Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 11.04.2023

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jarosława KRÓLCZYKA pt. „Wartość kliniczna wskaźnika kostka ramię oraz biomarkerów sercowo- naczyniowych w polskiej populacji osób starszych"

Promotor: prof. dr hab. Anna Skalska

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr 503.5100.101.2019 z dnia 2.03.2023 i przekazana rozprawa doktorska.

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa lek. Jarosława KRÓLCZYKA pt. „Wartość kliniczna wskaźnika kostka ramię oraz biomarkerów sercowo- naczyniowych w polskiej populacji osób starszych" ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (3 prac oryginalnych, które zostały opublikowane w latach 2019-2022 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF=10,776** w momencie składania dysertacji i **MEiN = 270**

W pracach tych lek. Jarosław KRÓLCZYK jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Doktoranta w realizację badania.

Są to publikacje:

1. **Królczyk J**, Piotrowicz K, Chudek J, Puzianowska-Kuźnicka M, Mossakowska M, Szybalska A, Grodzicki T, Skalska A, Gąsowski J. Clinical examination of peripheral arterial disease and ankle-brachial index in a nationwide cohort of older subjects: practical implications. Aging Clin Exp Res. 2019;31(10):1443-1449. doi: 10.1007/s40520-018-1095-6.
IF= 4.481; MEiN=100 pkt

2. **Królczyk J**, Skalska A, Piotrowicz K, Mossakowska M, Grodzicki T, Gąsowski J. Disparate effects of ankle-brachial index on mortality in the 'very old' and 'younger old' populations-the PolSenior survey. Heart Vessels. 2022; 37(4):665-672. doi: 10.1007/s00380-021-01949-1.
IF= 1.814; MEiN=70 pkt

3. **Królczyk J**, Piotrowicz K, Skalska A, Mossakowska M, Grodzicki T, Gąsowski J. Mortality of older persons with and without abnormalities in the physical examination of arterial system. Aging Clin Exp Res. 2022 Nov;34(11):2897-2904. doi: 10.1007/s40520-022-02232-7.
IF= 4.481; MEiN= 100 pkt
Sumaryczny IF = 10,776 Suma pkt MEiN = 270

Rozprawa doktorska lek. Jarosława KRÓLCZYKA składa się z wykazów skrótów, tabel i rycin, z wprowadzenia, celów pracy, materiału i metod, podsumowania wyników przedstawionych w poszczególnych pracach, podsumowania całości i dyskusji, przedstawienia proponowanego algorytmu postępowania diagnostycznego w warunkach ambulatoryjnych w oparciu o ryzyko zgonu osób starszych z podejrzeniem miażdżycy obwodowej, przedstawienia ograniczeń pracy, oraz wniosków, a także z piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, załączonych 3 artykułów oraz oświadczeń współautorów. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

Miażdżyca zarostowa kończyn dolnych to jedna z najczęstszych chorób tętnic obwodowych. Na podstawie badań epidemiologicznych częstość występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn ocenia się na 3–10%, a w populacji pacjentów powyżej 70. roku życia choroba ta dotyczy 15–20% osób. Choroba ta może objawiać się szerokim spektrum objawów od postaci bezobjawowej, objawów nietypowych, chromania przestankowego do krytycznego niedokrwienia kończyn. Szacuje się, że około 50% pacjentów z PAD jest bezobjawowych, co utrudnia rozpoznanie choroby na wczesnym etapie jej progresji. Wykazano, że gdy do rozpoznania PAD stosowano nieinwazyjne badanie za pomocą wskaźnika kostka-ramię (ABI), około 20% do 50% osób z PAD było „bezobjawowych". Jednakże, należy podkreślić, że pacjenci bezobjawowi mają podobny profil ryzyka zachorowania i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jak ich rówieśnicy z chromaniem przestankowym. Dlatego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za aktualny i uzasadniony.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena wartości badania fizykalnego naczyń tętniczych powiązanego z oceną ABI, ocena zależności między stężeniem NTproBNP i innych markerów biochemicznych a wartością wskaźnika kostka-ramię, jak również przedstawienie zależności między ABI i śmiertelnością osób starszych.
Szczegółowe cele pracy obejmowały:
- ocenę rozpowszechnienia nieprawidłowych wyników wskaźnika kostka-ramię w populacji osób w wieku 55 i więcej lat mieszkających poza instytucjami,
- poszukiwanie związków między nieprawidłowymi wartościami ABI a obecnością nieprawidłowości w badaniu fizykalnym układu naczyń tętniczych oraz wskaźników biochemicznych u osób starszych,
- oszacowanie 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych w zależności od wieku i wartości wskaźnika kostka-ramię w starszej populacji Polski,
- ocenę 10-letniego ryzyka śmiertelności ogólnej w zależności od wartości współczynnika kostka-ramię i nieprawidłowości w badaniu fizykalnym tętnic kończyn dolnych osób w starszym wieku.

Wyniki uzyskano na podstawie analizy danych pochodzących z przekrojowego wieloośrodkowego badania PolSenior przeprowadzonego w latach 2007-2011 w polskiej populacji osób starszych. W badaniu uczestniczyło 5695 osób z 16 administracyjnych regionów Polski w wieku 55-59 lat reprezentujących przedpole starości oraz 65 lat i starszych. Dane socjodemograficzne, dotyczące dolegliwości i chorób, palenia tytoniu, zdolności do pokonania dystansu 200m uzyskano na podstawie kwestionariusza. Ocena uczestników obejmowała pomiar ciśnienia tętniczego, pomiary antropometryczne, ocenę sprawności funkcjonalnej skalą Katz'a, ryzyka upadków testem Tinetti oraz pobranie krwi celem oznaczenia morfologii krwi, lipidogramu, kreatyniny, NT-proBNP, wskaźników zapalnych: białka C-reaktywnego (CRP) i interleukiny 6 (IL-6). U 1018 osób w ramach oceny geriatrycznej przeprowadzono badanie fizykalne tętnic (PHEA) polegające na ocenie obecności tętna na tętnicach szyjnych, udowych, podkolanowych, piszczelowych tylnych i grzbietowych stóp oraz osłuchiwaniu tętnic: aorty, szyjnych, udowych i nerkowych w poszukiwaniu szmeru naczyniowego.

W pierwszej pracy pt „**Clinical examination of peripheral arterial disease and ankle-brachial index in a nationwide cohort of older subjects: practical implications**" oceniano rozpowszechnienie nieprawidłowych wartości wskaźnika kostka-ramię w populacji osób starszych zamieszkujących własne gospodarstwa domowe, czynników powiązanych z nieprawidłowymi ABI oraz związku ABI z odchyleniami stwierdzonymi w badaniu fizykalnym układu naczyń tętniczych. W analizie uwzględniono dane 844 uczestników (53,3% mężczyzn), dla których dostępne były wyniki ABI obu kończyn dolnych. Średni wiek ocenianej populacji wynosił 74,7 (±10.6) lat. W pracy wykazano, iż ponad 1/3 badanych (32,4%) miało

nieprawidłowy wynik wskaźnika kostka-ramię. Wartość ABI<0.9 stwierdzono u 20,3% uczestników, a >1,4 u 12,1%. W porównaniu z osobami z prawidłowym ABI, osoby mające ABI<0,9 były starsze, częściej płci męskiej i częściej były obecnymi palaczami tytoniu, jak i palili tytoń w przeszłości. Osoby z ABI<0,9 częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze oraz w pomiarach mieli wyższe ciśnienie skurczowe. W tej grupie osób w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami wskaźnika ABI nie stwierdzono różnic w profilu lipidowym, z wyjątkiem frakcji HDL, która była istotnie statystycznie niższa. Cukrzyca częściej występowała u pacjentów z ABI>1,4. Ponadto uczestnicy z ABI > 1,4 w porównaniu z osobami z prawidłowym ABI mieli niższe ciśnienie skurczowe. U osób z ABI<0,9 częściej występowały nieprawidłowości w badaniu fizykalnym sugerujące PAD w porównaniu z badanymi z ABI≥0.9. Ponadto wykazano, największą choć umiarkowaną wartość pełnego fizykalnego badania naczyniowego i badania tętnic kończyn dolnych, podczas gdy ocena górnego segmentu układu tętniczego (tętnic szyjnych, aorty i tętnic nerkowych) oraz zdolność do przejścia 200 m miały niewielką wartość diagnostyczną dla diagnostyki miażdżycy obwodowej.

W drugiej pracy pt. " **Disparate effects of ankle-brachial index on mortality in the 'very old' and 'younger old' populations-the PolSenior survey"** oceniano zależności pomiędzy wartością wskaźnika ABI a śmiertelnością ocenianą w perspektywie 10 lat osób poniżej 80. roku życia i w wieku 80 i więcej lat. W pracy wykazano istotnie wyższą śmiertelność osób z niskim ABI w porównaniu do osób, u których ABI pozostawało w granicach normy i osób z ABI >1,4. Natomiast nie stwierdzono różnicy śmiertelności między grupami osób z ABI prawidłowym i wysokim. Z kolei w grupie osób poniżej 80. roku życia śmiertelność była istotnie wyższa u osób z ABI < 0,9 w porównaniu z osobami z prawidłowym i wysokim ABI, a śmiertelność w grupach z prawidłowym i wysokim ABI nie różniła się. Przeciwnie do tych wyników, wśród uczestników w wieku 80 i więcej lat w analizowanym okresie śmiertelność była podobna we wszystkich analizowanych grupach niezależnie od wartości ABI. Wskaźnik ABI wiązał się ze śmiertelnością w całej grupie i w podgrupie badanych < 80 lat. Ponadto ryzyko zgonu wzrastało o 11% z każdym rokiem życia, płeć męska zwiększała ryzyko o 50%, natomiast wzrost ABI o jedną jednostkę obniżał ryzyko zgonu o 37%. U mężczyzn poniżej 80rż ryzyko zgonu było ponad dwukrotnie wyższe niż u kobiet, a wyższa o 1 jednostkę wartość ABI wiązała się z ryzykiem zgonu niższym o 62%. Natomiast w grupie osób ≥ 80 lat tylko wiek był istotnie związany ze śmiertelnością.
Ponadto w całej ocenianej grupie zwiększone ryzyko zgonu wiązało się ze starszym wiekiem, płcią męską, niższym BMI, aktywnym paleniem, wyższym ciśnieniem rozkurczowym, wyższym stężeniem NT-proBNP i IL-6. Z kolei w podgrupie osób poniżej 80. roku życia, ryzyko zgonu zwiększała wartość ABI <0,9, obok wieku, płci męskiej, aktywnego palenia tytoniu oraz podwyższonego stężenia NT-proBNP.

Istotny wpływ na śmiertelność w grupie badanych miał także stan funkcjonalny i ryzyko upadków. Lepszy stan funkcjonalny wpływał korzystnie na śmiertelność w całej badanej grupie i u osób poniżej 80. roku życia, podczas gdy nie wpływał na śmiertelność osób najstarszych. Natomiast korzystniejszy wynik testu Tinetti świadczący o mniejszym ryzyku upadków zmniejszał ryzyko zgonu w każdej grupie wiekowej.

W ostatniej trzeciej pracy pt. **„Mortality of older persons with and without abnormalities in the physical examination of arterial system"** oceniano zależności między wynikiem badania fizykalnego tętnic (*physical examination of arteries*, PHEA) a śmiertelnością osób starszych, w zależności od wartości ABI. Uczestnicy z ABI<0,9 mieli więcej nieprawidłowości w badaniu fizykalnym naczyń tętniczych. W tej grupie nie stwierdzono nieprawidłowości naczyniowych (PHEA=0) u 42,4% osób, podczas gdy w podgrupie z ABI ≥0,9 braku tętna lub szmeru naczyniowego nie wykazano u 70% badanych. Ponadto, w podgrupie z ABI<0,9 częściej obserwowano nieprawidłowości tętnic w porównaniu z podgrupą z ABI≥0,9. W podgrupie z ABI<0,9 PHEA nie wiązał się z 10-letnią śmiertelnością całkowitą, podczas gdy w grupie z ABI≥0,9 PHEA większe o 1 wiązało się z większym ryzykiem zgonu. W grupie ABI <0,9 śmiertelność ogólna była wyższa niż w grupie z ABI≥0,9, ale 10-letnia śmiertelność osób z ABI≥0,9, u których stwierdzono 4 i więcej nieprawidłowości naczyniowe (PHEA≥4) była podobna do śmiertelności w grupie ABI < 0,9. Tak więc, podsumowując ABI poniżej 0,9 wiązał się ze znacznie zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do ABI≥0,9, a liczba nieprawidłowości naczyniowych w badaniu przedmiotowym nie miała znaczenia prognostycznego. Jedynymi czynnikami związanymi z wyższym ryzykiem zgonu w tej grupie był wiek i CRP.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat przydatności badania wskaźnika kostka-ramię oraz wybranych biomarkerów w ocenie ryzyka śmiertelności w populacji osób starszych. Wyniki przedstawione przez Doktoranta mogą wpłynąć na identyfikację jak największej liczby osób zagrożonych zwiększonym ryzkiem wczesnego zgonu, co może pozwolić na wdrożenie odpowiedniego postępowania rehabilitacyjno-leczniczego skutkującego poprawą rokowania w tej grupie chorych. Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta w czasie publicznej obrony o odniesienie się do następujących kwestii:

- Str7. Jako prawidłowe wartości wskaźnika obecnie przyjęto i powszechnie zaakceptowano wartość ABI 0,9 - 1,4 [11]-aktualnie za prawidłowe wartości wskaźnika ABI przyjęto 1,0-1,4. Doktorant cytuje wytyczne z roku 2011; od tej

pory zostały opublikowane nowsze wytyczne z roku 2018 (2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095), czy tez Wytyczne European Society for Vascular Medicine -ESVM Guidelines on Peripheral Arterial Disease z roku 2019;

- Str 7 „... Pomiar ABI zaleca ten sam uznany konsensus i obecnie nowsze wytyczne wykonywać u bezobjawowych kobiet i mężczyzn 65 letnich i starszych [11,13]".- Doktorant odnosi się do wytycznych z roku 2011 i 2007.
- Str 13" Wartość ABI obliczano oddzielnie dla każdej kończyny dolnej jako iloraz ciśnienia (w mmHg) na tętnicy piszczelowej tylnej i ciśnienia na tętnicy ramiennej - czy podczas pomiaru brano pod uwagę wyższe z ciśnień zmierzonych na obu tętnicach ramiennych?
- Jak wytłumaczyć fakt, że u 42,4% osób z ABI<0,9 nie stwierdzono nieprawidłowości naczyniowych w trakcie badania tętna? Czy ten fakt nie wynikał z faktu źle wykonanego badania fizykalnego? czy nie powinno oceniać tętna przynajmniej dwóch niezależnych ekspertów lekarzy? Czy sprawdzono jaki był procent błędnego badania tętna?
- U osób z ABI>1,4 należałoby zbadać wskaźnik paluch -ramię; trudno zgodzić się ze stwierdzeniem, że osoby z ABI z podwyższonym ABI podlegają jedynie obserwacji-str 36"...Nowym odkryciem naszego badania jest obserwacja, że u osób starszych z ABI≥0,9 którzy zwykle podlegają jedynie kontrolnej obserwacji, i u których dalsza diagnostyka obrazowa nie jest typowo wdrażana",; diagnostyka angiologiczna zależy od stanu klinicznego pacjenta; jeśli pacjent przechodzi 200 m jest to dystans z reguły zadawalający dla seniora dla zapewnienia codziennych aktywności, podobnie jak u osób z ABI<0,9. W diagnostyce i leczeniu osób starszych należy uwzględnić występowanie zespołu kruchości. Udowodniono bowiem, że zarówno procedury diagnostyczne, jak i lecznicze mogą u osób z zespołem kruchości mogą pogorszyć stan kliniczny, stąd należy rozsądnie rozważać wykonywanie badań diagnostycznych i polipragmazję.
- Proszę o wyjaśnienie, dlaczego wyodrębniono grupę z wartością ABI≥0,9 a nie z ABI>1,4 -w tym przedziale mamy osoby również z prawidłowymi wartościami wskaźnika ABI;
- Str 36 „Natomiast osoby z ABI≥0,9 i PHEA≥4 powinny być kandydatami do szczegółowej oceny, badań obrazowych, intensywnego zwalczania czynników

ryzyka oraz wdrożenia leczenia zależnie od stwierdzonych zmian", co Doktorant ma na myśli pisząc „wdrożenie leczenia zależnie od stwierdzonych zmian?"

- Wniosek 8-IL-6 nie jest białkiem
- Ryc 5- czy w proponowanym algorytmie nie powinno się uwzględnić:usg doppler tt.kończyn dolnych, usg doppler tt. szyjnych i kręgowych oraz UKG; u osób starszych, szczególnie z zespołem kruchości należy ograniczać badania diagnostyczne zwłaszcza angio-TK, jeśli nie ma krytycznego niedokrwienia kończyny;
- Ile osób przebadanych miało krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych, a więc bóle spoczynkowe czy włączano do badania osoby z ranami na kończynach?
- w ocenie rokowania tych osób istotna byłaby ocena występowania zespołu kruchości;

Powyższe uwagi nie mają wpływu na moją wysoką ocenę pracy, a mają jedynie charakter dyskusji z Doktorantem w trakcie publicznej oceny.

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

Wprowadzenie do tematu rozprawy doktorskiej jest napisane w sposób przejrzysty i stwarza podstawę do jasno sformułowanych założeń pracy, które Doktorant przedstawia w krótkim i rzeczowym uzasadnieniu podjęcia się tematu.

1. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo w większości pozycji jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Doktorant posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował

odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystał odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, z ich opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrał Doktorant.

2. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Jarosława KRÓLCZYKA stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Całokształt rozprawy doktorskiej oceniam wysoko i pozytywnie. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat przydatności badania wskaźnika kostka-ramię oraz wybranych biomarkerów w ocenie ryzyka śmiertelności w populacji osób starszych. Wyniki przedstawione przez Doktoranta mogą wpłynąć na identyfikację jak największej liczby osób zagrożonych zwiększonym ryzkiem wczesnego zgonu, co może pozwolić na wdrożenie odpowiedniego postępowania rehabilitacyjno-leczniczego skutkującego poprawą rokowania w tej grupie chorych. Praca jest spójna, poprowadzona logicznie z bardzo szerokim tłem aktualnej wiedzy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Jarosława KRÓLCZYKA 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) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie dysertacji pt. „Wartość kliniczna wskaźnika kostka ramię oraz biomarkerów sercowo- naczyniowych w polskiej populacji osób starszych" jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH,
ANGIOLOGII, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734