



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Klinka Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej
tel. 42 2919597, e-mail: ilona.kuratowska@umed.lodz.pl

Łódź, 26.06.2023

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kuratowska

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Aleksandra Gomółka

"Renalaza u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą przewlekłej chorobie nerek ze szczególnym uwzględnieniem nefropatii cukrzycowej"

promotor: *dr hab.n.med. Magda Wiśniewska*

Praca powstała w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

W świetle badań populacyjnych szacuje się, że problemem przewlekłej choroby nerek (PChN) dotkniętych jest na świecie 6-16% osób dorosłych. Biorąc pod uwagę dane amerykańskie oraz wyniki badania POLNEF, w Polsce z tym schorzeniem żyje zapewne około 4 mln osób, z czego tylko „wierzchołek góry lodowej” stanowią chorzy leczeni nerkozastępczo (ok. 20 tys), około 13 tys osób żyje z nerką przeszczepioną, zaś zdiagnozowaną PChN ma tylko ok 260 tys. Progresja choroby wiedzie do licznych powikłań związanych z upośledzeniem czynności nerek, m.in. niedokrwistości, zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń gospodarki mineralnej oraz hormonalnej, zwiększa się wraz z pogarszaniem czynności nerek ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, wraz z postępem choroby rośnie ilość hospitalizacji oraz śmiertelność, osiągając swoje apogeum wśród chorych dializowanych. Koszty leczenia nerkozastępczego i powikłań PChN sięgają miliardów. Stąd zarówno w trosce o zdrowie chorego jak i koszty leczenia konieczne jest poszukiwanie nowych wskaźników progresji PChN. Choroby aktywnie należy szukać w grupach ryzyka, szczególnie wśród chorych z cukrzycową chorobą nerek, z nadciśnieniem tętniczym z powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Uznanymi wskaźnikami uszkodzenia nerek, wykorzystywanymi powszechnie w identyfikowaniu chorych z PChN są: wielkość filtracji kłębuszkowej oceniana różnymi wzorami na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wieku i płci, a także ocena albuminurii, obecnie najczęściej w oznaczeniu wskaźnika albumina/kreatynina w przygodnej próbce moczu. Wskaźniki te są jednak nieprawidłowe kiedy obecne są już zaawansowane zmiany w mięszu nerki. Doktorantka w swojej pracy badawczej postanowiła przyjrzeć się renalazie, jej stężeniu we krwi chorych z PChN spowodowaną cukrzycową chorobą nerek, nadciśnieniem tętniczym i kłębuszkowymi zapaleniami nerek (KZN). Renalaza - proteina odkryta w 2005, której stężenie zwiększa się u chorych z PChN, w założeniu Doktorantki mogłaby być używana jako prognostyk rozwoju PChN we wcześniejszych etapach dysfunkcji nerek, zwłaszcza u chorych z cukrzycą, nadciśnieniową chorobą nerek oraz KZN. Jeden z podrozdziałów wstępu Autorka poświęca renalazie opisując dość dokładnie zarówno historię odkrycia tej proteiny, jak i aktualną wiedzę z uwzględnieniem jej roli w PChN, czyni to na podstawie dostępnego, dobrze dobranego piśmiennictwa. We wstępie Doktorantka również definiuje czym jest przewlekła choroba nerek, dlaczego jest to problem globalny, opisuje jej przyczyny, poświęcając osobne podrozdziały cukrzycowej chorobie nerek, nadciśnieniowej oraz kłębuszkowym chorobom nerek jako najczęstszym przyczynom PChN. Wśród tych grup chorych Doktorantka będzie prowadziła swoje badania naukowe. Opisuje również jakie powikłania niesie ze sobą PChN zwracając szczególną uwagę na niedokrwistość. Definiuje niedokrwistość oraz jej przyczyny u chorych z PChN. Wyczerpująco wyjaśnia mechanizmy wiodące do jej rozwoju, zwracając szczególną uwagę na niedobór erytropoetyny oraz udział

hepcydyny w patogenezie tego powikłania. Zwraca uwagę, że u chorych z cukrzycą i PChN niedokrwistość pojawia się wcześniej niż u chorych z innymi przyczynami choroby nerek. Czym tłumaczy dlaczego wybrała do dalszych swoich badań m.in. te grupę chorych.

Biorąc po uwagę powyższe, Doktorantka w swojej pracy jako główny cel postanowiła zbadać czy istnieje związek pomiędzy stężeniem renalazy w surowicy, a występowaniem niedokrwistości oraz wielkością filtracji kłębuszkowej, u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, nefropatią nadciśnieniową i innymi glomerulopatiami. W realizacji celu głównego, Doktorantka postawiła sobie 4 cele szczegółowe:

- 1) Znalazienie ewentualnych zależności pomiędzy stopniem zaawansowania PChN, a częstością niedokrwistości z uwzględnieniem najczęstszych przyczyn PChN w populacji.
- 2) Ocenę roli renalazy jako wczesnego wskaźnika uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycowej choroby nerek, nefropatii nadciśnieniowej i KZN.
- 3) Ocenę wzajemnych relacji pomiędzy stężeniem kreatyniny, renalazy i stężeniem hemoglobiny u chorych z PChN.
- 4) Znalazienie ewentualnego związku między stężeniem renalazy, a nasileniem niedokrwistości u pacjentów z PChN na tle cukrzycowej choroby nerek.

Przedstawiona do oceny praca liczy 139 stron, zawiera 39 tabel oraz 34 ryciny i ma układ typowy (z jednym wyjątkiem, o którym poniżej) dla prac na stopień naukowy doktora. Na początku Autorka zamieściła spis treści, oraz wyjaśnienie stosowanych skrótów. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski, Dyskusja, Streszczenie w języku polskim i angielskim. Na końcu pracy umieszczono trafnie dobrane i aktualne 165 pozycji piśmiennictwa, przy czym bibliografia wymaga w znacznej mierze korekty, gdyż część cytowanych artykułów nie posiada np. informacji w jakim piśmie zostały opublikowane i/lub pełnego opisu np. poz. 122, 123, 124, 127, 130, 139 – to tylko przykłady. Ponieważ są to dość liczne niedociągnięcia bibliografia wymaga pod tym względem uważnej korekty Autorki.

Wstęp (dla przejrzystości podzielony na podrozdziały), którego zawartość merytoryczną opisałam powyżej, jest dobrym podłożem do uzasadnienia podjętych przez lek. Aleksandrę Gomółka badań będących istotą przedłożonej mi do oceny rozprawy doktorskiej. Niektóre zagadnienia w tym rozdziale opisane są być może i nazbyt szczegółowo, np. w rozdziale poświęconym kłębuszkowym chorobom nerek bardzo szczegółowo opisane są patogenetyczne zmiany histopatologiczne oraz manifestacja kliniczna (ujęte w rycinach), tak szczegółowe dane moim zdaniem nie są potrzebne bo nie mają bezpośredniego związku z tematem badań. Należy podkreślić ładne opracowanie graficzne wielu rycin zawartych w pracy, przede wszystkim we wstępie.


Następnie Autorka zamieszcza cele pracy w postaci jednego głównego i czterech pośrednich (opisano je już powyżej). Kolejnym rozdziałem są Materiał i Metody. Swoje badania lek. Aleksandra Gomółka przeprowadziła wśród 149 pacjentów z 2-5d stadium PChN pozostających pod opieką oddziału, poradni i stacji dializ Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 PUM. Na przeprowadzenie badania zgodę wyraziła Komisja Bioetyczna PUM (nr. KB-0012/60/13). W rozdziale tym, Doktorantka wiarygodnie przedstawia sposób rekrutacji chorych do badania, zamieszcza kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Wartościowy i przejrzysty jest zamieszczony schemat rekrutacji do badania i wykonane analizy. Autorka przedstawia grupy zakwalifikowanych pacjentów przy czym proszę o wyjaśnienie:

1. Pierwsza grupa chorych- autorka pisze ze z nadciśnieniem tętniczym – czy to chorzy z nadciśnieniem tętniczym czy z nadciśnieniową chorobą jako bezpośrednią przyczyną PChN?
2. Czy chorzy z pozostałych grup mieli również rozpoznane nadciśnienie tętnicze?
3. W opisie trzeciej grupy pojawia się 2x cukrzyca „t2”? -czy to nie pomyłka?
4. Część pacjentów była leczona nerkozastępczo, czy wszyscy byli HD? Czy też DO?
5. Kiedy chorzy dializowani mieli pobieraną krew do badań w jakim dniu dializacyjnym?
6. Doktorantka pisze w tym rozdziale wielokrotnie o „grupie badawczej” – mając, jak wynika z kontekstu na myśli grupę badaną. Grupa badawcza – to osoby które przeprowadzają badanie.
7. W piśmiennictwie naukowym używamy sformułowania „stężenie”, a nie „poziom”, którym to określeniem posługuje się najczęściej Autorka odnosząc się do stężenia hemoglobiny, żelaza itd.

Wyniki wielokierunkowej analizy statystycznej zebranych danych zostały opisane i przedstawione w postaci 22 tabel oraz 19 rycin. Sugeruję przeniesie części rozdziału III.1. zatytułowanego „Charakterystyka grupy badanej”, a dotyczącego podziału chorych na poszczególne grupy oraz kryteriów służących do tego celu do rozdziału „Materiał i Metody”. Po raz pierwszy w rozdziale „Wyniki” pojawia się informacja, że badania przeprowadzono w grupie kontrolnej, którą stanowili zdrowi ochotnicy – informacja taka jest zaskakująca i powinna być zamieszczona w rozdziale „Materiał i metody”. Choć trzeba podkreślić, że posiadanie grupy kontrolnej i odniesienie wyników badań przeprowadzonych wśród osób z PChN do obserwowanych u osób zdrowych jest bardzo cenne, tylko informacja o tej grupie powinna znaleźć się we wcześniejszym rozdziale.

Odnosząc się już do wyników, uprzejmie proszę o informację odnośnie danych zawartych w Tabl. 19-22, gdzie prezentowane są wyniki stężenia kreatyniny i eGFR, czy tabele zawiera tylko dane chorych z PChN 2-4, nie jest jasne co z chorymi dializowanymi? Czy u nich też była oznaczane stężenie kreatyniny? eGFR – i czy te wartości też zostały uwzględnione w tabelach? Bardzo ułatwiłoby umieszczanie interpretacji danych zawartych w tabelach z informacją które dane w stosunku do których wykazują się istotnością statystyczną, np. bardzo trudne w interpretacji są dane zawarte w Tabl. 23-25. Wskazane byłoby napisanie, że nie tylko stwierdzono różnice, ale również jakie to były różnice i pomiędzy którymi parametrami w poszczególnych grupach. Dużo łatwiejsza i przejrzysta jest interpretacja danych prezentowanych na rycinach 22-34. Interesujące są przeprowadzone analizy korelacji i uzyskane wyniki, zwłaszcza dotyczące tematu pracy tzn. wyniki analiz dotyczących zależności stężenia renalazy z czynnością nerek oraz stężeniem hemoglobiny. Wykazane inne zależności między stężeniem kreatyniny, a eGFR, czy pomiędzy eGFR, a stężeniem Hgb oraz wiekiem są dość oczywiste, choć uwiarygadniające uzyskane wyniki. Sugerowałbym zgodnie z tytułem pracy większe wyeksponowanie wyników badań stężenia renalazy i stężenia hemoglobiny oraz ich wzajemnych powiązań w grupie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek na tle pozostałych dwóch grup – bowiem wyniki te nie są wyeksponowane na co wskazywałby tytuł i trudno je odnaleźć w gąszczu przeprowadzonych i przedstawionych analiz, lub podczas przygotowywania publikacji zmianę tytułu i rezygnację ze zwracającego uwagę na chorych z cukrzycową chorobą nerek określenia „szczególnie”. Proponowałabym również używanie nowocześniejszej nomenklatury „cukrzycowa choroba nerek”, a nie nefropatia cukrzycowa, zwłaszcza w tytule pracy.

Dość zaskakujące jest umieszczenie przez Doktorantkę wniosków z badania na koniec rozdziału „Wyniki”. Wnioski umieszcza się w dysertacji oraz w publikacjach jako podsumowanie, po dokonaniu analizy uzyskanych wyników i ich przedstawieniu na tle innych doniesień związanych z badanym zagadnieniem oraz ich przedyskutowaniu. Wskazane byłoby w mojej opinii ich przeniesienie na koniec dyskusji, aby stanowiły zwieńczenie rozprawy doktorskiej. Odnosząc się do poczynionych obserwacji i zamieszczonych wniosków, niektóre z nich są dość oczywiste i nie wynikające z celów pracy, np. wniosek 1 „U pacjentów z PChN niezależnie od jej etiologii niedokrwistość nasila się wraz z progresją dysfunkcji nerek”. Z kolei wniosek trzeci: „U pacjentów bez rozpoznania przewlekłej choroby nerek spadek poziomu hemoglobiny i wzrost stężenia renalazy może być pierwszym sygnałem rozwijającej się dysfunkcji nerek, a pacjentów tych należałoby objąć intensywnym nadzorem” jest wnioskiem zbyt daleko idącym, żeby go wysunąć należałoby objąć pacjentów okresem obserwacji. Istotne i wnoszące nowe informacje, a także zgodne z celami pracy są wnioski 5 i 6: „5. Stężenia renalazy są wyższe u chorych z PChN niż u pacjentów bez towarzyszącej przewlekłej choroby

 5

nerek, co potwierdza związek renalazy z upośledzoną funkcją nerek. 6. Renalaza wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerek bez względu na etiologię PChN, jednak jej zastosowanie jako ewentualnego wczesnego prognostyka rozwoju PChN w populacji ogólnej wymaga dalszych badań”. Brak mi we wnioskach odniesienia się do części tematu pracy tzn. stężenia renalazy u chorych z cukrzycową chorobą nerek i niedokrwistością. Choć w dyskusji Koleżanka wyjaśnia, że nie udało się potwierdzić zakładanego związku renalazy z niedokrwistością u pacjentów z nefropatią cukrzycową, u których współwystępuje anemia (str 109).

Dyskusję uznaję za dość dobrze napisany i najciekawszy rozdział rozprawy. Doktorantka co prawda ponownie omawia renalazę i jej rolę w organizmie, ale bardziej szczegółowo niż we wstępie. Przedstawia w tym rozdziale wyniki swoich badań na tle doniesień innych autorów, prawidłowo cytując literaturę. W niektórych aspektach jej badania są pionierskie i nie może się odnieść wobec tego do danych literaturowych.

Sugerowałabym podzielenie dyskusji na podrozdziały i opanowanie pewnego chaosu, który się wkrada w tym rozdziale. Niektóre informacje są powielane, a niektóre umieszczone bez związku, np. w jednym zdaniu Autorka pisze słusznie, że we wcześniejszych badaniach wykazano, że stężenie hemoglobiny koreluje negatywnie ze stężeniem kreatyniny w surowicy u chorych z cukrzycą (poprzedza to zdanie cały akapit o cukrzycy), a następnie w ciągu zdaniowym pisze już o niedokrwistości i czynności nerek ogólnie nie odnosząc się do wcześniejszej cytacji (str 105). Nie jest jasne dla mnie zdanie umieszczone na tej samej stronie: „Okolo połowa pacjentów z cukrzycą objęta badaniem miała zarówno normoalbuminurię, jak i eGFR >60 ml/min/1,73 m², co czyni tę grupę chorych bardziej reprezentatywną dla całej populacji pacjentów z cukrzycą pod kątem ryzyka występowania niedokrwistości. Tylko 1/3 z nich miała szacowany eGFR > 60ml/min/1,73m²”.

Niektóre poruszane zagadnienia i szeroko omawiane są zbędnie w tym rozdziale, np. akapit poświęcony generacji kreatyniny nie jest konieczny, nie ma związku z tematem pracy. Przy czym Autorka wymienia przyczyny zwiększenia stężenia we krwi nie wymieniając zasadniczej – odwodnienia. Również rozległa dyskusja nad oczywistym i udowodnionym związkiem zaawansowania niewydolności nerek i narastaniem niedokrwistości nie do końca jest potrzebna, choć trzeba przyznać napisana ciekawie.

Ciekawe, ale i w pewien sposób ocieplające ten rozdział, jest umieszczenie osobistych odczuć i obserwacji Doktorantki i powołanie się na osobiste doświadczenie zawodowe (str 111), nie jest to powszechne w tego typu opracowaniach, ale nadaje autorskości temu rozdziałowi. Podkreślić należy umiejętność zachowania krytycznego spojrzenia przez Doktorantkę na uzyskane wyniki i nie gloryfikowanie roli renalazy jako markera PChN, o czym pisze w zakończeniu dyskusji.



Podsumowując, praca pomimo wykazanych dość licznych potknięć jest wartościowym opracowaniem. Korekcja wymienionych usterek oraz odniesienie się do sugestii, wydaje się, że mogłyby wpłynąć na wzbogacenie pracy i posłużyć jako wskazówka do głębszej analizy przeprowadzonych badań. Jako Recenzent oczekuję, że Doktorantka ustosunkuje się do uwag podczas obrony dysertacji. Ogólna ocena pracy jest pozytywna, jednak z uwagi na charakter pracy doktorskiej niektóre zagadnienia w dysertacji powinny być skorygowane.

Podsumowując, biorąc pod uwagę zakres przeprowadzonych badań, zamieszczoną interpretację uzyskanych wyników oraz ich omówienie na tle doniesień innych autorów, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Aleksandry Gomółki spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 65, poz. 95 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dn 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo i szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz 1669 z późn. zm.) na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła ważny temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Aleksandry Gomółki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n med. Ilona Kurnatowska

