UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Kierownik: Prof. dr hab. Andrzej Tykarski

ul.Długa ½
61-848 Poznań

Telefon: 0-61-854-90-90
Fax: 0-61-854-90-90
E-mail: tykarski@o2.pl

Poznań, 23 stycznia 2022 r.

Recenzja

pracy doktorskiej lek. med. Krystiana Gruszki

Przedstawiona mi do oceny praca pt. **„Wpływ stężenia kwasu moczowego na nasilenie wskaźników subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz ocena korzyści wynikających z leczenia bezobjawowej hiperurykemii"** lek. med. Krystiana Gruszki porusza zagadnienie bardzo ciekawe, dotyczące zależności pomiędzy hiperurykemią a przebiegiem choroby nadciśnieniowej, a jednocześnie ważne klinicznie, ponieważ poszerza naszą wiedzę na temat potencjalnego wpływu leczenia bezobjawowej hiperurykemii na rozwój powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Mimo wielu badań publikowanych w piśmiennictwie światowym dotyczących współistnienia hiperurykemii i nadciśnienia tętniczego, praca jest bardzo aktualna, ponieważ wiele aspektów tego zagadnienia nadal jest niewyjaśnionych, szczególnie w odniesieniu do roli hiperurykemii jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego oraz znaczenia terapii hipourykemicznej dla ograniczenia ryzyka rozwoju powikłań nadciśnienia tętniczego. Badania lek. med. Krystiana Gruszki dokładają cegiełkę do tego skomplikowanego gmachu wiedzy.

Praca jest de facto cyklem 3 prac oryginalnych powiązanych tematycznie, opublikowanych w międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się na listach MEiN (Cardiology Journal, Blood Pressure Monitoring, Polski Merkuriusz Lekarski), w tym 2 prace zostały opublikowane w czasopismach dodatkowo indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na Liście Filadelfijskiej (Journal Citation Reports - JCR), co wypełnia rekomendacje Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagielońskiego w postepowaniach o nadanie stopnia doktora na podstawie cyklu prac. Recenzowanie takiej pracy doktorskiej jest czystą formalnością, skoro przeszła już recenzje wydawnicze i redakcyjne tych periodyków. We wszystkich tych pracach Doktorant jest pierwszym autorem, łączny impact factor IF tego cyklu to 4,917, a punktacja MNiSW 160 pkt. Z punktu widzenia bibliometrycznego są to wskaźniki całkowicie satysfakcjonujące w zakresie oceny rozprawy doktorskiej składającej się z cyklu publikacji. Cykl prac można uznać za spójny tematycznie, choć trzecia praca dotyczy mniej poznanego zagadnienia ewentualnego wpływu hiperurykemii na przebieg zakażenia SARS-CoV-2.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy dla prac prezentujących cykl już opublikowanych doniesień, składa się z 73 stron omówienia, na które poza wykazem i przedrukiem publikacji, na których oparta jest rozprawa doktorska, składa się wstęp, cel pracy, metodologia przeprowadzonych badań, wyniki, wnioski, streszczenia w dwóch językach oraz 60 pozycji piśmiennictwa.

W **publikacji nr 1** autor wraz ze współautorami porównał wartości ciśnienia tętniczego oraz nasilenia wskaźników uszkodzeń narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym u chorych ze świeżo rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym 1 lub 2 stopnia i bezobjawową hiperurykemią oraz chorych ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym 1 lub 2 stopnia i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego, a także zbadał zależności

pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a aktywnością metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i ich wpływu na badane parametry uszkodzeń narządowych.

Celem **publikacji nr 2** była ocena wpływu terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego na wartości ciśnienia tętniczego i wybrane wskaźniki uszkodzeń narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym w okresie sześciomiesięcznej obserwacji u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym 1 lub 2 stopnia i bezobjawową hiperurykemią

W **publikacji nr 3** autor retrospektywnie przeanalizował dokumentację medyczną kolejno przyjmowanych pacjentów z infekcją COVID-19 do Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie by ocenić ewentualny wpływ hiperurykemii na przebieg infekcji COVID-19 wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 oraz przydatność zastosowania oceny stężenia kwasu moczowego jako markera jawnych chorób sercowo-naczyniowych wśród osób przyjmowanych do szpitala z powodu infekcji COVID-19.

Cały cykl publikacji stanowił bardzo cenny przyczynek do sformułowania wniosków, które Doktorant zestawił w omówieniu na str. 55 i 56. Autor wykazał, że kwas moczowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może brać udział w procesie aterogenezy, najprawdopodobniej w mechanizmie zapalnym mediowanym przez metaloproteinazy a hiperurykemia współistnieje z większym nasileniem niektórych składowych zespołu metabolicznego oraz większym nasileniem pewnych subklinicznych zmian narządowych charakterystycznych dla nadciśnienia tętniczego. Z kolei obniżenie stężenie kwasu moczowego za pomocą inhibitora oksydazy ksantynowej – allopurynolu u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową hiperurykemią obniża ciśnenie tętnicze rozkurczowe i powoduje redukcję nasilenia zmian narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym, w szczególności grubości IMT. Ponadto autor wykazał, że hiperurykemia nie jest niezależnym czynnikiem wpływającym na cięższy przebieg zakażenia SARS-CoV-2 oraz

wewnątrzszpitalną umieralność chorych na COVID-19, mimo że u osób z podwyższonymi stężeniami kwasu moczowego częściej występowały choroby sercowo-naczyniowe, które stanowią uznany czynnik ryzyka zgonu u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19

Przechodząc do uwag krytycznych, które nadają smak każdej recenzji, muszę powiedzieć, że przedstawiona mi praca stanowić może niemiłe zaskoczenie dla schematycznych recenzentów, do których piszący te słowa ma nadzieję się nie zaliczać. Napisana jest bowiem poprawną polszczyzną, a w przejrzanym piśmiennictwie dostrzegłem tylko jeden błąd. Czasopismo Arthritis Rheumatology doczekało się dwóch wersji skrótu – pozycje 5 versus 6.

Tym samym praca jest odporna na tak lubiane przez niektórych recenzentów, tak zwane standardowe uwagi krytyczne. Zmuszonemu zatem do oceny merytorycznej, nasunęły mi się następujące uwagi, czasami krytyczne, a częściej stanowiące po prostu pole do dyskusji i i materiał do przemyśleń i wykazania się przez recenzenta znajomością zagadnienia podczas obrony pracy doktorskiej.

Ad **publikacja nr 1.**

1. Autor omawiając potencjalne znaczenie zauważonej korelacji pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a aktywnością metaloproteinazy MMP3 stwierdza, że kwas moczowy w małych stężeniach jest antyoksydantem, ale w dużych może działać prooksydacyjnie, np. na śródbłonek naczyń. Jest to oczywiście możliwe w jakimś bliżej nieznanym mechanizmie, ale najbardziej nośna teoria wyjaśniająca mechanizm dysfunkcji śródbłonka u osób z hiperurykemią, przypisuje wysokiemu poziomowi kwasu moczowego rolę markera, a nie czynnika przyczynowego wysokiej aktywności wolnych rodników. Czy Doktorant mógłby omówić ten potencjalny mechanizm ?
2. W pracy wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a centralnym ciśnieniem tętniczym i prędkością fali tętna w

aorcie (PWV), a jednocześnie korelację ujemną z centralnym wskaźnikiem wzmocnienia (AIx-c). Dlaczego ta ostatnia obserwacja jest zaskakująca biorąc pod uwagę mechanizm hemodynamiczny determinujący wysokość ciśnienia centralnego w aorcie?

Ad **publikacja nr 2.**

1. Omawiając wpływ terapii allopurinolem na wysokość ciśnienia tętniczego autor odniósł się do dwóch metaanaliz (ref. 13,30) oraz dwóch prac dotyczących pacjentów z CKD (ref. 35,36). Tymczasem pierwsza pracą wykazującą ten efekt u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym była świetna metodologiczne (randomizowana, podwójnie ślepa, cross-over) praca Feiga w JAMA. Na obronie doktorskiej zapewne zapytałbym o tę pracę.
2. Doktorant w dyskusji podaje, że w jednej ze wspomnianych metaanaliz efekt hipotensyjny allopurinolu był większy w dawce do 300 mg niż w dawkach powyżej 300 mg. Proszę o komentarz w tej sprawie w kontekście znanej retrospektywnej pracy zespołu prof. Dominiczak z Glasgow dotyczącej wpływu allopurinolu w dawkach niskich i wyższych na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.
3. Autorzy nie stwierdzili wpływu allopurinolu na prędkość fali tętna. W dyskusji nie podają jednak czy ta zależność była już badana. Podpowiadam pracę w oficjalnym czasopiśmie PTNT na ten temat z 2009 roku.
4. Recenzowana praca ukazała się przez opublikowaniem wyników badania All-Heart i tylko z tego powodu nie są one wspomniane w dyskusji. Warto odnieść się do nich w trakcie obrony pracy doktorskiej.

Ad **publikacja nr 3.**

1. Na stronie 45 we wnioskach podanych w streszczeniu pracy autorzy stwierdzają, że „wysokie stężenie kwasu moczowego nie jest niezależnym czynnikiem wpływającym na przebieg i umieralność w

COVID-19" w odróżnieniu do obecności chorób sercowo-naczyniowych. Takie stwierdzenie byłoby precyzyjne gdyby stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a rokowaniem w COVID-19, która to zależność stałaby się nieistotna po skorygowaniu na obecność chorób sercowo-naczyniowych. Tymczasem wyniki wskazują na brak jakiejkolwiek zależności w tym względzie. Stężenie kwasu moczowego po prostu nie jest ani markerem, ani czynnikiem ryzyka w odniesieniu do rokowania w COVID-19.

Rozprawa lek. med. Krystiana Gruszki jest wartościową pozycją o dużym znaczeniu poznawczym oraz wnosi istotne elementy do praktyki klinicznej. Omówienie publikacji cyklu składającego się na rozprawę doktorską jest poprawne, lapidarne, we właściwy sposób naświetla znaczenie podjętych badań, wspomniane wnioski wynikają jasno z przeprowadzonych analiz i niewątpliwie mają charakter pionierski i oryginalny.

Podsumowując zatem moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. med. Krystiana Gruszki p.t. **„Wpływ stężenia kwasu moczowego na nasilenie wskaźników subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz ocena korzyści wynikających z leczenia bezobjawowej hiperurykemii"** stanowi rzetelne, ważne i pioniersko przeprowadzone wieloaspektowe badanie, a zatem składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagielońskiego, która zaprosiła mnie do recenzji pismem z dnia 30 września 2022 r., wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu.

Kierownik Katedry i Kliniki
Hipertensjologii, Angiologii
i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski