

Prof. dr hab. med. Jerzy Lewczuk

Wrocław dnia 29.07.2018

Oddział Kardiologii z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego.

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

Ośrodek Badawczo Rozwojowy we Wrocławiu

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek.med.Olgi Kornafel -Flak pt

OCENA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY AKTYWNOŚCIĄ TELOMERAZY,
WYBRANYMI HORMONAMI TKANKI TŁUSZCZOWEJ
ORAZ FUNKCJĄ ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO
U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Duże rozpowszechnienie systemowego nadciśnienia tętniczego, któremu często towarzyszy otyłość i coraz częściej rozpoznawany obturacyjny bezdech senny nakazuje definiować je jako specyficzny zespół chorób cywilizacyjnych wiążących się z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym i z zagrożeniem zgonem. Każda próba poznania patomechanizmów tych chorób i ich powikłań jest ważna. W swojej rozprawie lek Olga Kornafel -Flak postanowiła zbadać czy w tych schorzeniach istnieją zależności między wybranymi wartościami ciśnienia tętniczego, stężeniem wybranych hormonów tkanki tłuszczowej, funkcją śródbłonna naczyniowego a aktywnością we krwi telomerazy, odzwierciedlającej zachowanie końcowych fragmentów chromosomów, telomerów. Odkryte już w 1939 roku telomery obecnie budzą zainteresowanie m.in. w związku z tzw. wczesnym starzeniem się naczyń przekładającym się na występowanie wczesnych niekorzystnych zdarzeń sercowo naczyniowych. Wybrany przez doktorantkę temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i użyteczny.

W obszernym rozdziale Wprowadzenie lek. Kornafel -Flak bardzo szczegółowo opisuje stan wiedzy na temat powyższych zasadniczych elementów doktoratu. Materiał pracy stanowi grupa 106 chorych z trwającym średnio ponad 11 lat nadciśnieniem tętniczym pochodzi z ośrodka specjalizującego się w diagnostyce i terapii tego schorzenia. Nadwagę

lub otyłość stwierdzono u 99 tych chorych i aż u 89 chorych obturacyjny bezdech senny. Materiał chorych odbiega oczywiście od rozpowszechnienia tych schorzeń w populacji ogólnej, co podobnie jak brak grupy kontrolnej podkreśla doktorantka w ograniczeniach pracy. Wydaje się, że dla jakości pracy ważniejsze jest, że materiał chorych jest jednorodny i został dobrze diagnozowany i leczony w ośrodku referencyjnym zajmującym się tymi schorzeniami.

Imponuje bardzo szczegółowa charakterystyka kliniczna materiału chorych w tym np. podanie odsetek stosowanych poszczególnych leków na nadciśnienie tętnicze. Zwróciłem uwagę na zupełny brak w leczeniu nadciśnienia w badanej populacji z wyraźną przewagą mężczyzn, często przynajmniej w średnim wieku alfa adrenolityków; czy zdecydowały o tym wyniki badanie ALLHAT? Także i w tym kontekście wskazane byłoby podanie w jakich latach rekrutowany był do badania materiał chorych.

Zgadzam się z doktorantką, że rzeczywiście dobrym pomysłem było zastosowanie mediany dla konstrukcji badanych podgrup ; dzięki temu w większości nie różniły się one istotnie charakterystyką kliniczną co uwiarygadnia wyniki pracy. Początkowo moje wątpliwości budził ogrom porównywanych parametrów wynikający z uwzględnienia m.in. różnej długości trwania nadciśnienia tętniczego i różnego nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego. Wydawało się, że będzie to zmniejszać przejrzystość pracy i osłabiać siłę wniosków ale jak poniżej stwierdzam, tak duża liczba badanych parametrów była uzasadniona.

Rozdział Wyniki dotyczy głównie analizy porównawczej badanych podgrup przedstawionych w aż 57 na szczęście bardzo czytelnych tabelach. Pozostałe 10 tabel przedstawia w mojej ocenie wyczerpująco właściwe dla analizy korelacje między badanymi parametrami a wybranymi wskaźnikami badania polisomnograficznego i badania echokardiograficznego oraz estymację modelu regresji. Zastosowane przez doktorantkę metody statystyczne są typowe i wyczerpujące dla przeprowadzonych przez nią analiz.

Wyniki pracy wykazały że u badanych chorych istnieją związki między aktywnością telomerazy we krwi, stężeniem badanych hormonów tkanki tłuszczowej oraz funkcją śródbłonna. Wśród wielu wyciągniętych z analizy wniosków bardzo ważnym wydaje się ten że w modelu regresji niższa aktywność telomerazy we krwi stanowiła niezależny czynnik ryzyka wyższego średniego ciśnienia tętniczego, niższej frakcji wyrzutowej lewej komory, wyższego prawdopodobieństwa przerostu lewej komory i jej dysfunkcji rozkurczowej a także wyższej liczby bezdechów/ hipopnoe w polisomnografii. Niektóre stwierdzone przez

doktorantkę zależności między aktywnością telomerazy a stężeniem hormonów tkanki tłuszczowej oraz funkcją śródbłonna są jedyne lub nieliczne w literaturze i wnoszą nowe informacje w tym temacie.

Duża liczba wyników związana z licznymi analizowanymi parametrami skutkowało powstaniem unikalnego rozdziału: Podsumowanie wyników, który zwykle jest tożsamy z Dyskusją. W tej pracy rozdział ten poprzedzający Dyskusję okazał się przydatny porządkując, systematyzując wnioski i tworząc bardziej przejrzystą rozprawę. Wydaje się, że z podobnego powodu doktorantka zdecydowała się na podział rozdziału Dyskusja na podrozdziały w których bardzo szczegółowo i umiejętnie konfrontuje wyniki swojej pracy z wynikami prac innych autorów, w większości pochodzących z ostatnich lat. Można zgodzić się z jej uwagami, że wiele z nich jest niejednoznacznych co powinno skłaniać do przeprowadzenia badania na większym materiale pacjentów. Wnioski są sformułowane poprawnie i wypływają z założeń i celów pracy, znalezione przez doktorantkę zależności między aktywnością telomerazy, aktywnością hormonów tkanki tłuszczowej a funkcją śródbłonna wzbogacają teorię tzw wczesnego starzenia się naczyń.

Rozprawę kończy wydaje się bezbłędnie napisany rozdział Piśmiennictwo obejmujące 222 pozycje z nielicznymi wyjątkami zagraniczne i zwykle publikowane w ostatnim dziesięcioleciu.

Drobne uchybienia: jak dla mnie brakuje typowego rozdziału Objasnienia Skróków który pozwoliłby na płynniejsze czytanie tekstu. Nie tyczy się to dobrze objaśnionych skrótów tabel. Na stronie 103 drobny błąd: powikłania narządowe w badaniu echokardiograficznym – zamiast powikłania sercowe lub sercowo- naczyniowe

Podsumowując, doktorantka wykonała gigantyczną pracę, przekraczającą ramy wymogów rozprawy doktorskiej, w wielu elementach ma ona charakter pracy habilitacyjnej. Sprostowała dobrze trudnemu zadaniu przedstawiając czytelnie napisaną, rzetelną rozprawę świadczącą o jej bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym i warsztatowym oraz prawidłowej interpretacji wyników badań. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz 595 , z późn.zm.). Wnioskuje o dopuszczenie lek med. Olgi Kornafel - Flak do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Prof. Jerzy Lewczuk

