prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski

Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

Ocena pracy doktorskiej lek. Agnieszki Skrzek

pt.: „Zaopatrzenie ustroju w magnez a wartości ciśnienia tętniczego oraz struktura i funkcja układu sercowo-naczyniowego"

z I Kliniki Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz NadciśnieniaTętniczego
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
P.o. Kierownika: dr hab.n.med. Marek Rajzer, prof. U.J.

Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek

Uwagi ogólne

Problematyka ujęta w pracy jest bardzo interesująca, biorąc pod uwagę liczne hipotezy dotyczące znaczenia homeostazy ustrojowej magnezu oraz roli niedoborów tego biopierwiastka w patogenezie różnych chorób, w tym – nadciśnienia tętniczego. Ma to praktyczne znaczenie, ponieważ łatwo dostępne preparaty magnezu, także w połączeniach z innymi preparatami, polecane jako tzw. „suplementy diety" i szeroko wspierane kampaniami, medialnymi sprawiają, że pacjenci stosują przewlekle suplementację magnezu bez konsultacji z lekarzem czy dietetykiem, często nie informując o tym. Biodostępność oraz aktywność tych preparatów istotnie się różnią. Dlatego problem jest istotny. Możliwy wpływ magnezu na kontrolę ciśnienia tętniczego nie został jednoznacznie ustalony. Temat podjęty w ramach rozprawy doktorskiej jest aktualny, trudny i złożony.

Wstęp (Rozdział I)

Doktorantka w pierwszej części Wstępu przedstawiła historię rozpoznania, pomiarów, identyfikacji i konsekwencji patofizjologicznych nadciśnienia tętniczego przytaczając dane z 55 publikacji. Uwzględniono dane historyczne oraz aktualną wiedzę, co wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematu. Wydaje się, że logicznym uzupełnieniem całości mogłoby by być zamieszczenie krótkiej historii rozwoju farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

W drugiej części Wstępu Doktorantka przedstawia warunki homeostazy magnezu w organizmie, znaczenie tego biopierwiastka w przemianach biochemicznych, przyczyny i objawy jego niedoboru wraz z możliwymi konsekwencjami, wpływ na funkcjonowanie

organizmu oraz na ciśnienie tętnicze. Autorka obecnej dysertacji wskazuje na trudności metodyczne we właściwej ocenie niedoborów magnezu, co jest kluczowe w postawieniu prawidłowej diagnozy i rozpoczęciu leczenia. Interesujące są fragmenty przedstawiające polski wkład w badaniach nad magnezem, historię Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego i omówienie osiągnięć polskich badaczy tego biopierwiastka.

Wstęp dysertacji jest napisany dojrzale i może stanowić rozdział do podręcznika chorób serca. Wiadomości zostały uzupełnione 5 tabelami i 4 rycinami.

Hipoteza badawcza i Cele pracy

Hipotezę badawczą, a raczej hipotezy warto by sprecyzować i przedstawić w punktach. Na podstawie zamieszczonego akapitu (str. 31) można wyodrębnić hipotezy badawcze.

- Dobowe wydalanie z moczem jest lepszym wskaźnikiem oceny zasobów ustrojowych magnezu niż stężenie w surowicy krwi.
- W warunkach niedoboru magnezu częściej dochodzi do wystąpienia nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych.
- Dieta bogata w magnez może zabezpieczyć przed ogólnoustrojowym niedoborem magnezu i tym samym przed wystąpieniem nadciśnienia tętniczego i powikłań.

Logiczne jest, że nadciśnienie tętnicze bez względu na etiologię skutkuje powikłaniami narządowymi.

Doktorantka przedstawiła 4 cele pracy doktorskiej.

1. Ocena spożycia magnezu w diecie i wielkości dobowego wydalania magnezu z moczem u osób pochodzących z populacji polskiej;

2. Analiza zależności pomiędzy spożyciem magnezu w diecie oraz wielkością dobowego wydalania magnezu z moczem, a wartościami ciśnienia tętniczego, strukturą i funkcją serca oraz naczyń tętniczych;
3. Ocena występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od zaopatrzenia ustroju w magnez.
4. Ocena wiedzy na temat żywienia dotyczącej magnezu w badanej populacji.

Cele pracy zostały przedstawione właściwie, co pozwoliło na szeroką analizę całości zebranego w toku pracy badawczej materiału. Biorąc pod uwagę cel drugi niewątpliwie trudno jest zakładać występowanie izolowanych, specyficznych powikłań narządowych jako pośrednią konsekwencję możliwej przyczyny pierwotnej - niedoborów magnezu. Jest to wynik przede wszystkim zaawansowanego nadciśnienia tętniczego.

Rozdział II.

Metodologia.

Na podstawie wstępu do Metodologii (str. 33) oraz przedstawionego na rycinie 5 schematu przebiegu badania: populacja badana EPOGH, etap 1, etap 2, etap 3, trudno się zorientować w jakich punktach i ramach czasowych odbywały się wizyty i badania. Od kiedy (początek) do kiedy (koniec) prowadzone były obecne badania?

Następnie Doktorantka opisuje szczegółowo metodologię wykonywanych badań. Opisy metodyki i przeprowadzania pomiarów ciśnienia metodą tradycyjną i ABPM, badania echokardiograficznego, grubości kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa tętnic szyjnych, aortalnej prędkości fali tętna, wskaźnika kostka – ramię są prawidłowe i zgodne z aktualnymi zaleceniami. W kolejnych punktach 1.10.1.-1.10.3. przedstawiono

opisy zastosowanych kwestionariuszy żywieniowych, w tym Kwestionariusz oceniający częstość spożycia produktów bogatych w magnez (1.10.1). Szczegółowo omówiono metodologię oznaczeń magnezu w dobowej zbiórce moczu.

Przyjęte założenia pracy i metodykę uważam za właściwe. Zaletą pracy jest zastosowanie szerokiego spektrum metod badawczych. Doświadczenie i renoma Kliniki, znaczący dorobek naukowy Promotora gwarantowały właściwe przeprowadzenie badań.

Wyniki

Przedstawiono dużą ilość danych, porównań i analiz związanych z przedstawionymi celami pracy. Wyniki zaprezentowano bardzo szczegółowo (str. 43-63) przy użyciu 14 tabel i 1 ryciny. Znalazły one odbicie we Wnioskach. W tabeli 6 przedstawiającej dane kliniczne brakuje mi danych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych, biorąc pod uwagę, że nadciśnienie tętnicze było rozpoznane i leczone odpowiednio u 91,4/67,9 % rodziców i 38,7/11,8 % potomków, zwłaszcza, że stosowanie diuretyków tiazydowych, tiazydopodobnych i pętlowych mogło mieć wpływ na dobowe wydalanie magnezu z moczem. Dalsze uwagi dotyczące oceny wyników i ich prezentacji przedstawiono w akapicie Uwagi recenzenta.

Dyskusja

W Dyskusji (str. 65-78) Doktorantka omówiła szeroko i szczegółowo wyniki badań własnych odnosząc się precyzyjnie do opublikowanych dotychczas doniesień z obszaru nauki światowej. Sposób prowadzenia dyskusji, oparty o właściwie dobrane cytowania prac związanych z tematem dysertacji, świadczy o dużej znajomości literatury

przedmiotu i poglądów dotyczących zagadnień poruszanych w pracy, wnikliwej analizie uzyskanych wyników i właściwej ich interpretacji. Doktorantka przedstawiła przy tej okazji własne przemyślenia i uwagi. Autorka jest świadoma ograniczeń obecnej analizy, co przedstawiła w podsumowaniu Dyskusji. Bibliografia obejmuje 137 pozycji z istotnym uwzględnieniem prac polskich autorów.

Wnioski

Podsumowaniem pracy jest 6 wniosków mających znaczenie praktyczne i naukowe. Przynoszą one ważne, według recenzenta, informacje:

1. W badanej populacji stwierdzono niewystarczającą podaż magnezu w diecie. Głównym źródłem magnezu w badanej populacji jest woda magnezowo-wapniowa. Nie stwierdzono jednak związku między wielkością spożycia magnezu w diecie, a wielkością jego dobowego wydalania z moczem.

2. W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności między wielkością spożycia magnezu w diecie a wartościami ciśnienia tętniczego w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego oraz parametrami struktury i funkcji serca oraz naczyń tętniczych.

3. W badanej populacji wyższe dobowe wydalanie magnezu z moczem było związane z niższymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego w całodobowym monitorowaniu oraz niższymi wartościami wskaźnika kostka – ramię. Wskazuje to na udział magnezu w regulacji ciśnienia tętniczego i możliwy jego wpływ na sztywność tętnic.

<u>Wniosek ten jest kluczowy na tle całości wyników pracy.</u>

4. Wielkość dobowego wydalania magnezu z moczem jest porównywalna u osób z nadciśnieniem tętniczym i normotoników.

5. Niższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w całodobowym monitorowaniu stwierdzono w grupie zażywającej suplementy magnezu.

Wniosek ten jest uzupełnieniem wniosku nr 3 jeśli chodzi o wpływ na ciśnienie, z drugiej strony biorąc pod uwagę wniosek nr 2 - można stwierdzić, że dieta o niskiej zawartości magnezu nie ma wpływu na ciśnienie, ale stosując suplementy magnezu – ten wpływ istnieje (wniosek nr 5).

6. Wiedza badanej populacji dotycząc problematyki magnezu jak ważnego elementu diety jest duża.

Wnioski są konsekwencją wyników pracy. Mają istotną wartość praktyczną obejmującą aspekty diagnostyczne i sposoby leczenia. Mogą mieć wpływ na zmianę praktyki medycznej w zakresie leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym i podkreślenie znaczenia suplementacji magnezu jako dodatkowego elementu terapii.

Uwagi recenzenta dotyczące opracowania wyników

1. Ze względu na istotne różnice pomiędzy wiekiem grupy rodziców i potomków, można rozważyć uzupełnienie wyników pomiędzy pokoleniami o porównanie średnich skorygowanych względem wieku.

2. Korzystniej byłoby, gdyby próba była zrównoważona (jednakowa liczebność osób, w tym kobiet i mężczyzn). Proporcja mężczyzn w grupie potomków (53,8%) jest wyższa niż w grupie rodziców (40%), p=0,071, więc być może wyniki skorygowane względem płci mogłyby przynieść inne istotności statystyczne. W tabeli 7 przedstawiono, że średnie dzienne ciśnienie rozkurczowe krwi jest istotnie wyższe u

mężczyzn niż u kobiet w obu badanych grupach. Ponieważ w grupie potomków odsetek mężczyzn jest większy niż w grupie rodziców, obserwowane różnice pomiędzy pokoleniami mogą być już nieistotne statystycznie (różnica pomiędzy średnimi ważonymi - podanymi: 78,3 -75,6 = 2,7, różnica pomiędzy średnimi nieważonymi: 75,95 -78,1 = 2,15). To samo dotyczy np. spożycia magnezu czy kaloryczności diety.

3. W tabeli 10 – podano tylko współczynniki korelacji, w tabeli 11 – podano tylko istotności statystyczne. Ważna jest nie tylko istotność statystyczna korelacji, ale sam współczynnik korelacji. Nie wiadomo na jakim poziomie była korelacja.

4. Zwraca uwagę konstrukcja tabel 6-9, co może utrudniać ich percepcję przez czytelnika. Istotność statystyczną w publikacjach medycznych przyjęto przedstawiać po kolumnach z wynikami lub na końcu tabeli. Tabele mogłyby również zawierać wszystkie istotności pomiędzy kobietami i mężczyznami w populacji rodziców i potomków. Wartości „p" podawane w tabelach nie odnoszą się do konkretnych wyników – tzn. tabele nie zawierają średnich dla których przedstawiane jest „p".

5. Brakuje oszacowania wielkości spożycia podstawowych składników żywieniowych, podano same istotności statystyczne dla korelacji – strona 51.

6. Zwraca uwagę nietypowy układ tabel: 12, 13, 14, 15. W tytule powinno być „Wyniki regresji wieloczynnikowych" a nie „Wyniki regresji wieloczynnikowej", bo jest ich wiele, a nie jedna. Układ tabel i niedostateczne objaśnienia mogą powodować trudności interpretacyjne. Powszechnie przyjęte w publikacjach medycznych jest podawanie w pierwszej kolumnie nazw zmiennych objaśniających (niezależnych,

przyczyn, wejściowych) dla których podawane są współczynniki regresji wraz błędem standardowym i istotnością w kolejnych kolumnach. W omawianych tabelach dotyczących regresji w pierwszej kolumnie mamy nazwę zmiennej objaśnianej (zależnej, skutku, wyniku), a przedstawione obok współczynniki regresji wraz z SE i „p" są dla wielkości spożycia magnezu i wydalania go z moczem. Zatytułowanie pierwszej kolumny „Zmienna zależna" oraz określenie nazwy zmiennej współczynnika regresji (współczynnik regresji dla spożycia magnezu w diecie) ułatwiłoby percepcję. Ponadto podany współczynnik regresji jest korygowany względem wymienionych zmiennych, a nie jak napisano w tabelach: „standaryzowany". Można zapytać dlaczego wśród tych korygowanych zmiennych nie figuruje spożycie alkoholu, skoro na stronie 52 wykazano istotną zależność ciśnienia od tej cechy, p=0,0008? Na stronie 52 wymieniono: „zmienne powiązane, które wykorzystano dla wszystkich analizowanych wartości ciśnienia tętniczego", w tym spożycie alkoholu, które jak wykazano istotnie statystycznie wpływa na wartość ciśnienia. Wymienione zmienne nie pokrywają się: strona 52 i tabela 12. Jakie były zmienne wejściowe uwzględnione w analizach?

7. W większości opracowań współczynnik „beta" nie jest uznawany za współczynnik korelacji, tak jak użyto tego terminu na str. 53 (3x) i str. 58 (4x), , lecz za współczynnik regresji.

Drobne uwagi edytorskie

- ad 4. Hipotezy badawcze powinny być przedstawione w punktach, str. 31
- ad 5. „Cel badania" – powinno być raczej „Cele badania", str. 32

Podsumowanie recenzji

Temat rozprawy jest aktualny i interesujący. Doktorantka podjęła wyzwanie zmierzenia się z kontrowersyjnymi opiniami i funkcjonującymi, często nieuprawnionymi, stwierdzeniami. W dysertacji pracy zaprezentowano wszechstronne podejście do tematu obejmujące ocenę dotychczasowej wiedzy, znaczenie suplementacji magnezu i jej możliwego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego oraz powikłania narządowe. Do zrealizowania tych celów przyjęto właściwą metodykę. Wyniki zostały opracowane dokładnie i zaprezentowano je w formie licznych analiz. Wnioski mają charakter naukowy, ale i praktyczny. Praca dostarcza cennych informacji z zakresu analizowanego tematu i przedstawia badaną problematykę w sposób szeroki i wielowymiarowy. Należy podkreślić jej staranną edycję, wolną od błędów korektorskich. Uwagi zawarte w recenzji mają charakter techniczny, zostały przedstawione z obowiązku recenzenta i nie obniżają wartości dysertacji.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lekarz Agnieszki Skrzek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w § 1, zgodnie z przepisami ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz.U. 2017, poz. 1789). W związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669).

prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski

prof. dr hab.n.med. RAFAŁ DĄBROWSKI specjalista chorób wewnętrznych SPECJALISTA KARDIOLOG 3472962

Warszawa, dnia 24 sierpnia 2020 r.