



Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Milewski
Centrum Kardiologii i Kardiochirurgii w Bielsku-Białej
Centrum Badawczo-Rozwojowe
American Heart of Poland SA
Tel: +48 609 109 131
Email: kpmilewski@gmail.com

Katowice, 15.01.2023 r.

VIDI:
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Radosław Konieczny

„Wpływ uszkodzenia bariery jelitowej, mierzonego poziomu cytruliny i poziomu N-tlenku trimetyloaminy w surowicy na rokowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi”

Mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla zdrowia człowieka, takie jak trawienie składników odżywczych, tworzenie bariery nabłonkowej jelit, regulacja funkcji odpornościowych, produkcja witamin i hormonów oraz wytwarzanie aktywnych metabolitów. Dysponujemy coraz większą ilością doniesień naukowych na temat korelacji funkcji mikrobioty jelitowej z występowaniem, progresją, a także leczeniem chorób układu sercowo-naczyniowego, które w populacji polskiej nadal stanowią dominującą przyczynę zgonów. Dlatego tak istotne jest prowadzenie kompleksowych wielodyscyplinarnych analiz, które mogą pomóc w identyfikacji czynników odpowiedzialnych za niekorzystny przebieg kliniczny i tym samym zwiększoną liczbę złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych obciążonych chorobami kardiologicznymi.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej w formie zbioru publikacji, lek. Radosław Konieczny prezentuje wpływ stężenia N-tlenku trimetyloaminy oraz cytruliny na rokowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Praca doktorska lek. Radosława Koniecznego na formę cyklu trzech spójnych tematycznie publikacji:

1. Trimethylamine N-oxide in cardiovascular disease. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University*, 31(8), 913–925. (IF 1.736, MEiN 70);

2. All-Cause Mortality and Trimethylamine N-Oxide Levels in Patients with Cardiovascular Disease. *Cardiology*,147(4), 443–452. (IF 2.342, MEiN 40);

3. Citrulline and long-term mortality in patients with cardiovascular disease. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 31(10), 1121–1128. (IF 1.736, MEiN 70).

Publikacjom towarzyszy rozprawa skonstruowana w sposób typowy, zawierająca wszystkie niezbędne elementy, składająca się ze wstępu, omówienia przesłanek do badań oraz celów rozprawy doktorskiej, opisu materiału i metod badawczych, wyników, wniosków, ograniczenia metodologicznego prac stanowiących cykl publikacji, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa. W skład załączników umieszczonych na końcu pracy wchodzi oświadczenia o wkładzie pracy autorów oraz publikacje stanowiące wkład w pracę doktorską. W pracy Autor powołuje się na 33 pozycje piśmiennictwa z czego 26 (78,8%) pozycji pochodzi z ostatnich 7 lat, co w świetle oryginalności prezentowanego tematu należy uznać za zbiór optymalny.

We wstępie Doktorant przedstawia rolę n-tlenku trimetyloaminy (TMAO) w patogenezie chorób sercowo- naczyniowych. W sposób skrupulatny Autor opisał mechanizm działania TMAO, dodatkowo załączając bardzo dobrej jakości ryciny, które w czytelny sposób obrazują omawiane zagadnienia. Ograniczona ilość odstępnej literatury oraz badania przeprowadzone dotychczas na niewielkiej populacji chorych świadczą o oryginalności poruszanego zagadnienia. Doktorat porusza także temat uszkodzenia bariery jelitowej w chorobach układu krążenia oraz roli cytruliny jako biomarkera tego procesu.

W kolejnym etapie Doktorant przedstawia przesłanki do przeprowadzenia badań oraz trzy cele rozprawy, na które składają się: (1) Ocena przydatności klinicznej stężenia TMAO jako niezależnego czynnika rokowniczego u polskich pacjentów obciążonych chorobami układu krążenia w obserwacji długoterminowej; (2) Ocena przydatności klinicznej stężenia cytruliny jako niezależnego czynnika rokowniczego u pacjentów obciążonych chorobami układu krążenia w obserwacji długoterminowej. (3) Ocena wzajemnego powiązania stężenia TMAO i uszkodzenia bariery jelitowej ocenionego stężeniem cytruliny. Cele sformułowane są w sposób jasny i spójny.

Metoda, jak również materiał badawczy opisane są w sposób jasny i wyczerpujący. Na cykl prac składają się praca poglądowa oraz dwie prace oryginalne. W obu pracach oryginalnych opierano się na tej samej populacji pacjentów, a badania miały charakter retrospektywny. Do analizy włączono 1036 kolejnych chorych hospitalizowanych od marca do listopada 2015 roku w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, którzy wyrazili świadomą, pisemną zgodę na pobranie próbki surowicy celem oznaczenia stężenia TMAO oraz cytruliny. Okres obserwacji wynosił 5 lat, co w kontekście innych dostępnych publikacji na ten temat jest wynikiem imponującym. Dane dotyczące zgonu uzyskano z rejestru NFZ.

Wyniki opisane są w sposób jasny i wyczerpujący, dobrze zobrazowany na rycinach i w tabelach. Zastosowane w pracach oryginalnych metody statystyczne uznaję jako prawidłowe. Praca poglądowa omawia w sposób szczegółowy metabolizm TMAO oraz powiązane z nim procesy patofizjologiczne, a także jego rolę w populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Na podstawie przeglądu literatury Doktorant stwierdza, iż TMAO jest użytecznym markerem ryzyka sercowo-naczyniowego. Publikacja jest napisana w sposób spójny i stanowi doskonałe wprowadzenie do pierwszej pracy oryginalnej ujętej w cyklu przewodu doktorskiego. Wskazuje również na uporządkowaną wiedzę Autora w zakresie podjętej tematyki badawczej. W pierwszej pracy oryginalnej oceniano wpływ stężenia TMAO w surowicy na śmiertelność 5-letnią w badanej populacji, które okazało się istotnym statystycznie predyktorem zgonu w analizie jednoczynnikowej. Niemniej jednak w analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono tej zależności. Bardzo ciekawym podejściem do dalszej analizy wyników jest podział stężeń TMAO na kwartyle. Tutaj również jedynie analiza jednoczynnikowa wykazała istotności statystyczne – wykazano istotnie wyższą śmiertelność dla pacjentów w górnym kwartylu stężenia TMAO. W dalszej części pracy Autor badał wpływ TMAO na śmiertelność w poszczególnych podgrupach pacjentów z przewlekłym i ostrym zespołem wieńcowym, przewlekłą niewydolnością serca oraz migotaniem przedsionków. Wzięcie pod uwagę wielochorobowości, która aktualnie dotyczy znacznego odsetka pacjentów hospitalizowanych na oddziałach kardiologicznych dodatkowo podnosi wartość merytoryczną pracy.

Druga z prac oryginalnych została skonstruowana w podobny sposób i dotyczy stężenia cytruliny na śmiertelność w analizowanej populacji. Nie wykazano istotnego

statystycznie wpływu stężenia cytruliny na śmiertelność pacjentów obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi.

Po omówieniu wyników każdej z prac oryginalnych Autor omawia zwięźle wcześniej przedstawione wyniki, niemniej jednak uwagę zwraca brak odniesień do danych literaturowych. Autor trafnie sformułował wnioski, które odpowiadają na pytania postawione w celach pracy. Zaproponowane wnioski są również spójne z wynikami analiz.

W mojej opinii badania będące podstawą przewodu doktorskiego zostały bardzo dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Wartość poznawcza pracy jest duża, szczególnie, że oparta została o logicznie powiązane ze sobą publikacje, wskazujące na spójność zainteresowań Doktoranta. W tym zakresie istotne znaczenie ma również fakt, że załączone publikacje przed ich zaakceptowaniem do druku zostały poddane wcześniejszej szczegółowej ocenie przez niezależnych recenzentów.

Oczywiście, przedstawiony mi do recenzji przewod doktorski ma również swoje ograniczenia, aczkolwiek wszelkie wątpliwości, które nasunęły mi się w trakcie lektury doktorant opisał bardzo obszernie w rozdziale 7. Jest to niewątpliwie atut tej pracy. Sądzę, iż kolejnym krokiem, który powinien podjąć autor jest przygotowanie projektu badania prospektywnego, wieloośrodkowego.

Podsumowując, stwierdzam zatem, że oceniana rozprawa doktorska jest nowatorskim i oryginalnym przedsięwzięciem naukowym, a tym samym 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. zm).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Radosława Koniecznego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

