

Kraków, dnia 6 czerwca 2022 roku

Prof. UJ dr hab. n. med. Paweł Rubiś  
Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II  
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marleny Dubatówki**

**Tytuł rozprawy: „Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory  
w różnych grupach pacjentów”**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Karol A. Kamiński**

Upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory (ang. *left ventricular diastolic dysfunction* – LVDD) ma niekorzystny wpływ na funkcję całego serca, co przekłada się na objawy kliniczne (zwykle na początku upośledzenie tolerancji wysiłku), gorszy przebieg kliniczny i rokowanie. Patomechanizm LVDD jest złożony i nie w pełni zrozumiały. W zasadzie funkcja rozkurczowa jest oceniana za pomocą badania echokardiograficznego, a inne metody diagnostyczne mają marginalne znaczenie. O ile echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej jest zagadnieniem stosunkowo prostym, to ocena funkcji rozkurczowej jest znaczenie trudniejsza i wymaga integracji wielu parametrów echokardiograficznych. Tradycyjnie LVDD utożsamiana jest z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF), co jest oczywiście prawdą, niemniej jednak LVDD występuje w wielu innych schorzeniach kardiologicznych, m. in. u pacjentów po zawale serca i z przewlekłym zespołem wieńcowym (ang. *chronic coronary syndrome* – CCS). Co więcej, badania ostatnich lat wskazują, że LVDD może występować również u osób na pozór zdrowych w populacji ogólnej. Epidemiologia LVDD w schorzeniach innych niż niewydolność serca, a także w populacji ogólnej nie jest dokładnie określona. Ponadto nie jasne jest dlaczego u pewnych pacjentów z CCS rozwija się LVDD, a u innych nie. Kolejnym niezwykle fascynującym zagadnieniem jest możliwość subklinicznej choroby czy zaburzeń morfologiczno-czynnościowych u wydawałoby się zupełnie zdrowych ludzi.

Powyższe zagadnienia stały się punktem wyjścia recenzowanej rozprawy doktorskiej mgr Marleny Dubatówki wraz z Zakładem Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medyczny w Białymstoku. Podjęcie tych trudnych tematów należy uznać za w pełni uzasadnione, a złożona metodyka badawcza, analiza statystyczna i krytyczne wnioskowanie dodatkowo podnoszą wartość naukową całej pracy.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z cyklu 2 monotematycznych artykułów dotyczących problematyki LVDD u chorych z CCS i w populacji generalnej opublikowanych w recenzowanych pismach: *Journal of Clinical Medicine* (impact factor, IF – 4,204) i *Folia Cardiologica* o łącznej punktacji MNiSW – 180. Publikacje ukazały się w latach 2020-2022. Każdy z prezentowanych artykułów jest pracą zbiorową (11 autorów w pierwszej publikacji i 8 autorów w drugiej publikacji), w których Doktorantka jest pierwszym, a jej Promotor ostatnim autorem. Do każdej publikacji Doktorantka przedłożyła oświadczenie własne, określające indywidualny wkład oraz oświadczenia współautorów. Wkład Doktorantki w powstanie niniejszych publikacji obejmował: planowanie badania, selekcję pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analizę statystyczną,

poszukiwanie i analizę piśmiennictwa oraz współtworzenie manuskryptu. Oświadczenia Doktorantki oraz wszystkich współautorów potwierdzają, że Doktorantka jako jedyna uczestniczyła w wykonywaniu wszystkich wyodrębnionych zadań, a jej wkład jest największy i możliwy do określenia.

Rozprawa doktorska składa się z 68 stron, w tym stronę tytułową, podziękowania i spis treści. Układ rozprawy jest typowy i podzielony na:

- Wprowadzenie
- Cele projektu badawczego
- Materiał i metody
- Omówienie wyników badań
- Podsumowanie i wnioski
- Kopie dwóch artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej
- Streszczenie w języku polskim i angielskim
- Piśmiennictwo
- Oświadczenia o autorstwie i współautorstwie
- Zgody komisji bioetycznej

W 3-stronnicowym Wstępie Doktorantka w treściwy i zwięzły sposób omawia fizjologię i patofizjologię funkcji rozkurczowej, diagnostykę echokardiograficzną funkcji rozkurczowej, różne definicje dysfunkcji rozkurczowej, czynniki ryzyka i przyczyny dysfunkcji rozkurczowej.

Podstawowym celem rozprawy jest ocena epidemiologii LVDD u chorych z CCS i w populacji ogólnej oraz określenie podłoża występowania LVDD w wybranych grupach, w tym związków między budową ciała (otyłość, typ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej) oraz parametrami laboratoryjnymi (metabolizm glukozy, mediatory zapalne, markery przeciążenia i uszkodzenia serca) a LVDD.

W prawie 3-stronnicowym podrozdziale Metodyka krótko scharakteryzowano badane grupy: pacjenci z CCS należeli do populacji badania POLASPIRE, natomiast zdrowa populacja była zrekrutowana w ramach projektu BIAŁYSTOK PLUS.

Następnie przedstawiono złożoną metodykę badań, do której należały: szczegółowe pomiary antropometryczne; ciśnienie tętnicze; określenie składu ciała za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii; parametry oceny sztywności tętnic – u chorych z CCS wykonanych tonometrem aplanacyjnym oraz pomiarem oscylometrycznym, natomiast w populacji ogólnej tylko pomiarem oscylometrycznym; pomiar siły uścisku dłoni przy użyciu cyfrowego dynamometru ręcznego. Funkcję rozkurczową oceniono za pomocą echokardiografii przezklatkowej zgodnie wytycznymi – u chorych z CCS wg wytycznych ASE/EACVI z 2016 roku, natomiast dla zdrowej populacji przyjęto kryteria ASE/EACVI z 2016 oraz Europejskiej Grupy Badawczej ds. Rozkurczowej Niewydolności Serca w 1998 roku. Masę lewej komory obliczono za pomocą wzoru Devereux. W krwi obwodowej oznaczano m. in.: profil lipidowy, stężenie glukozy i hs-CRP, HbA1c, stężenia kortyzolu, IL-6, NT-proBNP oraz hs-TnT; oceniono też stężenie insuliny i insulino-oporność.

Doktorantka, wraz z zespołem badawczym, zastosowała odpowiednią analizę statystyczną, w tym modele regresji logistycznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje dwa prospektywne badania, których rekrutacja była przeprowadzona w: 2016 – 2018 (pierwsza publikacja) oraz 2018 – 2020 (druga publikacja).

W pierwszej publikacji z *Journal of Clinical Medicine* (*J Clin Med.* 2020;9:3924) oceniono 200 pacjentów z CCS, którzy byli hospitalizowani w trzech oddziałach kardiologicznych 12-18 miesięcy przed włączeniem do badania. Powody hospitalizacji były następujące: elektrywna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) u 96 (37,4%); ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) u 65 (25,3%); ostry zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) u 71 (27,6%) i niestabilna dławica piersiowa (UA) u 25 (9,%). Średni wiek populacji wynosił 63,2 lat, a  $\frac{3}{4}$  stanowili mężczyźni. Ponad 80% chorych miało albo nadwagę (BMI 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> – 42,5%) lub było otyłych (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> – 39%). W badanej grupie 77 (38,5%) miało LVDD. Porównanie między pacjentami z i bez LVDD wykazało, że chorzy z LVDD mieli wyższy wskaźnik talia - biodra (WHR), częściej chorowali na cukrzycę, mieli wyższą wartość prędkości fali tętna (PWV), niższą wartość wskaźnika Z-score, wyższe stężenie NT-proBNP, troponiny i glukozy (po 120 minutach obciążenia), niższą frakcję wyrzutową oraz większą masę lewej komory i większy lewy przedsionek. W różnych modelach regresji logistycznej, w zależności od korekcji względem wieku/płci; wieku/płci/NT-proBNP czy troponiny – uzyskiwano różne parametry, aczkolwiek opisujące konstytucję ciała, stan metabolizmu i znane laboratoryjne markery kardiologiczne: NT-proBNP i hs-TnT, oraz WHR, Z-score, PWV, masa lewej komory, frakcja wyrzutowa, siła uścisku dłoni, gęstość kości Z-score, otyłość typu androidalnego czy stosunek androidalnej do gynooidalnej tkanki tłuszczowej. Z kolei w analizie regresji logistycznej z krokową eliminacją zmiennych najsilniejszymi czynnikami związanymi z LVDD były WHR, PWV i siła uścisku dłoni. Sformułowano następujące wnioski końcowe: (1) parametry odzwierciedlające androidalny rozkład tkanki tłuszczowej, tj. wskaźnik WHR oraz stosunek androidalnej do gynooidalnej tkanki tłuszczowej są związane z LVDD w grupie z CCS; (2) niższa siła mięśniowa i niższa gęstość kości oraz zwiększona sztywność dużych naczyń wiążą się z obecnością LVDD w CCS.

W drugiej publikacji z *Folia Cardiologica* (*Folia Cardiologica* 2022, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022) zaplanowano zbadanie ewentualnego występowania LVDD u osób zdrowych. Zaproszenie do udziału w badaniu skierowano do 1 847 osób w wieku od 20 do 80 lat, spośród których zaproszenie przyjęło 713 osób. Po wykluczeniu przebytego zawału serca, migotania przedsionków, choroby wieńcowej, udaru, choroby tętnic obwodowych, obniżonej frakcji wyrzutowej i braku pełnego badania echokardiograficznego – ostateczną grupę badawczą stanowiło 648 osób. LVDD rozpoznano u 29 (4,5%) osób wg kryteriów z 1998 roku i u 35 (5,4%) wg kryteriów z 2016 roku. W efekcie otrzymano trzy grupy: (1) zdrowi bez LVDD (584; 90,1%); (2) osoby z LVDD na podstawie kryteriów z 1998 roku (LVDD<sub>1998</sub>) i (3) osoby z LVDD na podstawie kryteriów z 2016 roku (LVDD<sub>2016</sub>), które następnie ze sobą porównywano. Grupy bez LVDD, z LVDD<sub>1998</sub> i LVDD<sub>2016</sub> różniły się istotnie parametrami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia oraz skurczowego ciśnienia centralnego. Zaobserwowano istotnie wyższe stężenia troponiny, NT-proBNP, IL-6, glukozy na czczo oraz w 120 min doustnego testu obciążenia glukozą oraz HbA1c u osób z LVDD<sub>2016</sub> w porównaniu do pozostałych grup. Podobnie jak w poprzedniej pracy wykonano kilka modeli regresji logistycznej, korygowanych względem kluczowych ww. parametrów, uzyskując mniej więcej spójne wyniki wskazujące na istotne zależności między LVDD<sub>2016</sub> a następującymi parametrami: ciśnieniem, BMI, obwodami szyi, talii czy bioder, troponiną, kortyzolem, glukozą i HbA1c. Z pewnością pewnym zaskoczeniem jest w zasadzie brak, poza ciśnieniem centralnym, zależności między analizowanymi parametrami a LVDD<sub>1998</sub>. Na podstawie analiz wyprowadzono następujące wnioski: (1) wskaźniki otyłości, zarówno definiowanej przez BMI, brzusznej (obwód talii) jak i obwód szyi mogą być wykorzystywane do wykrywania osób zwiększonego ryzyka LVDD w populacji ogólnej; (2) parametry wskazujące na przeciążenie/uszkodzenie serca (troponina) oraz marker stanu zapalnego (hs-CRP) są związane z obecnością LVDD w populacji ogólnej.

Doktorantka dojrzałe w obydwu pracach prowadzi dyskusję, która jest oparta o dużą wiedzę i znajomość aktualnego i wiodącego piśmiennictwa. W sekcjach poświęconych ograniczeniom badań wymienione są niedające się uniknąć ograniczenia czy uproszczenia, które co zrozumiałe mogą mieć pewien wpływ na ostateczne wyniki. Należy podkreślić wiele pracy – prospektywna rekrutacja dużych grup badawczych czy wielość i różnorodność metod badawczych, które były udziałem Doktorantki jak również całego zespołu badawczego. Przeprowadzone badania są wielo-aspektowe, obejmując różne parametry antropometryczne, szczegóły składu ciała, typ otyłości, stan czynnościowy tętnic, siłę mięśniową, pełny profil laboratoryjny z uwzględnieniem profilu metabolicznego i bardzo szczegółową ocenę echokardiograficzną. W efekcie przeprowadzone badania dają bardzo dużo informacji, zarówno o stanie układu krążenia jak i informacji o budowie i metabolizmie całego organizmu. Uzyskane wyniki są cenne i podkreślają zależność między stylem życia (waga ciała, ciśnienie tętnicze, gęstość kości, siła mięśniowa) a LVDD zarówno u chorych z już rozpoznaną chorobą serca (CCS) jak i osób pozornie zdrowych. Dostarczone dowody na konieczność modyfikacji stylu życia w celu uniknięcia z jednej strony dalszej progresji choroby sercowo-naczyniowej (grupa z CCS) jak i prewencji chorób (zdrowa populacja) są silne i wpisują się główny nurt badań na ten temat.

Udzielone odpowiedzi na jedne pytania – od razu generują kolejne i zmuszają do kolejnych badań i analiz. Doktorantka wraz z zespołem w pełni zrealizowała podstawowy cel pracy, czyli szczegółowo zbadała epidemiologię LVDD w wybranych grupach badawczych, jak również oceniła szereg zależności między LVDD a wieloma innymi parametrami. Bazując na przedstawionych przez Doktorantkę wynikach pojawia się kilka pytań, na które odpowiedzi mogą dodatkowo przyczynić się do lepszego zrozumienia zaburzeń funkcji rozkurczowej zarówno u pacjentów jak i wyjściowo zdrowych ludzi:

- Czy istnieją różnice w zaburzeniach funkcji rozkurczowej oraz predyktorów LVDD u pacjentów z CCS należących do poszczególnych podgrup: elektywna PCI, STEMI, NSTEMI czy UA?
- Czy LVDD ma znaczenie prognostyczne w całej CCS lub w poszczególnych podgrupach?
- Wykazano, że PWV jest niezależnym predyktorem LVDD u chorych z CCS. Zarówno ocena LVDD jak i PWV wymaga dodatkowych narzędzi diagnostycznych (echokardiografii i tonometrii aplanacyjnej, odpowiednio). Czy rzeczywiście uzasadnione jest w opinii Doktorantki rutynowe wykonywanie oceny PWV jako screening LVDD (tonometria – jest badaniem znacznie mniej rozpowszechnionym) czy raczej koncentracji na ocenie echokardiograficznej, która da jednoznaczną odpowiedź?
- Obserwacja, że w pozornie zdrowej populacji ok. 5% osób ma LVDD jest bardzo ważna. Czy autorzy planują dalsze badania w tym zakresie – czy przebieg kliniczny różni się między osobami z/bez LVDD? Czy modyfikacja stylu życia wpływa na regresję LVDD? Te ważne pytania oczywiście na razie pozostają bez odpowiedzi, natomiast z pewnością warto by było kontynuować ten temat, mając tak dużo zgromadzonych danych.

Pozostały dorobek naukowy mgr Marleny Dubatówki należy również ocenić wysoko. Doktorantka jest współautorem 16 publikacji o łącznym IF ponad 65. Sumaryczny IF jest bardzo wysoki i wynosi prawie 70, punktacja MNiSW 2200. Doktorantka jest także autorką licznych streszczeń.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Marleny Dubatówki stanowi nowatorskie podejście do wydawałoby się dość dobrze zbadanego tematu zaburzeń funkcji rozkurczowej. Dostarczone dane powinny przelożyć się lepsze zrozumienie istoty zaburzeń funkcji rozkurczowej u pacjentów z chorobami serca ale być może jeszcze bardziej na osoby ze zdrowej populacji, u których LVDD występuje u ok. 5%. Dostarczone przez Doktorantkę dane pozwalają na

wyodrębnienie szczególnie narażonych osób na rozwój LVDD. Wydaje się, że konieczna jest kontynuacja tych badań, zwłaszcza dalsza szczegółowa obserwacja „zdrowej” populacji.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 478). W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Marleny Dubatówki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Paweł Rubiś