

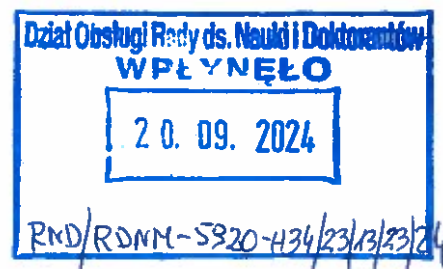
Prof. zw. dr hab. med. Andrzej Rudziński

Klinika Kardiologii Dziecięcej UJ CM

Uniwersytecki Szpital Dziecięcy

ul Wielicka 265,

30-663 Kraków



**Recenzja całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu habilitacyjnym dr. n.med. Małgorzaty Rumińskiej**

**Podstawa formalna**

Niniejsza recenzja wykonana została na podstawie Uchwały nr 309/2024 Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 5.06.2024, podjętej w oparciu o art. 221, ust. 5, ustawy z dn. 20.07.2018 r : Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w sprawie powołania nowego, pełnego składu Komisji habilitacyjnej dr n.med. Małgorzaty Rumińskiej. Postępowanie wszczęto w dn. 28.09. 2023 r.

We wniosku o przeprowadzenie przewodu habilitacyjnego Dr. n. med Małgorzata Rumińska jako swoje osiągnięcie naukowe wskazała 6 publikacji składających się na cykl tematyczny zatytułowany: **”Ocena czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością”**.

Z przedłożonej dokumentacji wynika, że spełnione są wszystkie wymagania formalne niezbędne w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Poniższa recenzja dotyczy najważniejszych elementów rozwoju zawodowego i naukowego Habilitantki oraz dotychczasowego dorobku, a to: osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego oraz pozostałych osiągnięć naukowych, dorobku dydaktycznego i organizacyjnego.

**Wykształcenie i osiągnięcia zawodowe.**

Dr med. Małgorzata Rumińska jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej, w Warszawie, uzyskując dyplom lekarza 05.12. 1997 r. Staż podyplomowy (w latach 1997- 98) odbyła w Centralnym Szpitalu Klinicznym WAM. W okresie 1998-2000 pracowała jako młodszy asystent – lekarz pediatra, w Poradni Dziecięcej SZPZLO a

rezydenturę odbyła w latach 2000-2005, w SPD Szpitalu Klinicznym w Warszawie. W 2006 r uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii. Studia doktoranckie pod kierunkiem Dr hab. n. med. Beaty Pyrzak rozpoczęła w 2006 r na I Wydz. Lekarskim WAM. Od 2007 r - była i jest nadal zatrudniona w Oddziale Klinicznym Pediatrii i Endokrynologii SPD SK w Warszawie, pełniąc kolejno stanowisko: asystenta (lata 2007-15), zaś od 2015 r - adiunkta Kliniki Pediatrii i Endokrynologii WUM. Stopień naukowy doktora nauk medycznych otrzymała uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego WUM w dn. 12.11.2014 r, na podstawie wcześniejszego dorobku naukowego i dysertacji pt. „**Ocena zależności między stężeniem adiponektyny a parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej u dzieci z otyłością prostą**”. W listopadzie 2017 r uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie endokrynologii.

#### **Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego przedmiot postępowania habilitacyjnego.**

Cel zamierzenia zawarto w 6 publikacjach (z których w 5-ciu Habilitantka jest 1-szą z współautorów a w jednej - 2-gą), składających się na cykl tematyczny pod zbiorczym tytułem: **”Ocena czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością”**. Dwie publikacje poświęcone są związkowi podwyższonych stężeń TSH u tych dzieci a profilem lipidogramu i zmianami obrazu cIMT. W pierwszej z nich (*”Thyroid function in obese children and adolescents and its association with anthropometric and metabolic parameters”*. publ: *Adv. Exp. Medicine, Biology – Neuroscience and Respiration. DOI 10.1007/978-94-007-5584-2\_232*) wykazano, że stężenie TSH w surowicy u dzieci otyłych, wyższe od ich zdrowych rówieśników już od górnego zakresu normy korelowało z ich BMI, BMI SDS i obwodem talii oraz, że **powinno być brane pod uwagę jako niezależny predyktor niekorzystnego obrazu profilu lipidowego (TC, LDL, TG, non-HDL cholesterol) a być może, jako czynnik szkodliwy dla metabolizmu lipidów u tych chorych. Nie znaleziono natomiast żadnej korelacji dla fT4. Ta informacja jest ważna bo wskazuje, że ci pacjenci nie wymagają leczenia niedoczynności tarczycy (co sugeruje poziom stężenia TSH) a głównie redukcji masy ciała, zmian stylu życia i diety.** Wiadomo z innych prac, że cholesterol non-HDL silnie koreluje z poziomami ApoB w osoczu, co jest obecnie najlepszym parametrem oceny ryzyka chorób sercowo naczyniowych. Użyteczność obu tych parametrów została uznana w przewidywaniu subklinicznej miażdżycy przez pomiar cIMT. W drugiej z tych prac (*”Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness”*; publ: *J Ultrason. 2018; 296-301*) zawarto ocenę zależności między stężeniem TSH a wskaźnikami aterogenności oraz

grubości błony wewnętrznej i środkowej (monitorowanej cIMT) u dzieci z otyłością oraz korelacji z wartościami ciśnienia tętniczego. Wykazano predyspozycję dzieci z otyłością do wyższych wartości TSH, korelację stężeń tyreotropiny z ocenianym lipidogramem i **słabą korelację z wartościami cIMT**. Nie stwierdzono zależności z parametrami ciśnienia tętniczego. Wysłunięto sugestię, że cyt: „**być może podwyższone stężenie tyreotropiny przyczynia się do powstawania wczesnych zmian miażdżycowych, przez działanie /ujemne, ale o nieznanym mechanizmie/ na metabolizm lipidów**”. Uznano, cyt: „że zaburzenia profilu lipidowego mają większy (od czego?) wpływ na wzrost grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych, są więc głównym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo naczyniowych u tych chorych”. **Kolejna z prac** (*"Carotid intima media thickening and metabolic syndrome components in obese children and adolescents"*, pub: *Adv Exp.Medicine, Biology – Neuroscience and Respiration DOI 10.1007/5584\_2017\_29*) poświęcona jest zmianom cIMT u dzieci z otyłością, bez i z zespołem metabolicznym w odniesieniu do składowych tego zespołu. W pracy porównano dwie grupy dzieci z otyłością <10 lat i >10 lat, z których starsze były podzielone na podgrupy zależnie od występowania zespołu metabolicznego. Wykazano, że u dzieci otyłych w wieku >10 l wartość cIMT była nieco większa niż w grupie kontrolnej i dalej rosła u pacjentów z zespołem metabolicznym. W grupie dzieci spełniających kryteria zespołu metabolicznego, 22% badanych miały największą wartość cIMT w porównaniu do ich otyłych rówieśników bez cech tego zespołu. Nie wykazano korelacji wartości cIMT z insulinoopornością (ocenianą przez wsk HOMA> IR), natomiast wykazano (czego można było oczekiwać) korelację z nadciśnieniem tętniczym. **Uwaga: rozumiem, że na tym etapie trwania otyłości u badanych dzieci nie zaistniały jeszcze inne objawy związane z tym stanem, a to poza hipertriglicydemią, wzrostem poziomu kwasu moczowego jest nadciśnienie tętnicze**. Stwierdzono (co było do przewidzenia), że czas trwania otyłości jest istotnym czynnikiem ryzyka patologicznych zmian śródbłonna tętnic, organu o ogromnym (acz niedocenianym) znaczeniu dla homeostazy układu krążenia. **Następne 3 publikacje** dotyczą różnych problemów związanych z otyłością u dzieci, a to: **pierwsza** (*"Changes in leukocyte profile and C-reactive protein concentrations in overweight and obese adolescents after reduction of body weight"*; publ: *Centr Eur J Immunol 2019;44:307-315*) dotyczy zmian obrazu leukocytów i stężenia CRP u dzieci z nadwagą lub otyłością po redukcji masy ciała, **druga** (*"Serum osteoprotegerin and cardiometabolic risc factors in overweight and obese children"*; publ: *Archives of Medical Science 2021 DOI:10.5114/aoms/140394*) – odnosi się do stężenia osteoprotegryny (OPG) i czynników ryzyka sercowo metabolicznego u dzieci otyłych, **ostatnia** (*"Decreased level of*

*soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (sRANKL) in overweight and obese children*". publ: *Front in Endocrinol. DOI.3389/fendo.2022.963467*) - dotyczy obniżenia poziomu sRANKL (skrót jak wyżej) u dzieci z nadwagą i otyłością.

**W pierwszej** z powyższych publikacji stwierdzono wyższą całkowitą liczbę krwinek białych, neutrofilii i monocytów (zależną od BMI-SDS, jak też od poziomu (zwiększonego) insuliny na czczo, (czyli insulinooporności) oraz podwyższenie wartości CRP, jako wyrazy zapalenia metabolicznego (*low-grade inflammation*). Redukcja masy ciała (po 6-12 mies. obserwacji) u większości (54.8%) badanych prowadziła do obniżenia 1-by wymienionych składników krwi, insulinooporności i stężenia CRP a więc do zmniejszenia procesu zapalnego. Wykazano także, że w otyłości zwiększają się wartości krwinek czerwonych. **W 2-giej z tych prac** - poświęconej osteoprotegerynie (OPG – czynnik blokujący RANKL i hamujący aktywność komórek kościogubnych) stwierdzono, że związek tej glikoproteiny z nadmierną masą ciała pozostaje niejasny. Na jej poziom w surowicy krwi może wpływać insulinooporność i profil lipidowy a jej związek z LDL-C (cholesterolem lipoprotein o niskiej gęstości) sugeruje udział w procesie aterogenezy. Wysłunięto sugestię, że dłuższy czas trwania otyłości, jej nasilenie i w następstwie wzrost zaburzeń metabolicznych może wpływać na **zwiększenie** poziomu OPG. Sprzeczne dane literaturowe na ten temat wymaga jednak dalszych badań. W ostatniej, będącej kontynuacją badań szlaku OPG-RANKL-RANK wykazano, że dzieci z nadwagą i otyłością miały niższy poziom sRANKL i w związku z tym wyższą wartość OPG/sRANKL w porównaniu do grupy kontrolnej. Dzieci z najniższym poziomem sRANKL miały wyższą masę ciała, BMI, obwód talii, zwiększone stężenie glukozy, insuliny i kwasu moczowego niż dzieci z najwyższym poziomem tego parametru. Wysłunięto sugestię, że udział sRANKL w rozwoju powikłań w układzie krążenia u dzieci z otyłością może zachodzić przez wpływ na stężenie kwasu moczowego, co wymaga jednak dalszych badań.

#### **Podsumowanie przedstawionego cyklu prac zawarto w 6 punktach (wnioskach).**

1. Otyłość u dzieci i młodzieży przyczynia się do występowania aterogennych zaburzeń lipidowych i insulinooporności w porównaniu do rówieśników z prawidłową masą ciała,
2. Dzieci z zespołem metabolicznym są w grupie zwiększonego ryzyka powstania wczesnych zmian miażdżycowych. Niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększenia cIMT jest podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze,

3. U dzieci otyłością stwierdza się wyższe stężenie TSH niż u dzieci z prawidłową masą ciała, Stężenie TSH nawet w zakresie normy może mieć wpływ na ich profil lipidowy.
4. Nie stwierdzono istotnego wpływu podwyższenia stężenia TSH na wartość cIMT u dzieci z nadmierną masą ciała. Przebudowa błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej jest głównie determinowana przez niekorzystny profil lipidowy.
5. Wyrazem subklinicznego procesu zapalnego jest zwiększona liczba krwinek białych i neutrofilów w morf. krwi obwodowej. Poziomy krwinek białych i neutrofilów są zależne od stopnia otyłości i stanu insulinoporności. Redukcja masy ciała i poprawa insulinowrażliwości prowadzą do zmniejszenia nasilenia procesu zapalnego.
6. Rola osteoprotegeryny i sRANKL w kontekście ryzyka rozwoju CVD u dzieci z nadwagą i otyłością, jest niejasna. Zależności między OPG a insulinopornością i zaburzeniami lipidowymi oraz między sRANKL a kwasem moczowym wymagają dalszych badań.

Wniosek - pn. 2 w podsumowaniu zawiera zdanie cyt: „Niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększenia cIMT jest podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze”, zaś wniosek 4, cyt: „Przebudowa błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej jest głównie determinowana przez niekorzystny profil lipidowy”. Oba stwierdzenia dotyczą tego samego wskaźnika, więc moim zdaniem powinny występować razem. Jednak ich treść nie jest jasna. Można domniemywać, że wśród dzieci otyłych są pacjenci z nieprawidłowym profilem lipidowym bez nadciśnienia tętniczego, że wzrostem wartości cIMT i pacjenci ze złym profilem lipidowym, z nadciśnieniem i wzrostem wartości cIMT. Otyłość, zaburzenia profilu lipidowego, nadciśnienie tętnicze u tych chorych, insulinoporność stanowią znane czynniki ryzyka CVD i w zasadzie trudne je rozpatrywać oddzielnie, bo ich udział w zmianach układu krążenia ma charakter kompleksowy na zasadzie kaskady, tj. zaistniałe zaburzenie implikuje powstanie następnego, z których każde kolejne nasila stopień powstałych wcześniej zmian. Dlatego próba wskazania, co jest (całkowicie) niezależne a co **determinowane głównie** wydaje mi się dość ryzykowne i pomocne bardziej w ocenie nasilenia choroby jaką jest otyłość, zwłaszcza występująca przewlekłe.

Pięć z tych publikacji miały łączny wskaźnik IF – 14.019, zaś sumaryczna punktacja pełnego cyklu prac MEiN: 330.

### **Ocena pozostałych osiągnięć naukowych**

**Dorobek naukowy Habilitantki po uzyskaniu stopnia Doktora nauk med. obejmuje:**

**Oryginalne pełno tekstowe prace nauk. z wsk. IF**

Og 20 prac, w tym 1-sza lub 2-ga z autorów – w 12; og IF - 59,654, MEiN – 1085 pn

Publikacje bez wsk. IF og 4 prace (1-sza lub 2-ga z autorów w 2 pracach), MEiN – 189 pn

**Opisy przypadków**

W czasopismach bez IF : og. 1 praca (1-sza z autorów; MEiN - 10 pn)

Łączna punktacja : **IF 66,387, MEiN – 1549 pn**

**Prace pogładowe**

Czasopisma impaktowane og - 3 ( 2-ga z autorów 1 praca), IF – 6.733, MEiN – 225pn

Czasopisma nie posiadające IF – og 3 (2-ga z autorów w 2), MEiN og - 40 pn

**Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych:** og - 9 (1-sza lub 2-ga z autorów – w 5),

**Udział w zjazdach krajowych:** og 10 (1-sza lub 2-ga z autorów – w 6).

**L-ba cytowań: z autocytowaniami wg Web of Science - 220, bez - 207. wsk. Hirsha – 7**

**wsk. Scopus (z autocyt. – 285, bez – 274), wsk. Hirsha – 10.**

Ogółem dotychczasowy dorobek naukowy dr. n. med. Małgorzaty Rumińskiej według wskaźników bibliometrycznych przed i po doktoracie wynosi łącznie: **wskaźnik IF = 68.399, MEiN = 1659 pn, l-ba cytowań wg bazy Web of Science (bez autocytowań) - 207, wg bazy Scopus – 274, Indeks Hirsha wg bazy Web of Science 7, wg bazy Scopus – 10.**

Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism – IF - 1.092

Dwie z prac naukowych były publikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych a to: 1 – w: *Frontiers in Endocrinology* i 1 – w: *Journal of Ultrasonography*.

**Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego**

Habilitantka prezentowała wykłady szkoleniowe w ramach Szkoły PTEiDD, w okresie 2021–2023; og. 3 wystąpienia. Brała czynny udział w pracach komitetu organizacyjnego V zjazdu, XXI Sympozjum PTED, W-wa 2013, a także w konferencji szkoleniowej dot. Zespołu Płodowych Zaburzeń Alkoholowych w 2018 r. Jest członkinią PTEiDD oraz PTP.

Od 2016 r jest koordynatorką zajęć z pediatrii dla studentów III r Wydz. Lek. WUM. Prowadzi zajęcia z pediatrii i endokrynologii pediatrycznej dla studentów III–VI r. Wydz. Lek. WUM oraz studentów Wydz. Nauk o Zdrowiu WUM na kierunku pielęgniarstwa. Była

kierownikiem specjalizacji z pediatrii 4 lekarzy. Aktualnie jest kierownikiem specjalizacji 2 dalszych lekarzy. Jest recenzentem 6 prac magisterskich - kierunku Dietetyka z Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM oraz 4 prac licencjackich z tego Wydziału.

### **Otyłość**

Jest coraz częściej spotykanym zjawiskiem u dzieci w różnym wieku, młodzieży i osób dorosłych. Wg statystyk GUS (2021r) u osób powyżej 15 r. ż. nadmierną masę ciała (tj nadwagę i otyłość łącznie) miało 57%, w tym 49% płci żeńskiej i aż 65% męskiej. Z danych PZH wynika, że podwyższona mc ( tj ze wskaźnikiem  $BMI \geq 25 \text{ kg//m}^2$ ) współodpowiada za 14.2% zgonów w Polsce i skrócenie o 12.4% lat przeżycia w stanie zdrowia. Według Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości, w Polsce leczono z tego powodu 12.2% chłopców i 10% dziewcząt w wieku przedszkolnym i 18.5% chłopców i 14.3% dziewcząt, populacji dzieci starszych i młodzieży. Związek między nadwagą i otyłością (trzewną), schorzeniami metabolicznymi i endokrynologicznymi (jak cukrzyca typ. 2 i zaburzenia profilu glikemii, schorzenia zaburzające profil lipidowy) a chorobami układu krążenia (u dzieci i młodzieży to głównie pierwotne nadciśnienie tętnicze) w postaci wczesnej miażdżycy i arteriopatii nadciśnieniowej są znane nie od dzisiaj. Jednak patogeneza otyłości, wpływ i czas wystąpienia jej następstw nie do końca są poznane. **Dlatego**, jest nadal przedmiotem szczegółowych badań ze względu na swoją złożoność i poważne następstwa w układzie serowo naczyniowym w późniejszym okresie życia. Częstość nadwagi i otyłości uznanych za stan chorobowy (wg ICD-10: odpowiednio E66.3 i E66.) w populacji dzieci i młodzieży systematycznie narasta a szacunkowe dane na ten temat rosną z roku na rok. Pozostawione bez kontroli i leczenia prowadzą wcześniej czy później do wspomnianych wyżej wieloukładowych zaburzeń i w następstwie poważnych schorzeń kardio-metabolicznych, którym można w porę zapobiec. Jak sama Autorka wspomina cyt: „nie ustalono dotąd standardów postępowania w ocenie miażdżycy u dzieci i młodzieży”. Ponadto nie ustalono jak dotąd czasu wystąpienia wczesnych następstw tej choroby, z powodu sub-klinicznego przebiegu i osobniczej zmienności. Ponadto w porę leczona otyłość ma charakter odwracalny. Prodromalne stadia zmian miażdżycowych występują w życiu wcześnie (już 1-3 rż) i systematycznie postępują, manifestując się wpierw w specjalistycznych badaniach (np. w cIMT) jeszcze bez objawów klinicznych. Badanie jest proste, ale dość trudne w grupie małych dzieci i wymaga doświadczenia osoby badającej i współpracy dziecka. Opublikowane dotąd dane nie są spójne w kwestii tego jak cIMT zmienia się podczas liniowego wzrostu i dojrzewania u dzieci. Ale udowodniono, w tym w pracach Autorki

podwyższenie jego wartości w ocenianych komponentach zespołu metabolicznego (nadciśnienie tętnicze) a wykluczono oddziaływanie insulinooporności (przynajmniej w wieku ocenianej populacji). Jednym z powikłań otyłości jest powstanie zapalenia o niskim stopniu nasileniu (low-grade inflammation – LGI) będącego odpowiedzią ustroju na różne przewlekłe stany chorobowe. To z kolei jest relatywnie nowym odkryciem związku LGI z ogólnie niezdrowym stylem życia, nieprawidłowym odżywianiem i otyłością (ale także np. ze stresem). Wykazano także udział LGI w zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz konieczność uwzględniania tego stanu w prewencji i terapii chorób układu krążenia u dorosłych. Patogeneza LGI i sposób jego oddziaływania na ustrój nie jest do końca poznany i pozostaje nadal przedmiotem badań endokrynologicznych i metabolicznych.

**W związku z wieloaspektowym charakterem otyłości i jej następstw oraz narastającego znaczenia społecznego tego problemu, uważam podjętą próbę oceny ryzyka chorób sercowo naczyniowych u dzieci i młodzieży z tą chorobą, za bardzo trafną i na czasie.** Zamierzony cel przedstawiono w cyklu 6 prac. Oczywiście poruszany problem jest bardzo złożony i w kilku nawet najlepszych pracach można zawrzeć tylko jego wybrane elementy. Poruszana tematyka jest rzeczowa, dobrana metodyka właściwa, zaś analiza wyników podjętych badań i płynące stąd wnioski trafnie skonstruowane. Całość świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu naukowym i zawodowym Autorki, za czym przemawia także jej dotychczasowy dorobek naukowy a także aktywność dydaktyczna i organizacyjna. Uważam, że treści zawarte w cyklu przedstawionych publikacji stanowią osiągnięcie naukowe. W łączności z tematyką i uznanym, wysokim poziomem innych prac naukowych, (których jest 1-szą z autorów lub 2-gą z współautorów) a także z przedstawionymi osiągnięciami poza naukowymi, należy uznać, że Dr n.med. M. Rumińska w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego dr habilitowanego nauk medycznych.

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscyplin Naukowych WUM, za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej o dalsze procedowanie w sprawie nadania dr n. med. Małgorzacie Rumińskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Kraków 16. 09. 2024 r

Prof. zw. dr hab. med. Andrzej Rudziński