



ŚLĄSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY  
W KATOWICACH

I Katedra i Klinika Kardiologii

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca SUM w Katowicach

Tel. (32) 359 88 90; ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec

---

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec

adiunkt habilitowany

Katowice, 05 września 2022 r.

## Recenzja rozprawy doktorskiej

### **lek. Natalii Pieczko**

pt: „Związek pomiędzy wskaźnikiem bezdechów i sptyconych oddechów a obrazem klinicznym, markerami stanu zapalnego i zaburzeniami metabolicznymi”

Promotorka: **dr hab. n. med. Anna Szpakowicz**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Natalii Pieczko podejmuje temat charakterystyki klinicznej, oznaczenia markerów stanu zapalnego oraz oceny zaburzeń metabolicznych w zależności od wartości wskaźnika bezdechów i sptyconych oddechów (AHI, apnea hypopnea index) w szerokiej populacji mieszkańców Białegostoku.

Obturacyjny bezdech senny (OSA) jest jedną z kluczowych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego w szerokiej populacji a charakterystyka demograficzna, kliniczna oraz biochemiczna tej grupy pacjentów może pozwolić na lepsze zrozumienie patologicznego wpływu bezdechu na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ustalenie dokładnej roli OSA

w patofizjologii nadciśnienia tętniczego jest trudne, gdyż współwystępuje on z innymi klinicznymi wykładnikami zespołu metabolicznego, w szczególności otyłością, które w sposób niezależny promują rozwój nadciśnienia tętniczego, przyczyniają się do wzrostu wskaźnika sztywności naczyń, zwiększają ryzyko aterogenezy oraz atrioopatii, przekładającej się na ryzyko migotania przedsionków. Nie licząc dużych ośrodków klinicznych, diagnostyka zaburzeń snu w populacji Polski jest wciąż niedostateczna i mało dostępna. Powszechne zastosowanie badania poligraficznego w populacji pacjentów z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym może przyczynić się do poprawy wyników leczenia.

Rozprawa lek. Natalii Pieczko ma układ typowy dla monografii naukowej, składa się z 83 stron, na które przypada spis treści, wprowadzenie, jasno sprecyzowane cele badawcze, szczegółowy opis metodyki badania, przejrzyste przedstawione wyniki z czytelnymi tabelami, rycina ilustrująca urządzenie do ambulatoryjnej diagnostyki zaburzeń snu, dyskusja z omówieniem ograniczeń we wnioskowaniu, wnioski płynące z dysertacji, dwujęzyczne streszczenie, spis piśmiennictwa, spis tabel i rycin.

We wstępie do pracy, Autorka zwięźle i dokładnie przybliżyła czytelnikowi definicje pojęć związanych z obturacyjnym bezdechem sennym, a także scharakteryzowała epidemiologię, czynniki ryzyka, symptomatologię i znaczenie kliniczne OSA. Jednocześnie Doktorantka poświęciła dużo uwagi aktualnym metodom diagnostyki zaburzeń snu, ułatwiając tym samym czytelnikowi zrozumienie metodyki badania. We wstępie można znaleźć uzasadnienie wyboru metody poligrafii do diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu, co wynika z jego dostępności i możliwości zastosowania w warunkach ambulatoryjnych. Bardzo ważnym aspektem rozprawy jest prezentacja aktualnych kryteriów rozpoznania i ciężkości OSA. W kontekście założeń pracy, istotnym elementem wprowadzenia jest lapidarne przedstawienie dotychczasowej wiedzy na temat związku OSA ze stanem zapalnym i zaburzeniami metabolicznymi.

Na uwagę zasługują jasno sprecyzowane **cele badawcze**, opisane na **str. 19** rozprawy, które uwzględniają:

1. Ocena związku pomiędzy wartością AHI a wywiadem chorób przewlekłych, badaniem przedmiotowym, panelem podstawowych badań laboratoryjnych, badaniem densytometrycznym i echokardiograficznym
2. Analizę związku między wartością AHI a laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego
3. Ocena związku pomiędzy wartością AHI a biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych

#### 4. Ocenę związku między wartością AHI a biomarkerami procesów metabolicznych oraz adhezji komórkowej

Pod względem **metodyki** badanie miało charakter populacyjny i stanowiło element dużego projektu Białystok Plus oceniającego różne aspekty stanu zdrowia populacji ogólnej. Spośród losowo wybranej populacji, Doktorantka włączyła do badania 189 uczestników, którzy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w dodatkowej ocenie zaburzeń oddychania w trakcie snu. W tym miejscu należy zaznaczyć, że Autorka nie podała dokładnych kryteriów włączenia i wyłączenia oraz nie określiła jaka była wyjściowa grupa pacjentów, którzy otrzymali zaproszenie do udziału w badaniu.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym wykorzystanym w pracy było badanie poligraficzne przy użyciu urządzenia MED Recorder firmy Infoscán, które pozwoliło na określenie wartości AHI. Populację badaną podzielono na dwie grupy w zależności od wartości AHI: grupa badana –  $AHI \geq 5$  i grupa kontrolna –  $AHI < 5$ , a następnie porównano obie kohorty pod względem szeregu parametrów klinicznych, biochemicznych i obrazowych.

Na uznanie zasługuje złożoność metod diagnostycznych zastosowanych w projekcie. Oprócz wspomnianego badania poligraficznego, w całej populacji badanej oceniano podstawowe badania laboratoryjne, badanie antropometryczne, pomiary ciśnienia tętniczego krwi, ekg, usg tętnic szyjnych, badanie echokardiograficzne, badanie fluorescencji końcowych produktów glikacji w skórze, bodypletyzmografię, densytometrię, a także wykonano multipleksowe oznaczenia markerów stanu zapalnego, biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych, biomarkerów procesów metabolicznych oraz adhezji komórkowej przy użyciu techniki proximity extension assay (PEA). Dzięki wykorzystaniu tej ostatniej metody możliwe było określenie względnego poziomu 184 biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych, zapalnych i adhezji komórkowej.

Należy podkreślić zastosowanie adekwatnych metod statystycznych oraz użycie analizy regresji wielorakiej w celu oceny związku pomiędzy AHI a ocenianymi parametrami, w sposób niezależny od wieku i występowania otyłości.

Na podstawie przedstawionych do oceny danych stwierdzam, że Autorka uzyskała **oryginalne wyniki**, spośród których na podkreślenie zasługuje:

1. Duże rozpowszechnienie obturacyjnego bezdechu sennego w populacji badanej (37,5%), definiowanego jako wartość  $AHI \geq 5$ .

2. Starszy wiek i większe natężenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym wyższy współczynnik masy ciała, obwód szyi, wyższe ciśnienie tętnicze krwi, większy wymiar lewego przedsionka i wyższe stężenie glukozy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, miażdżycy tętnic szyjnych i cukrzycy typu 2 w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Istotna korelacja pomiędzy licznymi biomarkerami i AHI, która wynikała z wpływu BMI i wieku.
5. Większe nasilenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego i zaburzeń metabolizmu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, co wynikało z większego BMI i starszego wieku w grupie badanej.
6. Niezależny związek pomiędzy wartością AHI a poziomem receptora kinazy tyrozynowo-białkowej UFO (AXL) i chitynopodobnego białka 1 (Chi3L1).

**Dyskusja** została poprowadzona w sposób rzeczowy, ze stosownym odniesieniem do wcześniejszych danych literaturowych. Doktorantka przede wszystkim podkreśliła większą częstość AHI $\geq$ 5 w swoim materiale w porównaniu do innych badań oceniających AHI w szerokiej populacji. Należy nadmienić, że Autorka oceniała jedynie AHI, bez odniesienia do oceny występujących objawów OSA, co mogło przełożyć się na większą częstość stwierdzanych nieprawidłowości. Doktorantka poświęciła dużo uwagi omówieniu dotychczasowej literatury oceniającej związek i poszczególnych chorób towarzyszących, w tym nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków. Autorka dokonała również przeglądu literatury poświęconej biomarkerom ujętym w dysertacji, w szczególności AXL i Chi3L1, których poziom w sposób niezależny korelował z wartością AHI. Podejście do dyskusji świadczy o znajomości problemu i dużej wiedzy w badanym temacie. Na pochwałę zasługuje wyodrębnienie w ramach dyskusji ograniczeń we wnioskowaniu.

Pomimo braku oceny objawów klinicznych bezdechu sennego, uzyskane wyniki rzucają nowe światło na rozpowszechnienie i znaczenie kliniczne OSA w polskiej populacji zamieszkującej duże miasta. Należy podkreślić, że udokumentowanie niezależnego związku pomiędzy biomarkerami AXL i Chi3L1 a wartością AHI ma charakter pionierski i może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań w tym temacie. Uzyskane wyniki mają potencjalny wymiar

praktyczny, szczególnie w kontekście zastosowania ambulatoryjnej poligrafii w badaniach przesiewowych w kierunku OSA w populacji ogólnej oraz w ściśle określonych sytuacjach klinicznych.

Lektura powyższej rozprawy doktorskiej nasuwa jednak pewne uwagi:


1. W kontekście uzyskanych wyników chętnie poznałbym opinię Doktorantki na temat znaczenia badania poligraficznego w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W jakiej sytuacji klinicznej pacjent z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego powinien zostać poddany badaniom w kierunku OSA? Czy specyficzne leczenie OSA za pomocą np. aparatów typu CPAP (*continuous positive airway pressure*) może przyczynić się do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego krwi?
2. W przedstawionej dysertacji Doktorantka udokumentowała duże rozpowszechnienie migotania przedsionków (7%) w populacji pacjentów z AHI  $\geq 5$ . Czy istnieją dowody na zasadność przesiewowego poszukiwania migotania przedsionków (przedłużone metody monitorowania) w populacji pacjentów z rozpoznaniem OSA?
3. W omawianej pracy zwraca uwagę brak oceny objawów klinicznych. Zgodnie z przytoczonymi we wstępie kryteriami AASM z 2005 r., OSA można rozpoznać w przypadku jednoczesnego AHI  $\geq 5$  i objawami klinicznymi lub AHI  $\geq 15$  niezależnie od objawów klinicznych. Doktorantka zdecydowała się na wybranie progu AHI  $\geq 5$  do zdefiniowania grupy badanej. Jakie były przesłanki naukowe dla takiej definicji obturacyjnego bezdechu w niniejszym badaniu?
4. Doktorantka dokonała oceny rozkładu zmiennych testem Shapiro-Wilka. Czy użycie testu U Manna-Whitneya w przypadku wszystkich zmiennych ilościowych oznacza, że żadna zmienna nie miała rozkładu zbliżonego do normalnego?
5. Jaka była wyjściowa liczba uczestników badania Białystok Plus, którym zaproponowano udział w niniejszym badaniu? Czy oprócz braku zgody pacjenta, brane były pod uwagę inne kryteria wyłączenia z badania? Czy metoda doboru uczestników niniejszej subanalizy mogła wpłynąć na duże rozpowszechnienie AHI  $\geq 5$  pkt w badanej populacji (tzw. *selection bias*)?

W podsumowaniu chciałbym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej pracy, a wysunięte w recenzji uwagi w niczym nie umniejszają tej oceny.

Rozprawa doktorska lek. Natalii Pieczko stanowi oryginalne i merytorycznie wartościowe osiągnięcie oraz stanowi rękojmię opanowania podstaw metodologii badań naukowych. Należy podkreślić wybór interesującej tematyki badania i użyteczny charakter uzyskanych wyników.

Stwierdzam, że rozprawa lek. Natalii Pieczko spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec  
specjalista kardiolog  
2598340



dr hab. n. med. Maciej Wybraniec