

Szczecin 10.05.2023 r.

Dr hab. n. med. Marek Myślak prof.nadzw.PUM  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
Ordynator Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek  
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony  
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin

Recenzja rozprawy doktorskiej magister Pauliny Wołoszyk-Chojeckiej  
na temat:

***„Analiza wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacjach pacjentów z przeszczepieniem nerki”***

Przeszczepienie nerki od dawcy żywego jest niewątpliwie najskuteczniejszym sposobem leczenia przewlekłej schyłkowej choroby nerek. Dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego całościowy dobrostan zdrowotny pacjenta jest pożądanym celem. Powikłania kardiologiczne stanowią główną przyczynę śmierci pacjentów po przeszczepieniu nerki. Pacjenci po transplantacji są grupą szczególnie predysponowaną do chorób sercowo-naczyniowych ze względu na wcześniejsze obciążenia czynnikami ryzyka jak i nabytymi po transplantacji powikłaniami metabolicznymi predysponującymi do takich powikłań.

Doktorantka obrała za cel swojej rozprawy analizę czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego takich jak nawyki żywieniowe, stan odżywienia i stosowane używki oraz częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w badanej populacji.

Nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego takie jak asymetryczna dimetyloarginina, czynnik wzrostu fibroblastów FGF-23 i markery stanu zapalnego stały się przedmiotem zainteresowania naukowego doktorantki, które wpisuje się w holistyczne podejście do problemu analizy ryzyka sercowo-naczyniowego w populacjach pacjentów z przeszczepieniem nerki.

Podjęcie takiej tematyki przez doktorantkę w oparciu o własną praktykę i wieloletnie doświadczenie należy uznać za w pełni uzasadnione i potrzebne.

Cele rozprawy zostały zrealizowane w cyklu siedmiu doniesień opublikowanych w latach 2017-2022 na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych.



W pracy poglądowej pod tytułem „**Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki**” opublikowanej w 2018 r. języku polskim w „**Forum Nefrologicznym**”, doktorantka wraz z innymi autorami przeanalizowała na podstawie piśmiennictwa wpływ otyłości na przeżycie pacjentów dializowanych, słusznie podkreślając, że paradoks „odwróconej epidemiologii” jest w rzeczywistości konsekwencją większej masy mięśniowej u pacjentów z wyższym BMI, a przyczyną pogarszającą rokowanie jest głównie niedożywienie sarkopeniczne. Zwróciła także uwagę na zwiększone ryzyko okołoperacyjne związane z otyłością przeszczepianych pacjentów oraz dynamikę przyrastania BMI po transplantacji, podkreślając jednocześnie korzyści przeszczepienia nerki nad kontynuowaniem dializ, niezależnie od BMI.

W pracy oryginalnej zatytułowanej „**Prevalance of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflamatory markers**”, opublikowanej w „Acta Biochim Pol.” w języku angielskim, doktorantka zwróciła uwagę na znaczenie ADMA i FGF-23 jako markerów ryzyka powikłań kardiologicznych utraty funkcji przeszczepu oraz progresji przewlekłej choroby nerki przeszczepionej. Dodatkowe oceniane były parametry antropometryczne, nawyki żywieniowe i skład ciała. Badaniem objęto 132 biorców przeszczepu i 40 osób w grupie kontrolnej. Aż u 88% badanych rozpoznano nadciśnienie tętnicze, a prawie 32 % biorców przeszczepu nerki miało zdiagnozowane różne choroby sercowo-naczyniowe. Ponad 56% badanych wykazywało nadwagę lub otyłość. Analiza korelacji pomiędzy BMI, składem ciała i markerami stanu zapalnego oraz uszkodzenia śródbłonnków (ADMA, IL-6, hsCRP, FGF-23) wykazała ujemną korelację pomiędzy stężeniem ADMA a albuminą oraz dodatnią z przewodnictwem organizmu. Stwierdzono również pozytywną korelację pomiędzy FGF-23 a hsCRP i IL-6 oraz negatywną z eGFR. Wyniki badania wykazały zaburzenia w stężeniu markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonnka u pacjentów po transplantacji i znaczenie monitorowania niestandardowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po przeszczepieniu nerki.

W pracy zatytułowanej „**Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study**” opublikowanej w „**Transplantology**”, u 46 stabilnych biorców przeszczepu nerki, średnio po upływie pięciu lat od operacji oceniano stan odżywienia, wybrane parametry antropometryczne i składu masy ciała oraz laboratoryjne. W grupie pacjentów po przeszczepieniu zaobserwowano wyższe stężenia FGF-23 oraz CRP. Wyższe stężenie ADMA oraz FGF-23 korelowały dodatnio z hs-CRP we krwi oraz ujemnie z

korygujących terapeutycznych.

W kolejnej oryginalnej pracy „**Obesity after successful kidney transplantation**” opublikowanej w **Transplantation Proceedings**, doktorantka podjęła zagadnienie przyrostu masy ciała po przeszczepieniu nerki, istotnego czynnika pogarszającego rokowanie po transplantacji. Nadwaga dotyczyła ponad 42 % a otyłość ponad 10% badanych. Wysoka zawartość tkanki tłuszczowej przy jednocześnie obniżonej beztłuszczowej masy ciała była charakterystyczną cechą osób po przeszczepieniu w porównaniu do populacji kontrolnej. Wielowymiarowy model regresji zidentyfikował związek pomiędzy ryzykiem sarkopenii a obniżonym parametrem wskaźnika BMI. W świetle przedstawionych wyników doktorantka wykazała konieczność kontroli masy ciała i składu ciała u chorych po przeszczepieniu nerki.

W dyskusji, doktorantka dokonała syntetycznego podsumowania najważniejszych wyników prac oryginalnych, wykazując się doskonałą znajomością tematyki zaburzeń metabolicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Za szczególnie wartościowe recenzent uznaje rozszerzenie analiz o szczegółowe profile kwasów tłuszczowych i nowych markerów zapalnych mających wpływ na podwyższanie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badania pozwoliły na zidentyfikowanie znaczenia szeregu markerów ryzyka i sformułowanie wniosków mających praktyczne znaczenie dla praktyki klinicznej.

**Przedstawiony do recenzji** dorobek doktorantki składający się z cyklu siedmiu prac naukowych jest spójny tematycznie, wartościowy naukowo i w sposób wyczerpujący przedstawia problematykę dotyczącą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponieważ dobrostan pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz ich jakość życia są ściśle skorelowane z funkcjonowaniem układu sercowo-naczyniowego, ten rodzaj analizy jest w pełni uzasadniony dla wskazania kierunków sprzyjających poprawie wyników długoterminowego przeżycia pacjentów po transplantacji. Wnioski z przeprowadzonych badań mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej i przełożyć się na odpowiednio sprecyzowane działania w zakresie edukacji dietetycznej, suplementacji i promocji adekwatnego dla biorców narządów stylu życia. Wartość praktyczną analizy podnosi uwzględnienie specyfiki polskiej populacji pacjentów przez co wnioski mogą być ekstrapolowane na inne grupy przeszczepionych osób.

Opublikowanie prac w renomowanych czasopismach recenzowanych podkreśla ich naukową wartość i stanowi cenny głos w dyskusji na temat analizy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po przeszczepieniu nerki.

przesączeniem kłębuszkowym. Ponadto wykazano, że pacjenci z podwyższonym stężeniem ADMA i hs-CRP częściej chorują na cukrzycę. Szczególnie istotne zaburzenia asymetrycznej dimetyloargininy i czynnika wzrostu fibroblastów wykazano w grupie pacjentów z cukrzycą i biochemicznymi markerami stanu zapalnego.

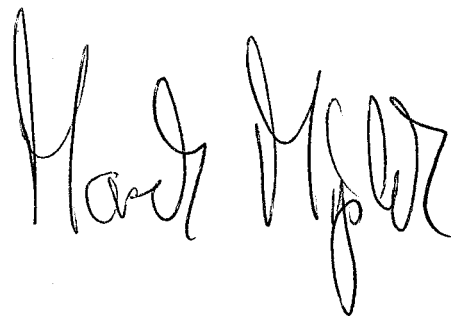
W pracy oryginalnej opublikowanej w języku angielskim w 2021 r. w „**Acta Biochim Pol.**” zatytułowanej „**Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney function after successful kidney transplantation-A single centr pilot study**”, doktorantka podjęła analizę wpływu palenia po przeszczepieniu na funkcję płuc i nerki przeszczepionej. 55 biorców przeszczepu zostało podzielonych na podgrupy w zależności od nasilenia nałogu. Badanie wykazało znaczące różnice funkcjonalnych badań płuc pomiędzy czynnymi palaczami a osobami niepalącymi, w szczególności w zakresie cech obturacji oskrzeli. Palacze istotnie mieli obniżony eGFR oraz podwyższony marker stanu zapalnego Il-6,

W pracy oryginalnej „**Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients**” opublikowanej w **Nutrients** w 2021, w grupie 198 stabilnych biorców przeszczepu nerki badano profil lipidowy w różnym okresie po przeszczepieniu nerki. Osoby po transplantacji miały obniżone stężenie HDL cholesterolu, hipertiglicydemię oraz zaburzony profil kwasów tłuszczowych. Biorcy we wczesnym okresie potransplantacyjnym wykazywali największe zaburzenia lipidowe. Pacjentów po przeszczepieniu nerki charakteryzowało obniżone stężenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Pacjenci po przeszczepieniu nerki charakteryzowali się także obniżonym poziomem PUFA omega-3 i omega-6 oraz BCFA i VLCFA, przy jednocześnie podwyższonym stężeniu kwasów tłuszczowych MUFA. Populacja pacjentów z obniżonym przesączeniem kłębuszkowym prezentowała niższą zawartość kwasów tłuszczowych PUFA oraz VLCFA. Badanie wskazało na podwyższone ryzyko rozwoju chorób miażdżycy pochodnych u osób po transplantacji nerki i co za tym idzie konieczność odpowiedniej edukacji dietetycznej.

Problem nadwagi i otyłości po przeszczepieniu nerki ma wieloczynnikową etiologię. W pracy oryginalnej „**Obesity risk factors in patients after kidney transplantation**”, opublikowanej w **Transplantation Proceedings**, doktorantka dokonała oceny diety i nawyków żywieniowych oraz składu masy ciała pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ocena nawyków żywieniowych u 70 pacjentów przy pomocy standaryzowanych narzędzi ankietowych, pozwoliła zidentyfikować nieodpowiednie nawyki żywieniowe badanej grupy, sprzyjające zaburzeniom metabolicznym i nadwadze oraz sformułować postulaty obszarów interwencji

Rozprawa doktorska mgr Pauliny Wołoszyk-Chojeckiej odpowiada warunkom określonym w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (tj.: Dz. U 2017 r., poz. 1789).

**Podsumowując uważam, że praca spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim** i wnioskuję do Wysokiej Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie magister Pauliny Wołoszyk-Chojeckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Marek Męgorza". The signature is written in a cursive, somewhat stylized script.