, jak również różnymi punktami odcięcia przyjmowanymi przez autorów publikowanych prac. Doktorantka wykazała się wiedzą dotyczącą nie tylko czynników modulujących wynik stężenia wapnia, ale także dyskutowaną wartością oznaczania magnezu w surowicy krwi.

W związku z pozytywną recenzją oraz spełnieniem przez rozprawę doktorską warunków określonych w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), mam przyjemność zwrócić się z prośbą do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu WUM o dopuszczenie mgr Justyny Malinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Justyny Malinowskiej. Doktorantka wykazała wpływ zaburzeń gospodarki Ca-Mg-P na zwiększenie ryzyka zgonu u chorych hospitalizowanych. W pracy przedstawiono szereg przyczyn wpływających na zachwianie homeostazy. Wyniki badań Doktorantki wskazują na użyteczność wdrożenia wskazanych parametrów do monitorowania chorych oraz indywidualne rozważenie możliwości wystąpienia tego typu zaburzeń. Czynnikiem przemawiający za wyróżnieniem jest bardzo wysoka wartość IF - 25,806.