

Łódź, 29 maja 2021 roku

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska  
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii  
I Katedry Pediatrii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Małgorzaty Kluch pt. „*Ocena spożycia witaminy K1, K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki*”, wykonanej pod kierunkiem dr hab. n. med. prof. CZMP Piotra Grzelaka.

W Polsce rośnie liczba osób po przeszczepie nerek będących w grupie zwiększonego ryzyka powikłań ze strony różnych układów i narządów. Najgroźniejsze są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Należy pamiętać, że farmakoterapia potransplantacyjna może przyczynić się do zaostrzenia wielu istniejących już procesów chorobowych lub je wyindukować. U chorych dochodzi do zaburzeń mineralizacji kości, zaburzeń metabolicznych, infekcji oraz częściej występują choroby nowotworowe. Witamina K poza powszechnie znaną funkcją aktywacji czynników krzepnięcia, odgrywa istotną rolę w metabolizmie tkanki kostnej oraz wykazuje znaczącą rolę naczynio-protekcijną, szczególnie w odniesieniu do poprawy elastyczności naczyń wieńcowych. W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost badań nad udziałem witaminy K w hamowaniu postępujących procesów degeneracyjnych w obrębie układu naczyniowego i kostnego. Dotychczas na świecie przeprowadzono niewiele badań u pacjentów po przeszczepie nerek. Przedstawiona mi do recenzji praca jest pierwszym w Polsce badaniem oceniającym spożycie witaminy K u pacjentów po przeszczepie nerek.

Rozprawa ma układ typowy dla prac doktorskich. Napisana jest poprawnym i łatwym w odbiorze językiem. Liczy 121 stron tekstu, zilustrowanego 20 rycinami oraz 11 tabelami. Podzielona jest na 10 rozdziałów, na które składa się wprowadzenie oparte o przegląd literatury, cele pracy, charakterystyka grupy badanej i stosowanych metod badawczych, prezentacja wyników, dyskusja oraz wnioski. Całość rozprawy uzupełniają streszczenia pracy w języku polskim i angielskim oraz lista 263 pozycji piśmiennictwa. Doktorantka wykazała się

szerokim doбором literatury obejmującym zarówno prace anglojęzyczne, jak i rodzime. Większość prac pochodzi z ostatnich kilku lat.

W bardzo obszernym, liczącym 32 strony wstępie Kandydatka na podstawie przeglądu literatury w pierwszej części przedstawiła budowę, rodzaje, metabolizm oraz funkcje witaminy K w organizmie człowieka. Szczegółowo omówiła źródła pokarmowe witaminy K, normy zapotrzebowania, a następnie problem niedoboru tej witaminy. Podrozdział dotyczący diagnostyki niedoborów witaminy K jest napisany trochę niespójnie. Doktorantka zaczyna go od opisanie technik obrazowych oceny zwapnień ściany naczyń bez odniesienia, jak wyniki tych badań są interpretowane w celu określenie niedoboru witaminy K. W opisie badań laboratoryjnych jedynie wspomniany jest pomiar stężenia witaminy K1 w surowicy, ale nie ma informacji o możliwościach oznaczenia stężenia bardziej stabilnej formy witaminy K2 w osoczu krwi np. metodą HPLC.

Sposób przedstawienia zagadnień omawianych we wstępie do pracy świadczy o rzetelnym przygotowaniu Kandydatki do podjęcia i prowadzenia pracy badawczej oraz o znajomości podjętej tematyki.

W drugiej części pracy Autorka przedstawiła główny cel badania, którym była ocena spożycia witaminy K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki z uwzględnieniem menachinonów-n witaminy K2, oraz cele szczegółowe związane ze współwystępowanie chorób dodatkowych i stosowanych leków. Doktorantka dobrze uzasadniła wybór przedmiotu badań określając hipotezę ogólną i hipotezy szczegółowe.

Mgr Kluch przeprowadziła badania w licznej grupie 151 pacjentów po przeszczepie nerki, wykonanym co najmniej 12 miesięcy wcześniej. Badania przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i w Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi w 2018 roku.

W kolejnym podrozdziale Doktorantka przedstawiła metodykę badań poświęcając szczególną uwagę autorskiej ankiecie oceny spożycia witamin K1 i K2 w diecie, zawierającą dzienniczek spożycia żywności własnej konstrukcji. W tym rozdziale dobrze byłoby wyodrębnić opis metod statystycznych.

Rozdział poświęcony wynikom Autorka rozpoczyna od przedstawienia charakterystyki grupy badanej i wyników wykonanych badań, opisując czynność nerek, czas od przeszczepu i występowanie chorób dodatkowych. Doktorantka w kolejnym podrozdziale szczegółowo

przedstawia ocenę spożycia witaminy K odnosząc się do zakresów referencyjnych, chorób współwystępujących, stosowanej farmakoterapii, w tym immunosupresyjnej. Warto może być zmienić tytuł podrozdziału z „Ocena spożycia witaminy K w grupach stosujących różnorakie terapie” na „Ocena spożycia witaminy K w zależności od stosowanej farmakoterapii”. Biorąc pod uwagę, że ankieta dietetyczna dotyczyła ostatnich 3 dni przed jej przeprowadzeniem, a badania laboratoryjne uwzględniane w analizie były wykonane w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem należy pamiętać, że może to mieć pewien wpływ na wyniki badań. Biorąc pod uwagę, że w gospodarce mineralnej kości istotne znaczenie bierze witamina D, brakuje mi informacji o jej suplementacji czy stężeniu u badanych pacjentów.

Wyniki badań są przedstawiane na dobrze przygotowanych tabelach i rycinach ułatwiających czytającemu interpretację wyników. Czasami jednakże brakuje na nich podania jednostek parametru przedstawianego (np. BMI) oraz legend skrótów (np. t, n)

W dyskusji Doktorantka szeroko omówiła wyniki badań własnych odnosząc się do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Analiza jest przeprowadzona jest prawidłowo z uwzględnieniem współczesnego piśmiennictwa. Autorka starała się wyjaśnić uzyskane wyniki, wykazując się umiejętnością precyzowania spostrzeżeń i wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Doktorantka nie ustrzegła się od pewnych błędów językowych i nomenklaturowych. Nie używa się terminu „cukrzyk” a osoba/pacjent z cukrzycą, termin „rak” stosowany przez Doktorantkę zamiennie z „chorobą nowotworową” nie jest równoważny. W języku polskim ułamki dziesiętne przedstawia się jako liczby po przecinku, nie po kropce jak w języku angielskim. Należałoby przyjąć w całej pracy jednakową formę przedstawieni wartości p (w ocenie istotności statystycznej) – taką samą liczbę miejsc po przecinku.

Prace kończą wnioski będące raczej podsumowaniem wyników przeprowadzonych badań. Autorka wykazała niedobory witaminy K w diecie, szczególnie witaminy K2. Należałoby poprawić wniosek „Wykazano wyższe spożycie witaminy K2 zależne od masy ciała i wzrostu wyrażonych jako współczynnik BMI” na Wykazano dodatnią korelację pomiędzy spożyciem witaminy K a BMI.

Brakuje mi wniosków dotyczących może pewnych zaleceń dotyczących modyfikacji diety w celu uniknięcia lub zmniejszenia niedoboru witaminy K u pacjentów po przeszczepie nerek.



Podsumowując zaprezentowana przez Doktorantkę znajomość tematu warsztatu badawczego, rzetelność i wnikliwość opracowania materiału, oraz prawidłowa analiza uzyskanych danych świadczą o umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Przedstawione uwagi, w niczym nie wpływają na pozytywną ogólną ocenę rozprawy.

**W mojej opinii jako recenzenta, omawiana praca spełnia warunki określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Na tej podstawie mam przyjemność przedłożyć Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy mgr Małgorzaty Kluch pt. „Ocena spożycia witaminy K1, K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki” i dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.**

