

Prof. dr hab. Marta Negrusz-Kawecka

Wrocław, 29.03.2022 r.

Emerytowany Profesor Uniwersytetu Medycznego

Im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Ewy Kruszyńskiej pt:

„Wpływ zespołu metabolicznego i jego komponent na zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic szyjnych – różnice płci”

Zmiany strukturalne i czynnościowe naczyń oceniane metodą nieinwazyjną zwracają ostatnio uwagę w kontekście oceny sztywności naczyń jako markera ryzyka sercowo-naczyniowego. Zainteresowanie budzi także odrębny wpływ czynników ryzyka na rozwój zmian naczyniowych i chorób sercowo-naczyniowych w zależności od płci. Z punktu widzenia zdrowia publicznego zespół metaboliczny (ZM) stanowiący kompleks określonych wskaźników jest uznanym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, a tym samym zwiększonej śmiertelności, a zaburzenia metaboliczne poprzez dysfunkcję śródbłonna przyspieszają sztywnienie naczyń związane z wiekiem. Wraz ze wzrostem indykatorów będących składowymi ZM obserwuje się zwiększoną sztywność naczyń, co wydaje się być silniej wyrażone u kobiet niż u mężczyzn. Możliwy jest także związek sztywnienia naczyń z dysfunkcją rozkurczową lewej komory, co ma być wyraźniej zaznaczone u kobiet.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o monotematyczny cykl trzech prac, w tym 2 oryginalnych i 1 artykułu przeglądowego, opublikowanych w czasopiśmie naukowych indeksowanych w bazie PubMed. Łączna wartość wskaźnika IF dla cyklu prac wynosi 3.168, a łączna liczba punktów MNiSW/KBN 141. Doktorantka jest pierwszą Autorką we wszystkich 3 publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują

na znaczący Jej indywidualny wkład w opracowanie koncepcji badań, zbieranie materiału, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu prac.

Rozprawa zawiera spis treści, wstęp, wykaz publikacji cyklu, opis celów pracy, opis materiałów i metod, siłę i ograniczenia pracy, podsumowanie, wnioski, spis skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, a także oryginalne artykuły oraz oświadczenia Współautorów. Rozprawa obejmuje 81 stron. Całość została zredagowana bardzo przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We wstępie Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia rozprawy dane dotyczące znaczenia ZM, poglądy dotyczące progresji sztywności naczyń, metody jej oceny, wpływ ZM na sztywność naczyń oraz odrębny wpływ czynników ryzyka na rozwój chorób sercowo-naczyniowych w zależności od płci, a także rolę sztywności naczyń w patofizjologii dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy, uzasadniając podjęcie tematu badawczego.

Bibliografia, w łącznej liczbie 117 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Głównym celem badania była ocena, czy sztywność naczyń może odgrywać istotną rolę w patofizjologii dysfunkcji rozkurczowej w zespole metabolicznym u kobiet i u mężczyzn niezależnie od takich predyktorów dysfunkcji rozkurczowej, jak: wiek, przerost lewej komory, funkcja systoliczna lewej komory. Szczegółowe cele pracy obejmowały: określenie, czy zespół metaboliczny i jego elementy są determinantami sztywności tętnic szyjnych w zależności od płci, zbadanie predyktorów dysfunkcji rozkurczowej w ZM w zależności od płci.

Metodyka została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. **Metody statystyczne** zostały dobrane prawidłowo.

Pierwsza praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to: „Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences” Ewa Kruszyńska, Maria Łoboz-Rudnicka, Carlo Palombo, Olga Vríz, Michaela Kozakova, Bogusława Ołpińska, Carmela Morizzo, Krystyna Łoboz-Grudzień and Joanna Jaroch *Diabetes Metab. Syndr. Obes.-Targets Ther.* 2020 Vol.13 s.3359 - 3369. DOI: 10.2147/DMSO.S262192 IF 3,168 pkt. MNiSW/KBN 100,00.

Jest to praca oryginalna, której celem było określenie, czy zespół metaboliczny i jego elementy są determinantami sztywności tętnic szyjnych w zależności od płci. Badaniami objęto 419 pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca t. II, dyslipidemia, otyłość, nikotynizm dodatni wywiad rodzinny), w tym w tym u 215 rozpoznano ZM. Pacjenci byli rekrutowani w trzech ośrodkach: Oddział Kardiologiczny Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu; Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa Italy; Division of Cardiology San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli, Udine, Italy. Wszystkie trzy ośrodki brały udział w wieloośrodkowym europejskim badaniu ETIC pod kierunkiem prof. Frasera z Cardiff (1847 zdrowych osób w wieku od 3 do 74 r. życia), a celem było określenie wartości referencyjnych dla sztywności lokalnej mierzonej na tętnicy szyjnej metodą echo-tracking u zdrowej populacji europejskiej. W pierwszym badaniu omawianego cyklu ZM okazał się być determinanem dwóch spośród czterech analizowanych wskaźników sztywności tętnic (tj. beta i PWF beta). Ponadto parametry sztywności tętnic szyjnych (z wyjątkiem AC – podatności tętnic) były u chorych z ZM istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wykazano, że wpływ ZM na sztywność tętnic szyjnych jest silniej zaznaczony u kobiet niż u mężczyzn. Wiek okazał się determinanem wskaźników sztywności u obu płci. Ciśnienie tętna (PP) oraz wskaźnik masy ciała (BMI) były związane ze

szywności tętnic tylko u kobiet, średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i tętno (HR) wpływały na szywność tętnic tylko u mężczyzn. W analizie wieloczynnikowej MANOVA wiek i cukrzyca t. II były determinantem wskaźników szywności tętnic u obu płci, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) i MAP - tylko u mężczyzn, skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) oraz PP - tylko u kobiet. Interesujące jest wykazanie paradoksalnego związku obwodu talii z podatnością tętnic (AC) w całej grupie osób oraz w subanalizie kobiet z ZM, co moim zdaniem warto jest dalszych badań. Publikację przygotowano na podstawie 48 pozycji literatury. Przegląd literatury w omawianej pracy jest szczegółowy i interesujący, a dyskusja przeprowadzona wnikliwie.

Druga praca wchodząca w skład cyklu to: „Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome: gender differences" Ewa Kruszyńska, Michaela Kozakova, Maria Łoboz-Rudnicka, Carmela Morizzo, Carlo Palombo, Krystyna Łoboz-Grudzień and Joanna Jaroch , J. Metab. Syndr. 2018 Vol.7 no.2 art.244 [8s.] DOI: 10.4172/2167-0943.1000244. W badaniu wzięło udział 131 pacjentów (60 kobiet i 71 mężczyzn) z ZM metabolicznym, w tym 70 z dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Pacjenci byli rekrutowani w dwóch ośrodkach: Oddział Kardiologiczny Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu i Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa Italy.

Jest to oryginalna praca, której celem było określenie predyktorów dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w ZM w zależności od płci. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono posługując się 30 pozycjami literatury. W podsumowaniu wyników stwierdzono, że istnieje związek między szywnością tętnic a dysfunkcją rozkurczową LK. Obserwuje się różnice płci w predyktorach dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z ZM. Przerost lewej komory jest silnym determinantem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Podatność tętnic jako parametr szywności naczyń jest niezależnie

związana z dysfunkcją rozkurczową lewej komory tylko u mężczyzn z ZM, a nie u kobiet. Interesującą obserwacją było wykazanie niższego wieku u kobiet niż u mężczyzn jako predyktora dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, co moim zdaniem warto zgłębić w dalszych badaniach.

Trzecia publikacja wchodząca w skład cyklu to artykuł przeglądowy „Arterial stiffness in metabolic syndrome: sex-specific differences, clinical consequences, how to prevent ?” Ewa Kruszyńska, Maria Łoboz-Rudnicka, Bogusława Ołpińska, Krystyna Łoboz-Grudzień, Joanna Jaroch *Folia Cardiologica* 2021 vol. 16, no. 6 , pages 381- 388 DOI: 10.5603/FC.2021.0056 IF 0,00 pkt. MNiSW/KBN 40,00.

W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa (39 pozycji) dotyczącego wpływu ZM na sztywność naczyń. Zwrócono uwagę na odrębny wpływ czynników ryzyka na postęp zmian naczyniowych i rozwój chorób sercowo-naczyniowych zależnie od płci. W pracy wskazano, że zwiększenie sztywności naczyń ma znaczenie w patofizjologii niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Omówiono postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne dla poprawy sztywności naczyń zadając równocześnie pytanie, czy terapia zmierzająca do optymalnej kontroli glikemii i obniżenia sztywności naczyń może opóźnić rozwój rozkurczowej niewydolności serca. Zmiana stylu życia i interwencje farmakologiczne mogą korzystnie wpływać na sztywność naczyń niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego.

Rozdział „Omówienie wyników i dyskusja” stanowi wartościową część rozprawy, charakteryzuje ją logiczny ciąg tematyczny przedstawionych problemów. Doktorantka z dużą znajomością tematu ustosunkowuje się do uzyskanych wyników oraz zestawia je z opiniami innych autorów. Swobodnie posługuje się najnowszym piśmiennictwem w zakresie badanych aspektów.

Dyskusja wskazuje na rzetelne przygotowanie naukowe Autorki, co pozwoliło Jej na rzeczową analizę osiągniętych wyników i ich przedstawienie na tle aktualnego światowego piśmiennictwa.

W mojej opinii wartościowy jest podrozdział rozprawy doktorskiej pt. „**Sila i ograniczenia pracy**”, w którym Doktorantka podkreśliła duży materiał chorych (łącznie 419 pacjentów, w tym 51% z ZM) oraz znaczenie poszczególnych czynników ZM wpływających na remodeling strukturalny i czynnościowy naczyń, co może mieć istotne znaczenie we wdrażaniu postępowań prewencyjnych w zależności od płci. W ograniczeniach pracy Doktorantka wyszczególniła, że badanie dotyczyło populacji kaukaskiej w średnim wieku, co w mojej opinii nie stanowi ograniczenia, że nie oceniano ciśnienia centralnego a mierzone na tętnicy ramiennej i nie oceniono wpływu leków na sztywność tętnic i dysfunkcję rozkurczową lewej komory.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy. W pracy występują pojedyncze, drobne potknięcia literowe, o których nie warto wspominać, ponieważ nie wpływają na moją ocenę pracy doktorskiej.

Chciałabym zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Czy planuje dalsze badania przyczyn paradoksalnego związku między obwodem talii a sztywnością tętnic ?
2. Czy planuje ocenę wpływu leków na sztywność tętnic i dysfunkcję rozkurczową lewej komory ?
3. Jaki jest zdaniem Doktorantki wymiar praktyczny przeprowadzonych badań ?

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska „Wpływ zespołu metabolicznego i jego komponent na zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic szyjnych – różnice płci” stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki, świadczy o dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu

warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią cenne źródło wiedzy dotyczącej omawianego tematu. Doktorantka podjęła temat ciekawy, ważny i oryginalny, wykazała się dobrym przygotowaniem teoretycznym do podjętych badań. Wykazała się dojrzałością w interpretacji uzyskanych wyników. Z dużą swobodą i znajomością tematu omówiła wyniki własne w świetle badań innych autorów. W oparciu o rzetelną analizę statystyczną sformułowała wnioski, które odpowiadają na cele pracy i mają wartości poznawcze oraz mogą mieć w przyszłości implikacje praktyczne.

Rozprawa doktorska 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.) i dlatego mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Ewy Kruszyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.