

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii

Zabrze, 20.07.2023 r.

Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarz Anny Kawińskiej

Rozprawa doktorska przedłożona przez lekarz Annę Kawińską pochodzi z Kliniki Elektrokardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, placówki znanej i cenionej z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób serca, zwłaszcza związanych z zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, jak również z powodu prowadzenia szeroko zakrojonych wielokierunkowych badań dotyczących różnych aspektów kardiologii, nie omijając tematów interdyscyplinarnych, tzw. tematów z pogranicza.

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się ubytkiem masy kostnej i zaburzeniami mikroarchitektury kości, prowadzącymi do osłabienia ich wytrzymałości i w następstwie do złamań pod wpływem niewielkich urazów (tzw. niskoenergetycznych). Narodowe Instytuty Zdrowia w USA definiują osteoporozę jako chorobę szkieletu, charakteryzującą się rosnącym ryzykiem złamań kości w następstwie obniżenia się jej odporności mechanicznej a wykładnikami odporności mechanicznej są gęstość mineralna kości oraz jakość tkanki kostnej.

Częstość występowania osteoporozy szacuje się na ok. 30% u kobiet i 10% u mężczyzn rasy kaukaskiej pomiędzy 50 i 85 r.ż. Według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce na osteoporozę choruje ok. 2.1 miliona osób. Temat, którym zajęła się Doktorantka jest stosunkowo rzadko poruszany, muszę przyznać, że początkowo budził moje zdziwienie. Po zapoznaniu się jednak z niektórymi danymi z piśmiennictwa zacząłem doceniać oryginalność tego pomysłu. Osteoporoza jako choroba przewlekła współlistnieje z innymi schorzeniami, w tym m. in. z chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym oraz innymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Oczywistym wydaje się, że występowanie zarówno osteoporozy jak

i chorób układu krążenia rośnie wraz z wiekiem. Zarówno osteoporoza jak i zaburzenia sercowo-naczyniowe wiążą się ze znacznym ryzykiem niepełności i śmiertelności. Część publikacji nawiązuje do możliwości związku niskiej wartości gęstości mineralnej kości z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Istotną zasługą lekarz Anny Kawińskiej jest podjęcie tego ciekawego i ważnego tematu, odbiegającego od dotychczasowych licznych analiz klinicznych dotyczących osteoporozy. Nie znam podobnego opracowania dotyczącego związków pomiędzy osteoporozą a zaburzeniami rytmu, zrealizowanego w Polsce.

Główny cel, jaki wytyczyła sobie Doktorantka to ocena zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z osteoporozą, a w szczególności: 1. ocena występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z osteoporozą i bez osteoporozy, 2. ocena występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w zależności od stopnia utraty masy kostnej, 3. analiza występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w zależności od ryzyka złamań osteoporotycznych oraz 4. ocena ryzyka wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych (na podstawie aktualnych skal ryzyka SCORE2/SCORE2-OP) w zależności od stopnia utraty masy kostnej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma charakter monografii liczącej 116 stron. Rozprawa zawiera klasyczne rozdziały (części) stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa. Tytuł powinien być krótki, zwięzły i treściwy i taki właśnie jest. Na kolejnej stronie dr Kawińska nie zapomniała o miłych podziękowaniach skierowanych do Pana Promotora. Na początku monografii znajdujemy spis treści oraz wykaz skrótów, natomiast spis tabel i rycin został przesunięty na koniec opracowania. W obszernym wstępie, który niewątpliwie ma walor dydaktyczny znajdujemy m. in. definicje osteoporozy oraz złamań osteoporotycznych, dane epidemiologiczne dotyczące tej jednostki chorobowej, krótki kurs anatomii i fizjologii kości, najistotniejsze dane patogenetyczne dotyczące osteoporozy oraz strategii i sposobów jej diagnostyki. W kolejnej części wstępu, nazwijmy ją „kardiologiczną” Doktorantka charakteryzuje poszczególne zaburzenia rytmu i przewodzenia, dokonuje ich podziału. Krótki rozdział dotyczący opieki kardiologicznej w Polsce wydaje mi się zbędny. Najistotniejsza część wstępu to ta, która omawia dostępne dane dotyczące powiązań pomiędzy osteoporozą a ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym zaburzeniami rytmu i przewodzenia), osteoporozą a ryzykiem kalcyfikacji aorty, choroby wieńcowej, udaru mózgu, niewydolności serca i chorobami tętnic obwodowych. Autorka na

podstawie piśmiennictwa omawia możliwe przyczyny związku pomiędzy osteoporozą i chorobami sercowo-naczyniowymi dochodząc do wniosku, że metabolizm wapnia może odgrywać centralną rolę zarówno w mineralizacji kości jak i w ryzyku rozwoju i progresji miażdżycy oraz ich następstw.

W następnej kolejności dr Kawińska precyzyjnie przedstawiła założenia i cele pracy, o których wspomniałem wcześniej.

Do badania włączono niezbyt liczną grupę 103 kobiet rekrutowanych z Poradni Endokrynologicznej i Regionalnego Ośrodka Menopauzy i Osteoporozy (Uniwersytecki Szpital im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, potem Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego /CSK UM/ w Łodzi) i konsultowanych tam pod kątem osteoporozy, a następnie konsultowanych w Poradni Kardiologicznej CSK UM w Łodzi.

Pacjentki zostały podzielone na 2 grupy: grupę badaną, z rozpoznaną osteoporozą (51 osób) oraz grupę kontrolną, bez osteoporozy (52 osoby; w tym 44 z osteopenią i 8 zdrowych). Podziału dokonano zgodnie z kryteriami WHO, na podstawie badania densytometrycznego masy kostnej metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii w następujących lokalizacjach: szyjka kości udowej (T-score Neck /T-sc Neck/) i całego stawu biodrowego (T-score Total Hip /T-sc TH/) i/lub kręgosłupa lędźwiowego (*lumbar*) między kręgami L1-4 i L2-4 (T-score L2-4 /T-sc L2-4/ i T-score L1-4 /T-sc L1-4/). Badanie gęstości mineralnej kości było wykonane z użyciem densytometru GE Lunar Prodigy. Średni wiek pacjentek z osteoporozą wynosił 69 ± 7 lat (średnia \pm SD) (53 – 83 lata; pięć pacjentek poniżej 60 r.ż.), bez osteoporozy 69 ± 7 lat (52 – 82 lata; sześć pacjentek poniżej 60 r.ż.). Wydaje się, że w kryteriach wyłączenia powinny się znaleźć również nadczynność i niedoczynność przytarczyc oraz spośród chorób autoimmunizacyjnych – celiakia.

Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej (brak nr protokołu). Przed włączeniem pacjentek do badania uzyskano ich świadomą, pisemną zgodę.

Dokonując oceny klinicznej pacjentek posłużono się 2 kwestionariuszami („kardiologicznym” i „osteoporotycznym”), dodatkowymi procedurami (pomiar wysokości ciała, masy ciała, ciśnienia tętniczego, 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramem (EKG) spoczynkowym, 24-godzinnym monitorowaniem EKG metodą Holtera, przezklatkowym badaniem echokardiograficznym oraz, rekomendowanymi przez międzynarodowe towarzystwa, algorytmami SCORE2 i SCORE2-OP oraz FRAX).

Kwestionariusz tzw. „kardiologiczny” służył do oceny czynników ryzyka choroby wieńcowej (w tym zaburzeń rytmu serca i przewodzenia): takich jak: alkohol, nikotynizm, udar mózgu, MI, CAD, AH, DM w wywiadzie lub udar mózgu, MI, CAD, AH, DM, nagły zgon sercowy (NZS) w wywiadzie rodzinnym (rodzice, rodzeństwo).

Druga z ankiet dotyczyła klasycznych czynników ryzyka osteoporozy, w tym: emerytura, siedzący tryb życia (zmniejszona aktywność fizyczna), kawa, zmniejszona suplementacja wapnia, złamania u chorego i w rodzinie, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i GKS, RZS, nikotynizm.

Spośród badań laboratoryjnych wybrano: morfologię krwi, stężenia Na, K, Ca, 25(OH)D3, kreatyniny, mocznika, NT-proBNP, AsPat, AlAt, glukozy, CRP, TSH, fT3, fT4, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów, obliczono GFR. Bardzo pomocne byłoby dodanie do tego panelu stężenia parathormonu.

Analiza statystyczna wykonana została przez Centrum Badawczo-Rozwojowe Biostat.

Zmienne ilościowe scharakteryzowano przy pomocy wartości mediany, średniej, odchylenia standardowego (SD), rozstępu międzykwartylowego (Q1-Q3), zakresu oraz liczności (N). W przypadku zmiennych kategoriycznych użyto liczności oraz wartości procentowych w grupach.

Normalność rozkładu poszczególnych ocenianych w pracy parametrów sprawdzano testem Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładu normalnego w celu porównania wartości średnich posługiwano się testem t-Studenta dla dwóch zmiennych niezależnych, bądź ANOVĄ w przypadku większej liczby grup. Dla pozostałych parametrów niemających rozkładów normalnych konsekwencją był wybór odpowiednich metod analizy statystycznej opartej o testy nieparametryczne. Test U Manna-Whitneya zastosowano do porównania zmiennych liczbowych pomiędzy dwiema grupami obserwacji, w przypadku większej liczby grup wykorzystano test Kruskalla-Wallisa (z testem post-hoc Dunna z poprawką na wielokrotne testowanie Bonferonniego). W celu zbadania związku między zmiennymi kategoriycznymi wykorzystano test chi-kwadrat lub test Fishera.

Wykorzystano też współczynnik korelacji rang Spearmana, który jest miarą monotonicznej zależności statystycznej pomiędzy badanymi zmiennymi. Za poziom istotności przyjęto $p=0.05$, wskazując jednak również na wyniki statystycznie istotne dla poziomów $p=0.01$ oraz $p=0.001$. Wszystkie obliczenia i wykresy wykonano z wykorzystaniem pakietu statystycznego R w wersji 4.0.2.

Rozliczne wyniki, z których jedne mają większą wartość merytoryczną, inne zaś ograniczoną (część z nich bardzo ciekawa i przydatna dla praktyków np. endokrynologów, kardiologów, reumatologów) przedstawiono za pomocą 33 tabel i 54 rycin. Dotyczą one danych z wywiadu (kwestionariusze), parametrów densytometrycznych, danych antropometrycznych, badań laboratoryjnych, analizy elektrokardiogramu, szczegółów badania echokardiograficznego, algorytmów SCORE-2 i SCORE-2OP oraz FRAX. Znajdujemy tu też cały szereg korelacji pomiędzy różnymi parametrami, dokonano również analizy stosowanych leków antyosteoporotycznych i ich ewentualnego wpływu na badane parametry.

Z uwagi na mnogość wyników zawartych w dysertacji pomocny byłby rozdział: *Podsumowanie wyników*, który ułatwiłby lekturę oraz zwracał uwagę na te najistotniejsze.

Obszerna i rzeczowa dyskusja przeprowadzonych badań dowodzi szerokiej i rzetelnej wiedzy Doktorantki w tym dość trudnym dla lekarza zainteresowanego głównie kardiologią obszarze, umiejętności wykorzystania aktualnych danych z piśmiennictwa, jak również umiejętności krytycznego rozpatrywania argumentów przemawiających za wnioskami. O dojrzałości Autorki świadczy też krótki rozdział *Ograniczenia pracy*. Doktor Kawińska zaproponowała aż 13 wniosków (wynika to z dużej objętości pracy i analizy wielu parametrów), które znajdują oparcie w całości wywodów. Wnioski te w większości mają charakter opisu wyników i brzmią następująco:

1. Istnieje tendencja do większej ilości arytmii nadkomorowej i komorowej u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy.
2. W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera nie stwierdzono występowania groźnych, złożonych arytmii komorowych, ani groźnych, zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AVB > I stopnia) w żadnej z grup pacjentek.
3. Potencjalnie groźne, asymptomatyczne arytmie komorowe (nsVT/IVR) oraz zahamowania zatokowe z pauzami >2s występują jedynie sporadycznie.
4. Arytmia komorowa klasy II, III, IVa, IVb (nsVT/IVR) wg Lowna istotnie częściej występuje u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy.
5. Ilość przedwczesnych dodatkowych pobudzeń komorowych istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem utraty masy kostnej ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra.
6. Ilość przedwczesnych dodatkowych pobudzeń komorowych istotnie wzrasta wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej.

7. Ilość dodatkowych pobudzeń nadkomorowych istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem utraty masy kostnej ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra.
8. Ilość dodatkowych pobudzeń nadkomorowych istotnie wzrasta wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej oraz głównych złamań osteoporotycznych łącznie.
9. Istnieje tendencja do częstszego występowania napadowego częstoskurczu nadkomorowego u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy.
10. Pacjentki z napadowym częstoskurczem nadkomorowym mają istotnie niższą masę kostną, ocenianą dla całego biodra, niż pacjentki bez napadowego częstoskurczu nadkomorowego.
11. Pacjentki z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia mają istotnie wyższą masę kostną, ocenianą dla szyjki kości udowej i całego biodra, niż pacjentki bez bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia.
12. Ryzyko wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych wg skali SCORE2-OP istotnie wzrasta wraz ze spadkiem gęstości masy kostnej, ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra.
13. Ryzyko wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych wg skali SCORE2-OP istotnie wzrasta wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej oraz głównych złamań osteoporotycznych łącznie.

Proponuję zastanowić się nad jednym lub kilkoma wnioskami o większym stopniu uogólnienia (prozyję takiego wniosku znalazłem w streszczeniu). Wydaje mi się, że we wnioskach powinno się znaleźć również odbicie analizy ewentualnego wpływu stosowanych leków antyosteoporotycznych na badane parametry (po ewentualnym uwzględnieniu tego problemu w celach pracy).

Obszerne piśmiennictwo, głównie anglojęzyczne składa się z 74 pozycji, i co istotne, nie pomija również istotnych doniesień polskich autorów. Rozprawa zawiera też streszczenia w językach polskim i angielskim.

Przechodząc do zbiorczej oceny dysertacji przedłożonej przez lekarz Annę Kawińską stwierdzić trzeba, że rozprawa ta dotyczy zagadnienia ciekawego, aktualnego i praktycznego, interesującego nie tylko dla endokrynologów, ale również kardiologów, reumatologów czy też osób zajmujących się układem kostno-stawowym. Jest to unikalna pozycja na naszym

rynku wydawniczo-naukowym. Według Recenzenta przeprowadzone badania przyniosły ważne dane dotyczące współistnienia osteoporozy oraz chorób sercowo-naczyniowych, poruszają kwestie zarówno wspólnej patogenezy jak i możliwych powikłań kardiologicznych u osób z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Zbierając krótko w całość niniejszą ocenę stwierdzić trzeba, iż rozprawa wykazuje bardzo dobrą ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki co do odpowiednich rozdziałów endokrynologii, osteologii oraz kardiologii. Oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego Autorki, spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz ostopniach i tytule w zakresie sztuki.

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Kawińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek