

Wdł 13.11.2023

dr hab. n. med. Marcin Sadowski, prof. UJK
Zakład Anatomii, Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum, Uniwersytet
Jana Kochanowskiego w Kielcach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
zastępca przewodniczącego
prof. dr hab. Małgorzata Podgórska-Okolów

UNIWERSYTET
Jana Kochanowskiego w Kielcach
COLLEGIUM MEDICUM
INSTYTUT NAUK MEDYCZNYCH
25-516 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19A
tel. 41/349-69-70; tel. 41/349-69-79

Zespół Pracowni Radiologii Zabiegowej, Hemodynamiki
i Elektroradiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	09-11-2023
L. dz. RN-BM/	2028

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Szeląga

Zależność pomiędzy sztywnością tętnic, wiekiem naczyniowym i klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego od dekad niezmiennie pozostają główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Postęp w szeroko rozumianej medycynie naprawczej, w tym w interwencyjnym leczeniu ostrych zespołów wieńcowych i udarów niedokrwiennych mózgu niewątpliwie przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności w tych stanach klinicznych. Jednak dynamiczny rozwój cywilizacyjny, mający na celu poprawę komfortu i jakości codziennego funkcjonowania, stanowi jednocześnie zagrożenie zdrowotne. Siedzący tryb życia, spożywanie przetworzonej żywności o nieodpowiednim składzie jakościowym i kalorycznym, zanieczyszczenie środowiska naturalnego czy stosowanie używek powodują, że szacowanie ryzyka na podstawie obecności klasycznych czynników ryzyka zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z powodu chorób układu krążenia może być obarczone błędem. Wyrazem tego jest wzrastająca liczba nowych, nieklasycznych klinicznych i biochemicznych parametrów oraz próby włączania ich do kalkulatorów ryzyka. Należą do nich również inwazyjne i nieinwazyjne metody pomiaru sztywności tętnic, która odzwierciedla mechaniczne właściwości tętniczej części układu krążenia oraz związane z wiekiem i chorobami zmiany degeneracyjne w ścianie tętnic. Udokumentowana zdolność pomiaru sztywności tętnic w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych pozwala wykorzystywać te techniki w szacowaniu ryzyka. Mając na uwadze fakt, że matematyczne modele używane w obecnie dostępnych i zalecanych skalach ryzyka mają pewne ograniczenia i nie uwzględniają wielu parametrów, wysiłek badawczy Doktoranta, dotyczący analizy zależności pomiędzy sztywnością tętnic, wiekiem naczyniowym i klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, uważam za w pełni uzasadniony.

Przedstawiona do recenzji rozprawa została zrealizowana w formie monografii i ma typowy układ pracy badawczej. Została opatrzona wprowadzeniem dotyczącym czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, skal szacujących to ryzyko, patofizjologii procesu miażdżycowego, metod pomiaru sztywności tętnic oraz tzw. wieku naczyniowego.

Ponieważ we współczesnym piśmiennictwie obecne są jedynie pojedyncze doniesienia poświęcone ocenie wieku naczyniowego, w uzasadnieniu podjęcia badań Doktorant wskazuje potrzebę wypełnienia luki w wiedzy na ten temat oraz dostarczenia nowych danych dotyczących kalkulacji ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skal ryzyka przy użyciu wieku naczyniowego zamiast wieku metrykalnego.

Za główny cel rozprawy Doktorant obrał ocenę sztywności tętnic u pacjentów z czynnikami ryzyka, próbę określenia wieku naczyniowego i jego predyktorów u chorych z czynnikami ryzyka oraz weryfikację hipotezy o reklasyfikacji kategorii ryzyka na skutek zastosowania wieku metrykalnego na wiek naczyniowy. Dla uzyskania pełnej i obiektywnej oceny problemu sformułował następujące pytania badawcze:

1. Ocena parametrów sztywności tętnic u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, a z czynnikami ryzyka CVD.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.
3. Identyfikacja predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego u chorych z czynnikami ryzyka CVD.
4. Weryfikacja hipotezy, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy podczas użycia skal ryzyka pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” ryzyka).
5. Weryfikacja hipotezy, iż parametry sztywności tętnic okażą się przydatne w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD.

Grupę badaną stanowiło 220 osób w wieku średnio 54,7 lat, w tym 119 kobiet (54,1%), bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej oraz bez objawów klinicznych CVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju tychże chorób. Do kryteriów wyłączenia należało rozpoznanie choroby wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych definiowanej jako obecność istotnych (>50%) zwężeń w tętnicach potwierdzonych badaniem obrazowym, przebyty ostry zespół wieńcowy, przebyta rewaskularyzacja wieńcową oraz inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, przebyty udar mózgu lub TIA. Grupę kontrolną stanowiło 81 zdrowych osób, w tym 57 kobiet (70,4%). Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły zgodę na badanie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Badania

zostały przeprowadzone w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

Doktorant przeanalizował dane zebrane za pomocą ankiety zawierającej pytania dotyczące przebytych i aktualnych chorób, ewentualnych hospitalizacji oraz przyjmowanych leków. U wszystkich uczestników przeprowadzono badanie przedmiotowe, w tym zmierzono masę ciała, wzrost oraz obwód pasa i bioder, a także oznaczono lipidogram, glikemię oraz stężenie kreatyniny. Chorobę nadciśnieniową, hiperlipidemię oraz cukrzycę definiowano zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i aktualnymi wytycznymi polskich towarzystw medycznych (Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego). Osoby z nadciśnieniem tętniczym były leczone hipotensyjnie. Osoby bez rozpoznanej cukrzycy, u których zaobserwowano podwyższone stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl, kierowano do dalszej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a w przypadku potwierdzenia tychże zaburzeń w doustnym teście obciążenia glukozą – osób nie włączano do badania. Do grupy osób obciążonych nikotynizmem zaliczano aktywnych palaczy papierosów wypalających regularnie (codziennie) co najmniej 5 papierosów na dzień, a także osoby, które zaprzestały palenia w okresie krótszym niż ostatnie 12 miesięcy. Za spożycie alkoholu określone jako standardowe przyjęto informację z wytycznych prewencji chorób sercowo-naczyniowych ESC³ o dopuszczalnym spożyciu alkoholu – a więc 100 g czystego alkoholu na tydzień. Osoby wypełniające ankietę deklarujące spożycie alkoholu więcej niż określono powyżej kwalifikowano jako osoby pijące „więcej niż standardowo”, a te deklarujące mniejsze lub okazjonalne spożywanie alkoholu kwalifikowano jako osoby spożywające „mniej niż standardowo” alkoholu. Aktywność fizyczną zdefiniowano w dwóch kategoriach: aktywnych fizycznie (regularny wysiłek fizyczny określany za wytycznymi ESC jako co najmniej 150 min aktywności tygodniowo co najmniej 5 dni w tygodniu) i nieaktywne fizycznie (mniejszą aktywność niż zdefiniowane wyżej lub jej całkowity brak). Zwiększony obwód talii zdefiniowano zgodnie z wytycznymi jako obwód ≥ 88 cm u kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn.

Wszystkim pacjentom wykonano USG tętnic szyjnych i dokonano pomiaru wartości IMT oraz pomiaru parametrów sztywności tętnic aparatem Aloka-Hitachi alfa 10 wyposażonego w aplikację echo-tracking o wysokiej rozdzielczości. W kolejnym etapie dwukrotnie dokonywano pomiaru ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi na tętnicy ramiennej przy pomocy certyfikowanego aparatu, a uśrednione wartości wprowadzano do aplikacji echo-tracking. Urządzenie automatycznie obliczało następujące parametry sztywności tętnic: wskaźnik sztywności beta (beta), moduł Petersona (EP, kPa), podatność tętnicy (AC, mm²/kPa), lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (PWV-beta, m/s).

Wiek naczyniowy określono na podstawie normogramów IMT na podstawie badania Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Doktorant przyjął, że, iż grupę osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym będą stanowić osoby z wiekiem naczyniowym przekraczającym wiek metrykalny o co najmniej 5 lat.

Po uzyskaniu wszystkich danych i pomiarów, osoby z grupy badanej zostały ocenione według skali Framingham Risk Score, SCORE oraz SCORE2/SCORE2-OP. Następnie przeliczono ponownie ryzyko CVD osób z grupy badanej dla każdej ze skal stosując wiek naczyniowy. Po wyliczeniu ryzyka na nowo, ponownie skategoryzowano pacjentów do grup ryzyka zgodnie z wcześniejszym opisem oraz obliczono wiek serca.

Szczegółowy opis zastosowanych technik statystycznych wskazuje, że są one poprawnie dobrane i przyczyniają się do wysokiego poziomu naukowego rozprawy.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant uzyskał następujące wyniki:

Wśród 220 osób (119 kobiet, 54,1%; średnia wieku $54,8 \pm 10,6$ lat) u 59,5% osób rozpoznano nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię u 74,1%, cukrzycę t. 2 u 42,7%. Z kolei 40,5% osób zakwalifikowano do grupy z nikotynizmem, a 38,2% określono jako osoby aktywne fizycznie. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy t. 2, palenia papierosów oraz aktywności fizycznej. Zaobserwowano częstsze spożywanie alkoholu wśród mężczyzn. Mężczyźni byli wyżsi, mieli większą masę i powierzchnię ciała oraz obwód talii, a także WHR. Nie obserwowano różnic pomiędzy płcią żeńską i męską w zakresie BMI oraz obwodu bioder. Wśród kobiet zaobserwowano wyższe wartości częstości serca, natomiast nie było różnic w ciśnieniu skurczowym i rozkurczowym oraz ciśnieniu tętna. Nie stwierdzono różnic pomiędzy płcią żeńską a męską w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, nie-HDL-C, triglicerydów oraz glikemii. U kobiet wyższe były stężenia HDL-C, a niższe stężenia kreatyniny.

W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano większe wartości parametrów sztywności tętnic (beta, Ep, PWV-beta) bez różnicy w zakresie podatności (AC). Stwierdzono większe wartości IMT w grupie badanej. W grupie badanej u kobiet podatność tętnic była mniejsza niż u mężczyzn. Pozostałych parametry sztywności tętnic oraz IMT nie różniły się w podgrupach płci. Stwierdzano ujemną korelację pomiędzy podatnością tętnicy a płcią żeńską. Pozostałe parametry sztywności nie korelowały z którąkolwiek z płci. Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy beta, Ep oraz PWV-beta a wiekiem, a także ujemną korelację pomiędzy AC a wiekiem. Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy beta, EP oraz PWV-beta a masą ciała, BMI, obwodem talii i bioder, a także WHR. Odnotowano dodatni związek Ep i PWV-beta z wartością spoczynkowej HR oraz ujemny związek w zakresie parametru AC oraz HR. Parametry beta, Ep, PWV-beta wykazywały dodatnią korelację z wartościami ciśnienia skurczowego krwi; natomiast w zakresie parametru AC stwierdzano korelację ujemną z SBP. Parametry Ep i PWV-beta korelowały dodatnio z wartościami ciśnienia rozkurczowego krwi; natomiast korelację ujemną stwierdzano pomiędzy parametrem AC a DBP. Rejestrowano dodatnią korelację beta, Ep, PWV-beta z wartościami ciśnienia tętna; natomiast dla AC stwierdzano korelację ujemną z PP. Wszystkie parametry sztywności tętnic za wyjątkiem AC wykazywały istotną dodatnią korelację z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Parametry Ep oraz PWV-beta korelowały ujemnie z aktywnością fizyczną. Nie wykazano zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a wzrostem, spożywaniem alkoholu, rozpoznaniem hiperlipidemii oraz wartościami składowych lipidogramu poza wartością triglicerydów, które z kolei wykazywały dodatni związek z parametrem sztywności Ep i PWV-beta. Parametry beta, Ep i PWV-beta korelowały z nikotynizmem ujemnie, natomiast AC – dodatnio. W grupie badanej wykazano dodatnią korelację między IMT a beta, Ep i PWV-beta oraz słabą ujemną pomiędzy IMT a AC.

W grupie badanej podwyższony wiek naczyniowy odnotowano u 98 (44,5%) osób. Zidentyfikowano predyktory wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego: $IMT \geq 0,69$ mm, $AC \geq 0,67$ mm²/kPa, $WHR \geq 0,938$ oraz $HR \geq 67$ /min.

W grupie badanej 53 osoby (24,1%) uległy reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka skali FRS, 33 (15%) do wyższej kategorii, natomiast 134 osoby (60,9%) pozostały w tej samej kategorii ryzyka. Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym 32 osoby (48,5%) reklasyfikowano do wyższej kategorii ryzyka. Do niższej kategorii ryzyka skali SCORE zostało reklasyfikowanych 23 pacjentów (23,5%); do wyższej 19 (19,4%), natomiast 56 osób (57,1%) nie uległo reklasyfikacji. W grupie osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym

(30 osób), 18 osób (60%) uległo reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka, a 12 (40%) pozostało bez zmiany kategorii ryzyka. Wśród 98 osób, 29 (29,6%) zostało reklasyfikowanych do niższej kategorii ryzyka skali SCORE2, 13 (13,3%) do wyższej, natomiast 56 (57,1%) nie uległo reklasyfikacji. Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym (30 osób), 10 (33,3%) zostało reklasyfikowanych do wyższej kategorii ryzyka, a 20 (66,7) pozostało bez zmian kategorii. Ponadto zaobserwowano różnicę pomiędzy wartościami współczynników korelacji liniowej Pearsona r pomiędzy wiekiem naczyniowym i wiekiem kalendarzowym w grupie pacjentów z reklasyfikacją do wyższych kategorii skali FRS a pacjentami z reklasyfikacją do niższych kategorii skal ryzyka. W grupie pacjentów z reklasyfikacją do wyższych kategorii skal ryzyka prawdopodobieństwo wystąpienia wieku naczyniowego przekraczającego o 5 lat wiek metrykalny było większe, a w grupie pacjentów z reklasyfikacją do niższych kategorii – mniejsze. Doktorant wyznaczył predyktory reklasyfikacji (podsumowane w tabeli poniżej) oraz podał matematyczne wyrażenia (które zostają pominięte w niniejszej recenzji) umożliwiające kalkulację prawdopodobieństw reklasyfikacji w obrębie poszczególnych skal ryzyka.

Skala / Reklasyfikacja	Do wyższej kategorii	Do niższej kategorii
FRS	wiek < 54lat IMT \geq 0,60 mm PP \geq 50 mmHg Ep < 98 kPa AC \geq 0,83 mm ² /kPa	wiek \geq 48 lat IMT < 0,60 mm kreatynina \geq 0,97 mg/dl beta \geq 7,1 Ep \geq 100 kPa AC < 0,65 mm ² /kPa PWV-beta \geq 6,0 m/s
FRS, podwyższony VA	wiek < 55 lat beta < 8,0 Ep < 105 kPa AC \geq 0,83 mm ² /kPa PWV-beta < 6,3 m/s	-----
SCORE	IMT \geq 0,69 mm kreatynina \geq 0,9 mg/dl AC \geq 0,73 mm ² /kPa	wiek \geq 62 lata glukoza \geq 98 mg/dl beta \geq 7,5
SCORE, podwyższony VA	wysokość ciała < 171 cm	-----
SCORE2	niepalenie papierosów PP \geq 60 mmHg AC \geq 0,63 mm ² /kPa PWV-beta < 5,9 m/s	wiek \geq 58 lat IMT < 0,66 mm beta \geq 6,8

Z uwagi na zaobserwowaną odwrotną niż zakładano zależność parametrów sztywności tętnic od kierunku reklasyfikacji, celem ewentualnego wykluczenia możliwego błędu matematyczno-logicznego przeanalizowano korelację pomiędzy parametrami sztywności i IMT a bezwzględnymi wartościami ryzyka poszczególnych skal dla grupy badanej. Dla wszystkich skal ryzyka stwierdzano istotną dodatnią korelację pomiędzy wartościami ryzyka a beta, Ep oraz PWV-beta oraz ujemną z AC. IMT dodatkowo korelowało wartościami ryzyka obliczonymi przy pomocy skal FRS i SCORE.

Zaobserwowano dodatnią korelację między wiekiem naczyniowym a wiekiem serca oszacowanym w oparciu o skale SCORE i FRS. Wiek serca oceniony zarówno na podstawie skali SCORE, jak i skali FRS jest wyższy niż wiek naczyniowy. Z kolei wartości wieku serca oceniane w skali FRS były wyższe niż oceniane w skali SCORE. Wartości wieku serca obliczane ze skali SCORE są bliższe wiekowi naczyniowemu niż ocena wieku ze skali FRS.

W podsumowaniu wyników wszystkich analiz Doktorant przedstawił następujące wnioski:

1. Sztywność tętnic jest wyższa u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do osób bez czynników ryzyka CVD.
2. Istnieją zależności pomiędzy sztywnością tętnic a czynnikami ryzyka CVD. Parametry sztywności tętnic za wyjątkiem podatności tętniczej korelują wprost proporcjonalnie z wiekiem, obecnością nadciśnienia tętniczego oraz parametrami ciśnienia krwi, obecnością cukrzycy i stężeniem glukozy, a także funkcją nerek oraz wskaźnikami otyłości. Podatność tętnicza koreluje ujemnie z płcią żeńską, wiekiem, parametrami ciśnienia tętniczego i stężeniem glukozy. Wykazano paradoksalną, ujemną korelację parametrów sztywności tętnic z paleniem papierosów. W zakresie wszystkich skal ryzyka sztywność tętnicza korelowała istotnie z ryzykiem CVD.
3. Podwyższony wiek naczyniowy, przekraczający o 5 lat wiek chronologiczny stwierdzono 44,5% osób. Predyktorami podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT $\geq 0,69$ mm, podatność tętnicy AC $\geq 0,67$ mm²/kPa, wskaźnik WHR $\geq 0,938$ oraz wartość częstości akcji serca HR ≥ 67 /min.
4. Po uwzględnieniu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego w ocenie ryzyka CVD, stwierdzano reklasyfikację u 39,1% osób w zakresie skali FRS oraz 42,9% dla skali SCORE i SCORE2. Natomiast w grupie osób z podwyższonym VA reklasyfikację zaobserwowano u: 48,5% dla FRS, 60% dla SCORE oraz 33% dla SCORE2.
5. Parametry lokalnej sztywności tętnic nie okazały się predyktorami reklasyfikacji dla żadnej ze skal ryzyka CVD.

Mimo niewątpliwych walorów poznawczych i merytorycznych rozprawa zawiera drobne błędy i niejasności skutkujące wątpliwościami, które jestem zobowiązany wypunktować (w kolejności ich występowania w rozprawie). Część z nich dotyczy poprawności językowej lub pomyłek edytorskich, które nie mają znaczenia dla całości rozprawy. Zaznaczone czcionką wytłuszczoną kwestie ważne pod względem merytorycznym, a dotyczące głównie prezentacji wyników i wnioskowania statystycznego, należy skomentować podczas publicznej obrony rozprawy:

- s. 6 i następne – wyjaśnienie skrótu „nie-HDL-C”, jako „cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny wysokiej gęstości” jest mylące, bowiem to lipoproteiny zawierają w swojej strukturze m. in. cholesterol, a nie odwrotnie; stoi to również w sprzeczności z poprawnym wyjaśnieniem skrótu LDL-C
- s. 6, w wyjaśnieniu skrótu SCORE powinno być *systematic*, nie *systemic*
- s. 26, w definicji kryteriów włączenia nie podano precyzyjnie, które czynniki ryzyka były brane pod uwagę, podano wyłącznie termin „czynniki ryzyka rozwoju tychże chorób”
- s. 26, w definicji grupy kontrolnej wskazano, że były to osoby bez rozpoznanych zaburzeń gospodarki lipidowej; należy podać, czy rozpoznanie było na podstawie wywiadu, czy oznaczenia laboratoryjnego przy włączaniu do badania

- s. 26, w kryteriach wyłączenia podano „występowanie jakichkolwiek chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie”, podczas gdy poniżej podane są za ESC choroby o podłożu miażdżycowym; ma to istotne znaczenie, ponieważ do badania włączono chorych na nadciśnienie tętnicze
- s. 26, Doktorant podaje, że grupa badania w dużej części pochodziła ze zbadanej już grupy przez inny zespół badawczy; ilu chorych zostało zbadanych uprzednio, ilu zaś Doktorant zbadał osobiście i włączył poza wymienioną grupą?
- s. 27, należy podać, jaką metodą oznaczano stężenie triglicerydów
- s. 29, w definicji podatności tętnicy (AC) wskazano bezwzględną zmianę średnicy naczynia dla danej zmiany ciśnienia, podczas gdy jest to zmiana pola przekroju tętnicy (przy założeniu, że jest idealnym kołem), co wskazuje druga potęga średnicy skurczowej i rozkurczowej, jednostka pomiaru (mm^2/kPa) oraz dane z przytoczonego piśmiennictwa (ref. 59); jest to istotny szczegół, ponieważ druga potęga istotnie zmienia wyrażoną ułamkiem wartość bezwzględną pomiaru niewielkich struktur (a tym samym potęguje ewentualny błąd pomiaru), a jest to jeden z głównych wyników rozprawy; pomyłka wynika zapewne z zapisu wzoru w jednej linii zamiast w postaci ułamka zwykłego
- s. 38, sformułowanie „zaobserwowano nieistotną zależność w postaci tendencji” jest nadużyciem, nie można bowiem porównać bezwzględnych wartości liczb i na tej podstawie wnioskować o istotności w oderwaniu od analizy statystycznej
- s. 41 i następne, proszę podać metodę statystyczną oceniającą korelację pomiędzy cechą ilościową a jakościową (np. podatność vs. płeć), w opisie metod statystycznych (s. 33, p. 7) podano, że badano korelacje pomiędzy zmiennymi ilościowymi
- s. 41 i następne, sformułowanie „wprost/odwrotnie proporcjonalne korelacje” wymaga starannego doprecyzowania, czy były to rzeczywiście wprost lub odwrotnie proporcjonalne zależności – jeśli tak, należałoby oczekiwać współczynnika korelacji = 1 (lub -1); czy też może zostały tu użyte wymiennie

z korelacją dodatnią i ujemną – jeśli tak, to jest to użycie nieprawidłowe, zwłaszcza, że w tabeli 6 i następnych podano współczynniki korelacji rang

- **s. 43 i następne, wyniki wskazują korelacje rang, tymczasem w opisie metod statystycznych podano, że mierzono również korelacje liniowe Pearsona; należy wskazać, które wyniki korelują liniowo, a które zostały rangowane**
- **s. 45, liczba potencjalnych predyktorów włączonych do analiz wieloczynnikowych wydaje się być nieoptymalna (zbyt duża), należy również wskazać konkretną metodę wykonania analiz wieloczynnikowych**
- s. 51 i następne, w prezentacji predyktorów reklasyfikacji zabrakło 95% CI i wartości p
- **s. 52 i następne, z podpisu pod tabelą wynika, że nie wszyscy pacjenci mieli oznaczenie glukozy i kreatyniny, co jest sprzeczne z zapisem na s. 27; wątpliwa jest zasadność włączania do analizy parametru, który zmierzony jest u części pacjentów, a jeszcze bardziej wątpliwa jego rzeczywista istotność**
- **s. 62, dlaczego usunięto z analizy $IMT \geq 0,66$ mm z OR 160?, w ten sposób ręcznie zmienia się siłę oddziaływania pozostałych czynników, należy przynajmniej wskazać, jak wyglądałoby wyrażenie szacujące prawdopodobieństwo reklasyfikacji, gdyby tej manipulacji nie dokonano**
- s. 66, w tabeli 22 podano niewłaściwą jednostkę Ep (kPs, zamiast kPa)
- **s. 68 i następne, brakuje informacji, co oznacza różna wielkość punktów opisanych jako 1, 2 ... na niektórych wykresach**
- s. 69, korelacja $r=0,417$ nie może być opisana, jako silna
- s. 69, w podpisie pod ryciną powinno być „Lilliefors”, nie zaś „lillefors”
- **s. 69, tab. 24, dlaczego wykonano ocenę korelacji obiema metodami, tj. liniową i nieliniową?**
- **s. 70, podpisy pod rycinami wskazują, że podano równania regresji liniowej, brakuje jednak tych równań**
- s. 91, uwaga w powiązaniu ze zgłoszoną powyżej, a dotycząca „wprost proporcjonalnej korelacji”, tym bardziej że w wersji angielskiej napisano „correlated positively”

- dodatkowo występują nieliczne błędy interpunkcyjne
- styl piśmiennictwa powinien być ujednolicony

Zamieszczona powyżej lista wątpliwości i usterek nie wpływa negatywnie na ogólną ocenę rozprawy, uzyskanych wyników oraz płynących z nich wniosków, które są sformułowane logicznie i wynikają bezpośrednio z pracy. Przyczynią się one niewątpliwie do ugruntowania wiedzy na temat konieczności szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że praca powstała w ośrodku o bardzo dużym doświadczeniu praktycznym i naukowym w zakresie pomiaru sztywności tętnic, co stanowi gwarancję jakości i powtarzalności pomiarów.

Poza ewidentnym charakterem naukowym wynikającym z wykorzystania wyrafinowanych metod badawczych praca ma również istotny walor praktyczny, bowiem jednoznacznie wskazuje na siłę przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego i wieku naczyniowego za pomocą prostych pomiarów wykonanych podczas badania przedmiotowego, wspartych jedynie łatwym pomiarem IMT.

W pełni zgadzam się z ograniczeniami pracy wskazanymi przez Doktoranta w punkcie 2. i 3., co zresztą zostało wskazane powyżej jako uwagi do skomentowania podczas obrony.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14.03.2003. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora nauk medycznych.

Jednocześnie mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lek. Przemysława Szeląga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce, 06.11.2023.


dr hab. n. med.
Marcin Sadowski
specjalista kardiologii
i chorób wewnętrznych
1219565