



UCZELNIA MEDYCZNA
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pałac Lubomirskich
00-136 Warszawa, Plac Żelaznej Bramy 10
tel. sekr. (+48) 22 703 43 86

REKTOR: *prof. dr hab. n.med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*

prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych UM MSC
Warszawa

Warszawa, 29 stycznia 2024 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Adriana Kwaśnego

Rozprawa doktorska mgr. Adriana Kwaśnego p.t. „**Wpływ stanu odżywienia na rokowania pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego – różnice płci**” zrealizowana została pod kierunkiem dra hab. Michała Czapli, jednego z najbardziej aktywnych naukowo polskich dietetyków, specjalistów promocji zdrowia i edukatorów zdrowotnych. To właśnie ta szkoła medyczna, wywodząca się od prof. Izabelli Uchmanowicz, prof. Jacka Smereki i doc. Michała Czapli zmonopolizowała od co najmniej dekady polską kardiologię w zakresie tzw. innych zawodów medycznych: pielęgniarstwa, dietetyki, ratownictwa medycznego, edukacji prozdrowotnej.

To właśnie promotor jest współautorem i współredaktorem najlepszej polskiej monografii poświęconej żywieniu pacjentów kardiologicznych – „*Żywnie w chorobach serca*” (Wyd. PZWL 2022), którą miałem zaszczyt recenzować na zaproszenie wydawnictwa. To w tej monografii znajduje się również interesujący i dobrze zredagowany rozdział o żywieniu w dyslipidemiach autorstwa Doktoranta. Wszystkie te fakty już przed lekturą dysertacji doktorskiej zapowiadały bardzo ważną lekturę, z której recenzent też sam się sporo nauczył.

Nowoczesna forma doktoratu – dzisiaj na szczęście coraz częstsza, a więc złożenie oryginalnych prac do cyklu – to *de facto* znaczne ułatwienie dla recenzenta i potrzeba tylko formalnej oceny, bowiem prezentowane prace przeszły już recenzje wydawnicze. W trzech włączonych do cyklu publikacjach, Doktorant jest pierwszym autorem, trzy prace stanowią oryginalne badania kohortowe o dużej wadze i dużym potencjale cytowalności na przyszłość, czego dowiemy się jednak dopiero za kilka lat

(wszystkie trzy prace opublikowano w 2023 roku). Wszystkie udało się opublikować w wysoce indeksowanych, różnych czasopismach (*Eur J Cardiovasc Nurs, Nutr Metab Cardiovasc Dis, Front Public Health*), co także podnosi jakość prezentowanego cyklu. Łączy IF tych prac to 11,8 oraz 270 punktów MNiE, co, od biedy, mogłoby stanowić graniczny dorobek habilitacyjny, bo i takie prace habilitacyjne, o podobnym indeksie bibliometrycznym, zdarzało mi się recenzować. Znając zespół doc. Michała Czaplę prorokuję, że w ciągu 3-4 lat Doktorant przedstawi przewód habilitacyjny o 3-4 razy większym sumarycznym IF, ale proszę zostawić tę moją wróżbę do potwierdzenia do 2028 roku.

Recenzowana praca doktorska – znakomicie opracowana edytorsko w postaci monografii w twardej okładce - mieści się na 76 stronach, zawierając wszystkie niezbędne elementy: wykaz publikacji stanowiących rozprawę, streszczenia, wykaz skrótów, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, kopie 3 publikacji, wyniki i podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo (44 pozycje, w tym 4 polskie), jak i istotne załączniki.

Dla nas kardiologów, od dawna jasne jest, że stan odżywienia istotnie wpływa na rokowania pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD) – chorobami naszego kręgu zainteresowań. Jednak nie są to proste zależności, a ich metodologiczne zbadanie wymagało rozbudowy całych działów z pogranicza kardiologii, nauki o żywieniu, promocji zdrowia i te właśnie dziedziny reprezentuje Doktorant. Zależności nie są proste, w dużym uproszczeniu stosunek odżywienia do rokowania ma kształt nieregularnej krzywej U, a poza tym do niedawna nie uświadamiano sobie roli, jaką może w nich odgrywać również odmienny profil hormonalny, odmienna dystrybucja czynników ryzyka i nieco inne wzorce starzenia się i chorowania mężczyzn i kobiet. Stąd początkowe domniemanie, a dzisiaj już naukowa pewność, że ocena stanu odżywienia u chorych z CVD może być pomocna w przewidywaniu ryzyka powikłań oraz zgonu, ze szczególnym uwzględnieniem roli płci, a przede wszystkim rodzaju patologii CVD. Stąd też, bardzo interesujące podejście zbadania tych zagadnień w retrospektywnym badaniu kohortowym w trzech populacjach pacjentów: niewydolności serca, ostrych zespołów wieńcowych oraz migotania przedsionków.

W zaprezentowanych publikacjach oceniano stan odżywienia za pomocą skali Nutritional Risk Score 2002 (NRS-2002) i Body Mass Index (BMI), badając ich wpływ na śmiertelność wewnątrzszpitalną w jednostkach chorobowych o dużej śmiertelności

(niewydolność serca, ostre zespoły wieńcowe) lub na długość hospitalizacji (LOHS) w jednostce chorobowej o małej śmiertelności wewnątrzszpitalnej (migotanie przedsionków).

Niewątpliwie zaletą pracy – docenioną zapewne przez recenzentów wysokoimpaktowanych pism była liczebność grupy (809, 945 oraz 1342 pacjentów z powyższymi trzema rozpoznaniem). Ryzyko niedożywienia wśród badanych stwierdzano, gdy NRS-2002 \geq 3 pkt. Wynik BMI był interpretowany zgodnie z tradycyjnymi, chociaż coraz powszechniej krytykowanymi kryteriami WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) tj.: niedowaga (BMI<18.5), prawidłowa masa ciała (BMI 18.5–24.9), nadwaga (BMI 25–29.9) otyłość (BMI \geq 30).

Analizy powyższego materiału doprowadziły do bardzo interesujących wniosków: kobiety z niewydolnością serca były istotnie statystycznie starsze od mężczyzn (74,7 vs. 66,8 lat – średnio 8 lat różnicy). W modelu nieskorygowanym BMI<18,5 (OR=14,8) oraz ryzyko niedożywienia wg NRS-2002 (OR=9) były niezależnymi predyktorami śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród mężczyzn. W przypadku kobiet, żadna z tych cech nie była istotna. W modelu skorygowanym o wiek zarówno wynik BMI<18,5 (OR=15,4), jak i ryzyko niedożywienia (OR=5,6) były niezależnymi predyktorami śmiertelności wewnątrzszpitalnej u mężczyzn. W przypadku kobiet nie wykazano takiej zależności. W modelu skorygowanym o wszystkie zmienne w przypadku mężczyzn zarówno BMI<18,5 (OR=16), jak i NRS \geq 3 (OR=4,7) podnosiło ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego, nie zaś u kobiet.

W grupie drugiego rozpoznania – ostrych zespołów wieńcowych - kobiety również były istotnie starsze od mężczyzn (73,2 vs 67 lat – średnio 6 lat różnicy). W modelu nieskorygowanym wynik NRS \geq 3 zwiększał szansę zgonu wewnątrzszpitalnego wśród kobiet. Zależności tej nie odnotowano u mężczyzn. Wieloczynnikowy model regresji logistycznej skorygowany o wszystkie dostępne zmienne wykazał, że ryzyko niedożywienia wg NRS-2002 zwiększało szansę zgonu wewnątrzszpitalnego wśród kobiet (OR=6,6), nie zaś wśród mężczyzn. Nie stwierdzono wpływu wyniku BMI na śmiertelność wewnątrzszpitalną żadnej z płci.

W trzeciej analizowanej grupie – osób z migotaniem przedsionków - kobiety były istotnie starsze od mężczyzn (72,9 vs. 65,1 lat), w podobnym zakresie 7-8 lat. W przypadku mężczyzn nieskorygowany model regresji liniowej wykazał, że ryzyko niedożywienia wg NRS-2002 było niezależnym czynnikiem wydłużającym LOHS. Zależności takiej nie odnotowano wśród kobiet. W skorygowanym o wiek modelu

regresji liniowej wynik $NRS \geq 3$ był istotnym czynnikiem wydłużającym LOHS u mężczyzn, nie zaś u kobiet. W modelu skorygowanym o wiek oraz choroby współistniejące ryzyko niedożywienia nadal pozostawało niezależnym predyktorem wydłużającym LOHS wśród pacjentów, ale nie wśród pacjentek.

Doktorant wyciąga z tego prawidłowo sformułowane wnioski, które w dużym uproszczeniu warto zapamiętać jako większe znaczenie prognostyczne niedożywienia w niewydolności serca u mężczyzn, jak i w ostrych zespołach wieńcowych u kobiet. Z kolei u osób z migotaniem przedsionków, niedożywienie może przedłużać czas hospitalizacji u mężczyzn. Wpływ stanu odżywienia na rokowania pacjentów z CVD zależy zatem od płci, różni się w zależności od postawionego rozpoznania.

Wysoko oceniam przeprowadzone badania, aktualność i homogenność obserwacji (wszystkie osoby hospitalizowane były w jednym ośrodku w latach 2017-2021), łatwość potencjalnej walidacji tych wyników w innych ośrodkach (proste kryteria włączenia oparte na nagłym przyjęciu do szpitala trybie rozpoznania: I50, I21, I48). W badaniu zastosowano prawidłowe metody statystyczne, poprawnie sformułowano cele, wyniki, wnioski znalazły odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach i ściśle odpowiadają celom. Świadomy jestem jednocześnie ograniczeń badania, trafnie zidentyfikowanych przez Doktoranta na str. 58-59. W tym kontekście ciekawy jestem poznać opinię Doktoranta:

1. Grupa pacjentów z niewydolnością serca różni się patofizjologicznie od pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi / migotaniem przedsionków. W tym pierwszym rozpoznaniu wiele wiemy o zjawisku kacheksji, ogólnoustrojowych zmianach hormonalnych. Czy w spekulacjach naukowych Doktoranta to właśnie te wcześniej poznane dysfunkcje hormonalne u mężczyzn z niewydolnością serca (hp. hipotestosteronemia tak szeroko badana w ośrodku wrocławskim, a może mniejsze „zaadaptowanie życiowe” do niedokrwistości/zbyt niskiego poziomu żelaza u mężczyzn vs kobiet?) wpływać mogą pośrednio na większe znaczenie prognostyczne zjawiska niedożywienia mężczyzn niż kobiet w niewydolności serca?
2. W przypadku kobiet, niedożywienie okazało się mieć większą wartość prognostyczną w grupie rozpoznania – ostre zespoły wieńcowe. Czy nie jest tak, że w takim rozpoznaniu – wyniku nagłego pęknięcia blaszki

miażdżycowej, a nie choroby ogólnoustrojowej jak niewydolność serca, po prostu lepiej rokują osoby młodsze (mężczyźni) i lepiej odżywione, a zatem istotność prognostyczna potencjalnego niedożywienia dotyczy tylko starszych o 6 lat kobiet?

3. Co do trzeciej grupy pacjentów – z migotaniem przedsionków – myślę, że niedożywienie wpływało na długość hospitalizacji tylko mężczyzn, bo są oni (nawet będąc 7-8 lat młodszy) bardziej schorowani statystycznie od kobiet. Czy na weryfikację takiej tezy nie wystarczyłaby np. prosta ponowna analiza materiału pod względem współwystępujących sumarycznych rozpoznań? Z praktyki klinicznej mogę sobie bowiem wytłumaczyć, że nieco dłuższy pobyt mężczyzn w oddziale mógł być determinowany koniecznością „ustawienia farmakologicznego” dodatkowych rozpoznań – cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, wykonywania dodatkowych badań, innych chorób.

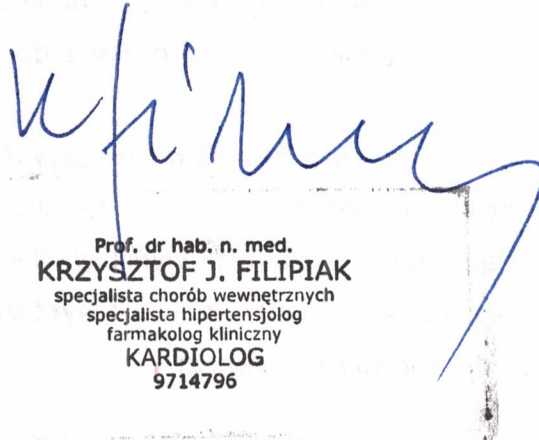
Powyższe pytania mają oczywiście jedynie zaspokoić ciekawość recenzenta i chciałbym poznać opinię Doktoranta czy podziela te moje „robocze hipotezy” interpretacji uzyskanych wyników. Nie mam bowiem żadnych uwag krytycznych do recenzowanej pracy i wnoszę o **wyróżnienie rozprawy, jako uzasadnienie podając, że mamy do czynienia z:**

- świetnie zaplanowanymi metodologicznie badaniami, zrealizowanym na stosunkowo dużej, homogennej kohorcie, z dobrym warsztatem naukowo-statystycznym,
- bardzo dobrze opublikowanymi wynikami (sumaryczny IF 11,8) z dużym potencjałem cytowalności,
- uświadomieniem konkretnego problemu klinicznego, co może skutkować koniecznością rewizji podejścia do oceny stanu odżywienia pacjentów określonej płci/rozpoznania, jak i uwzględnieniem tych wyników w kolejnych konsensusach i wytycznych,
- wzorcowo napisaną i realizowaną rozprawą doktorską – zapewne taką, jaka jest standardem w zespole naukowym prof. Izabelli Uchmanowicz i doc. Michała Czaplí,

Włączone publikacje cyklu doktorskiego, jak wspomniałem, uznać można za wzorcowe, a uzyskane wyniki mają charakter pionierski i oryginalny. Podsumowując

moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska mgr. Adriana Kwaśnego p.t. „**Wpływ stanu odżywienia na rokowania pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego – różnice płci**” stanowi rzetelne, ważne i pioniersko przeprowadzone badanie, a zatem składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, która zaprosiła mnie do recenzji oświadczenie, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1668), wraz z późn. zm. i obwieszczeniami w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy.

prof. dr hab. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC



Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796