

Woh  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
M. Podworstka Olsz  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/18415/2022 P  
Data: 2022-11-14

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINY  
NAUKI MEDYCZNE

wpł.  
dnia 14-11-2022

L. dz. RN-BM/ 1802

dr hab. n. med. Kazimierz Tomczykiewicz

Warszaw 03.11.2022

Praktyka Lekarska

ul. Wiązana 56/11

04-680 Warszawa

## O C E N A

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk  
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. **Agaty Rojek**

pt.: „**Wpływ otyłości na wczesne następstwa udaru  
niedokrwiennego mózgu**”

przedstawiona Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we  
Wrocławiu

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zawiera 199 stron maszynopisu. Tekst uzupełniają 52 tabele, 8 rycin i 5 załączników. Praca ma typowy układ, zaczyna się od strony tytułowej, następnie znajdują się podziękowania, dedykacja, wykaz używanych skrótów, wstęp, cel i założenia pracy, charakterystyka grupy badanej i metodyka badań, wyniki, omówienie wyników, wnioski, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo, spis tabel, rycin i załączników zamieszczonych w tekście. Rozdziały są ze sobą logicznie powiązane. Cytowanych jest 451 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzących

z ostatnich 10 lat. Tytuł oddaje w sposób rzeczowy podejmowany temat i zachęca do zapoznania się z treścią pracy

## **Znaczenie tematu**

Dysertacja odnosi się do bardzo ważnej z punktu widzenia neurologicznego choroby jaką jest udar mózgu. Zapadalność na udar mózgu w Polsce oceniana jest na 60 - 88,5 tysięcy osób rocznie, tymczasem współczynnik zapadalności wynosi 177/100 tys. u mężczyzn i 125/100 tys. u kobiet. Udar jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Pomimo poprawy opieki zdrowotnej, nadal pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów po chorobie niedokrwiennej serca oraz schorzeniach nowotworowych. Stanowi więc znaczny ciężar dla systemu ochrony zdrowia oraz osób sprawujących opiekę nad chorymi. Poważnym problemem pozostaje śmiertelność szpitalna pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem udaru niedokrwinnego i waha się od 25% do 50%. Śmiertelność wczesna w okresie 30 dni od zachorowania wynosi 20%, a w ciągu roku – 40%. Obserwacje wykazały, że śmiertelność wczesna ma tendencję spadkową, jednak w zależności od rejonu geograficznego waha się od 5 do 35%. Powodem zgonu w przebiegu udaru mózgu w 50% jest uszkodzenie oun, w pozostałych 50% - schorzenia współistniejące, czynniki jatrogenne i następstwa unieruchomienia chorego. Wśród najczęstszych przyczyn zgonu wymienia się: zapalenie płuc (17%), sepsę (6%), zatorowość płucną (2%), niewydolność krążeniową (23%), towarzyszący nowotwór (2%), znamienne wahania ciśnienia tętniczego krwi, odleżyny, zaburzenia wodno-elektrolitowe. Do neurologicznych powikłań pogarszających rokowanie należą wtórne ukrwotoczenie pierwotnego ogniska niedokrwinnego, obrzęk mózgu, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, padaczka objawowa, zaburzenia równowagi skutkujące upadkami i ich dalszymi konsekwencjami. Ponieważ jednym z czynników udaru mózgu jest otyłość, a problem otyłość w sposób gwałtowny narasta praca oceniająca wpływ otyłości na udar jest jak najbardziej wartościowa i aktualna. Pozwala bowiem ocenić przebieg udaru i lepiej dostosować leczenie w tej grupy chorych. Na podstawie dysertacja można łatwiej można przewidzieć przebieg udaru, planować sposób leczenia i koszty opieki.

## **Konstrukcja pracy**

Rozdziały pracy są powiązane w sposób logiczny dążeniem do wyznaczonego przez Autorkę celu rozprawy. Wnioski wyciągnięte z opisanego toku postępowania, przeprowadzonych badań i analizy literatury stanowią spełnienie celu pracy. Konstrukcja pracy

odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom doktorskim, a układ pracy jest typowy dla rozpraw naukowych.

## **Treść pracy**

We wstępie autorka podaje definicje udaru, następnie omawia dane statystyczne związane z zachorowalnością, chorobowością, śmiertelnością, podaje czynniki ryzyka udaru, zgonu. Następnie wymienia stosowane klasyfikacje udaru mózgu, objawy, badania diagnostyczne wykonywane podczas zachorowania na udar. Dalej omawia badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz nieprawidłowości jakie występują i na podstawie których można rozpoznać udar. Później podaje stosowane leczenie. Kolejne podrozdziały poświęcone są rodzajom tkanki tłuszczowej, jej rozmieszczeniu, pełnionym funkcjom fizjologicznym. Następnie doktorantka przechodzi do podania definicji otyłości i metod jej pomiaru. Wymienia rodzaje otyłości, podaje epidemiologię, patogenezę. Dalsze podrozdziały poświęcone są paradoksom otyłości. Doktorantka wymienia szkodliwe działanie otyłości, ale również podaje paradoksy wynikające z niej jak np. lepsze rokowanie w niektórych schorzeniach w odniesieniu do przeżycia i stopnia sprawności u chorych z otyłością i nadwagą w porównaniu do chorych o prawidłowej wadze ciała w incydentach sercowo-naczyniowych. Wymienia rodzaje paradoksu otyłości jak anatomiczny, fizjologiczny, demograficzny oraz terapeutyczny.

Kolejny rozdział to założenia i cel pracy. Celem pracy było zbadanie czy:

1. nadwaga lub otyłość wpływają na zmiany sprawności funkcjonalnej w okresie hospitalizacji chorych na udar niedokrwienny mózgu?
2. nadwaga lub otyłość wpływają na ryzyko zgonu chorych na udar niedokrwienny mózgu?
3. nadwaga lub otyłość wpływają na zależność przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu od innych czynników ryzyka mózgowych incydentów naczyniowych?
4. nadwaga lub otyłość wpływają na efekty leczenia trombolitycznego chorych na udar niedokrwienny mózgu?
5. istnieje zależność między nadwagą lub otyłością a lokalizacją i rozmiarem ogniska niedokrwiennego w mózgu?
6. i w jakim stopniu nadwaga lub otyłość wpływają na czas hospitalizacji lub wystąpienie krwotocznej transformacji udaru niedokrwiennego mózgu?

Następny rozdział to charakterystyka grupy badanej i metodyka badań. Badaniem objęto 141 chorych, których leczono w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu. Wiek chorych wynosił od 27 do 86 lat (średnio 70 lat), w tym 70 kobiet w wieku 30-86 lat (średnio 74 lata) oraz 71 mężczyzn w wieku 27-84 lat (średnio 66 lat). Wszyscy chorzy przeszli badania podmiotowe, przedmiotowe, badania dodatkowe. Wyliczono antropometryczne wskaźniki otyłości - BMI, WHR, WHtR oraz BAI. Pacjenci wyrazili także pisemną zgodę na udział w badaniu. W przypadku braku możliwości uzyskania świadomej zgody (afazja, zaburzenia świadomości), decyzję o uczestnictwie w badaniu podejmował członek rodziny. Następny rozdział to wyniki. Badania, oceniające zależność między czterema antropometrycznymi wskaźnikami otyłości a przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu w okresie hospitalizacji, pozwoliły na ujawnienie wpływu zwiększonej masy ciała i zwiększonego otłuszczenia ciała na większą poprawę stanu funkcjonalnego chorych. Wyższe wartości WHR były związane z lepszym stanem chorych w dniu zachorowania na udar mózgu, ocenionym w skali Barthel ( $p=0,022$ ) i w skali Mathew ( $p=0,005$ ), a także nieco lepszym stanem w skali NIHSS ( $p=0,096$ ). W dniu wypisu ze szpitala korelacje ze stanem chorych wykazały wskaźniki WHtR, WHR i BMI. WHtR korelował z punktacją w skali Mathew ( $p=0,028$ ) i w skali Barthel ( $p=0,046$ ). WHR korelował z punktacją w skali NIHSS ( $p=0,024$ ), w skali Rankina ( $p=0,024$ ), w skali Barthel ( $p=0,004$ ) i w skali Mathew ( $p=0,004$ ). BMI korelował z punktacją w skali Mathew ( $p=0,039$ ), natomiast zależności w skali Barthel ( $p=0,068$ ) i w skali Rankina ( $p=0,098$ ) wskazywały głównie na statystyczną tendencję do korzystnego wpływu zwiększonego BMI na stan funkcjonalny chorych po zakończeniu hospitalizacji. W ocenie dynamiki zmian stanu funkcjonalnego chorych stwierdzono, że im wyższy był BMI, tym większą uzyskano poprawę w skali NIHSS ( $p=0,038$ ), skali Rankina ( $p=0,001$ ), skali Barthel ( $p=0,008$ ) i skali Mathew ( $p=0,063$ ); im wyższy był BAI, tym większa była poprawa w skali NIHSS ( $p=0,021$ ), skali Rankina ( $p=0,002$ ), skali Barthel ( $p=0,003$ ) i skali Mathew ( $p=0,007$ ); im wyższy był WHtR, tym większa była poprawa w skali NIHSS ( $p=0,009$ ), skali Rankina ( $p<0,001$ ), skali Barthel ( $p=0,004$ ) i skali Mathew ( $p=0,022$ ); im wyższy był WHR, tym większą stwierdzono poprawę w skali Rankina ( $p=0,012$ ). Pomijając skrajne wartości BMI, im większa była masa ciała i otłuszczenie ciała, tym lepsze było rokowanie chorych po udarze niedokrwiennym mózgu co do poprawy sprawności funkcjonalnej.

Płeć, wiek, palenie papierosów, zaburzenia gospodarki lipidowej, utrwalone migotanie przedsionków, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, istotne hemodynamicznie zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych nie miały wpływu na dynamikę zmian stanu funkcjonalnego chorych w okresie hospitalizacji po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Wyższe wartości antropometrycznych wskaźników otyłości (BMI, WHtR, BAI) były związane z większą poprawą niezależnie od płci i wieku. Osoby z nadciśnieniem tętniczym miały w dniu zachorowania istotnie wyższą punktację w skali NIHSS ( $p < 0,001$ ) i Rankina ( $p = 0,004$ ) oraz niższą punktację w skali Barthel ( $p = 0,009$ ) i Mathew ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do chorych bez nadciśnienia tętniczego, co wskazuje na występujący u nich większy deficyt neurologiczny. W grupie chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym im wyższe były wartości antropometrycznych wskaźników otyłości tym większa była poprawa w skali Rankina (korelacja z BMI  $p = 0,001$ , z WHtR  $p < 0,001$ , z WHR  $p = 0,022$ ) i w skali Barthel (korelacja z BMI  $p = 0,013$  i z WHtR  $p = 0,011$ ). Korelacje skali Barthel ze wskaźnikiem BAI wskazywała na tendencję do większej poprawy po zakończeniu hospitalizacji ( $p = 0,084$ ). Nie znaleziono zależności między wskaźnikami otyłości a poprawą w skalach opisujących funkcjonowanie w grupie chorych z hiperlipidemią, migotaniem przedsionków, cukrzycą i nikotynizmem. Wtórne ukrwotoczenie udaru występowało nieco częściej u chorych z wyższym BMI ( $p = 0,47$ ). W grupie chorych leczonych trombolitycznie wykazano, że w dniu wypisu ze szpitala wyższe antropometryczne wskaźniki otyłości wiązały się z większą poprawą stanu funkcjonalnego. Wskaźnik BMI korelował z punktacją w skali Barthel ( $p = 0,016$ ) i NIHSS ( $p = 0,49$ ), natomiast wykazywał tendencję do korelacji w skalach Rankina ( $p = 0,64$ ) i Mathew ( $p = 0,060$ ). Wskaźnik WHtR korelował z punktacją w skalach Barthel ( $p = 0,046$ ) i Mathew ( $p = 0,028$ ) oraz wykazywał tendencję do korelacji z punktacją w skalach NIHSS ( $p = 0,057$ ) i Rankina ( $p = 0,060$ ). Wskaźnik WHR korelował z punktacją w skalach NIHSS ( $p = 0,024$ ), Rankina ( $p = 0,024$ ), Barthel ( $p = 0,013$ ) i Mathew ( $p = 0,027$ ). W ocenie dynamiki zmian stanu funkcjonalnego u chorych leczonych trombolitycznie stwierdzono, że im większe był BMI ( $p = 0,035$ ), WHtR ( $p = 0,007$ ) i WHR ( $p = 0,015$ ), tym większą uzyskano poprawę w skali Rankina, natomiast im większy był WHR, tym większą tendencję do poprawy stwierdzono w skali Barthel ( $p = 0,73$ ). Nie znaleziono zależności między wartościami wskaźników otyłości a lokalizacją i wielkością ogniska niedokrwiennego oraz czasem trwania hospitalizacji po udarze mózgu. Grupa chorych na udar niedokrwienny mózgu, którzy przeżyli, charakteryzowała się wyższymi wartościami BMI ( $p = 0,040$ ), niż chorzy którzy zmarli w przebiegu udaru.

Praca zakończona jest wnioskami które odpowiadają postawionym celem.

1. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na istnienie paradoksu otyłości u chorych na udar niedokrwienny mózgu, tj. większą poprawę sprawności funkcjonalnej po zakończeniu hospitalizacji i mniejsze ryzyko zgonu u chorych z nadwagą i otyłością ocenianymi na podstawie wybranych wskaźników antropometrycznych.
2. Paradoks otyłości u chorych na udar niedokrwienny mózgu występuje niezależnie od wieku, płci lub współistnienia nadciśnienia tętniczego.
3. Paradoks otyłości występuje u chorych leczonych trombolitycznie z powodu udaru niedokrwiennego mózgu.
4. Nadwaga i otyłość oceniane na podstawie wskaźników antropometrycznych nie mają wpływu na rozmiar i lokalizację ogniska niedokrwiennego mózgu ani na czas hospitalizacji.
5. Nadwaga i otyłość powodują zwiększenie ryzyka ukrwotoczenia ogniska niedokrwiennego mózgu.
6. Paradoks otyłości nie występuje u chorych na udar niedokrwienny mózgu, jeśli otyłość jest znaczna, tj. przekracza  $35 \text{ kg/m}^2$ .

### **Wartość pracy**

Atutami pracy jest podjęcie się ambitnego zadania jakim była ocena wpływu otyłości na wyniki leczenia udaru. Doktorantka bardzo skrupulatnie i z dużą starannością wykonała swoje badania. Logicznie wyciąga wnioski. W pracy zwracają uwagę obliczenia statystyczne w których autorka stara się znaleźć różne powiązania pozornie nie mających na siebie wpływu czynników. Udowadnia, że występowanie niewielkiej otyłości nie jest w przypadku udarów czynnikiem pogarszającym. Natomiast udowadnia, że w grupie chorych z otyłością poza otyłością olbrzymią wyniki leczenia udaru są lepsze niż w grupie chorych z prawidłową masą ciała. Jest to istotny wniosek. Pozwala bowiem w dobie wzrastających problemów związanych z nadwagą przewidywać, że osoby takie nie będą w gorszym stanie neurologicznym, a nawet w lepszym niż osoby z prawidłową masą ciała.

### **Uwagi krytyczne**

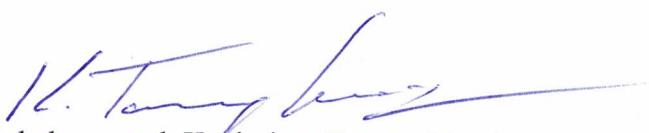
Doktorantka nie ustrzegła się w pracy również od kilku drobnych błędów. W czynnikach ryzyka wymienia etylizm, jest to słowo nieużywane w słowniku poprawnej polszczyzny.

Poprawnym słowem w języku polskim jest alkoholizm. Stwierdza się również pojedyncze błędy stylistyczne, czy powtórzenia wyrazów np.: w 4.9.2. „którzy zmarli zmarli”. Nazwisko autora z małej litery „jalil i wsp.”, czy brak spacji „przepuszczalnośćbariery”. Poza tym w wykazie piśmiennictwa warto zachować jednolity układ albo taki jak np. w 43 lub taki jak w pozycji 45. Czy też jeżeli wymienia się wszystkich autorów to należy wymieniać wszystkich a w pozycji 256 jest et. al. Pod tą pozycją jest jeszcze jedna pozycja piśmiennictwa której nie nadano numeru. Mam również wątpliwości co do cytowanej pozycji 203 w punkcie 1.1.1 gdzie podawany jest współczynnik zapadalności — 177/100 tys. u Polaków i 125/100 tys. u Polek [203]. Natomiast pozycja to odnosi się do innego zagadnienia 203. Karelis A., Faraj M., Bastard J., St-Pierre D., Brochu M., Prud'homme D., Rabasa-Lhoret R.: The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4145–50. doi: 10.1210/jc.2005-048. Dotyczy to również innych wątków tym podrozdziale jak powikłań pogarszających rokowanie gdzie Doktorantka powołuje się na tą pozycję piśmiennictwa. Podobnie z pozycją piśmiennictwa 91. Cho B., Cheon K., Lee K.Y., Jung Y.H., Han S.W., Park J.H., Choi H.Y., Cho H.J., Park H., Nam H., Heo J., Lee H., Kim S., Kim Y.: Association between body mass index and stroke severity in acute ischaemic stroke with non-valvular atrial fibrillation. Eur J Neurol 2020. doi: 10.1111/ene.14304. Epub 2020 May 30. PMID: 32392368 kiedy Doktorantka podaje klasyfikację udarów mózgu (tab. 1) [6, 302, 37, 91, 24].

### **Opinia końcowa**

Przeprowadzone przez lek. **Agatę Rojek** badanie wnosi nowy i wartościowy aspekt w ocenie przebiegu udaru mózgu u chorych z otyłością. Uzyskane wyniki stanowią ważny i użyteczny klinicznie aspekt w zakresie kompleksowej opieki nad chorymi na udar.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska **Agaty Rojek** spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie **Agaty Rojek** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Praca w mojej ocenie zasługuje na wyróżnienie.

  
dr hab. n. med. Kazimierz Tomczykiewicz