

Gdańsk 24.08.2023

prof. dr hab. n. med. Przemysław Rutkowski
Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno-Pediatrycznego
Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny
Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
LEK. ALEKSANDRA GOMÓŁKA ZATYTUŁOWANEJ
„RENALAZA U PACJENTÓW Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ TOWARZYSZĄCĄ
PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM
NEFROPATII CUKRZYCOWEJ.”

Przewlekła choroba nerek (PChN) zaliczana jest wraz z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Według światowych danych szacuje się, że PChN może występować u ponad 12 % populacji, co przekłada się na około 4 miliony w Polsce i nawet 800 mln ludzi na świecie. Cukrzycowa choroba nerek (NC) jest od wielu lat główną przyczyną schyłkowej PChN. Uważa się, że w chwili obecnej na cukrzycę choruje około 10% populacji, czyli ponad 500 mln ludzi, przy czym typ 2 stanowi około 90% przypadków. Zgodnie z przewidywaniami WHO liczba ta wrośnie do niemal 800 mln do roku 2045. Duża część tej populacji rozwinie powikłanie w postaci PChN. Nadciśnienie tętnicze (NT) jest obecnie uważane za jeden z głównych problemów zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych w Polsce i na całym świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2015 roku dotyczyło ono 1 nawet 12 mln w Polsce. Uszkodzenie nerek na tle nadciśnieniowej choroby nerek jest drugą co do częstości przyczyną ich schyłkowej niewydolności. Uważa się, że 75% pacjentów z PChN ma nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego wymagające terapii. Jednym z powikłań przewlekłej choroby nerek jest niedokrwistość wtórna, która dotyczy niemal 90% chorych. Pojawia się najczęściej, gdy wartość filtracji kłębuszkowej maleje poniżej 70 ml/min u mężczyzn i poniżej 50 ml/min u kobiet.



Niedokrwistość powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia przerostu lewej komory, niewydolności serca, śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN.

Dlatego też badania nad nowymi czynnikami wpływającymi na przyczyny i powikłania PChN, szczególnie niedokrwistość, uważam za ważną i uzasadnioną.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Praca napisana jest starannie z zachowaniem prawidłowego języka polskiego.

Rozprawę rozpoczyna Spis treści, po nim następuje Wykaz skrótów znacznie ułatwiający lekturę całości pracy. Kolejnym rozdziałem jest liczący 52 strony Wstęp. Jest on bardzo rozbudowany. W pierwszej części rozdziału przedstawiono informacje o przewlekłej chorobie nerek i najczęstszych jej przyczynach. Podrozdziały dotyczące nadciśnienia tętniczego i cukrzycy zawierają szereg cennych informacji dla czytającego. Dwie ostatnie części dotyczą renalazy i niedokrwistości. Cały rozdział uzupełniony jest przez kolorowe ryciny (14) i tabele (17) podsumowujące i ilustrujące przedstawioną wiedzę. Sam wstęp moim zdaniem stanowi dobry materiał na 2-3 prace pogładowe. Zakres szeroko przedstawionych w tym rozdziale wiadomości dobrze świadczy o wiedzy Autorki oraz chęci przedstawienia różnych wiadomości w ramach jednej dysertacji.

Cel pracy został przedstawiony w sposób jasny i precyzyjny na kolejnej stronie pracy. Materiał i metodologia omówione zostały na następnych sześciu stronach dysertacji. Na dwóch rycinach przedstawiono charakterystykę grupy badanej oraz schemat badania. Na kolejnej rycinie szczegółowo rozpisano wzór CKD EPI, następnie omówiono użyte metody analityczne. Ostatni podrozdział zawiera przegląd metod statystycznych stosowanych przy realizacji projektu badawczego, które zostały właściwie dobrane a istotność statystyczną ustawiono jednoznacznie jako $\alpha = 0,05$.

Do analizy użyto jedną z najnowszych wersji programu Statistica.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej.

Wyniki zaprezentowano na 37 stronach w postaci 21 tabel, 17 rycin oraz dodatkowych opisów. Sposób przedstawienia szerokiego materiału wyników jest zadowalający. Komentarze pisemne stanowią dobry dodatek do wspomnianych form prezentacji danych. W trakcie przeprowadzonych badań znaleziono znamienne statystycznie



różnice w stężeniu renalazy pomiędzy grupą z niedokrwistością oraz bez, różnice te były znamienne u pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą jako przyczyną PChN. Różnica ta nie występowała u chorych na kłębuszkowe zapalenie nerek. Zależność od płci wykazano jedynie w grupie kobiet z PChN z niedokrwistością i bez. Co ciekawe różnice w stężeniu renalazy zaobserwowano w grupie kontrolnej w zależności od obecności niedokrwistości, jednakże różnice pomiędzy grupą kontrolną i PChN dotyczące głównego badanego parametru były również znamienne. Nie wykazano różnic w stężeniu renalazy w zależności od przyczyny PChN w podgrupach z oraz bez niedokrwistości. Jednakże u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i nadciśnieniową chorobą nerek różnice stężenie renalazy pomiędzy grupą z niedokrwistością i bez niej było znamienne wyższe. Stężenia renalazy u pacjentów z PChN niezależnie od przyczyny były znamienne wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto obserwowano, u pacjentów z grupy PChN, dodatnie korelacje między wiekiem a stężeniem kreatyniny, stężeniem hemoglobiny a eGFR oraz między stężeniem kreatyniny a stężeniem renalazy w surowicy, jednak dotyczyło to podgrupy z niedokrwistością a nie bez niej. Nie wykazano korelacji stężeń renalazy a pacjentami z PChN w zależności od jej przyczyny z wyjątkiem średniej korelacji ze stężeniem kreatyniny u pacjentów bez niedokrwistości z kłębuszkowym zapaleniem nerek. Co ciekawe zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem renalazy i hemoglobiny w całej grupie kontrolnej jednak była ona nieobecna gdy rozdzielono podgrupy z niedokrwistością i bez niej.

Po wynikach Autorka przedstawia 6 wniosków, z których 5 wynika z pracy, natomiast 3 wymaga dalszych badań i nie jest wystarczająco udowodniony o czym świadczy użyty tryb warunkowy „może”. Zgadzam się natomiast z ostatnim wnioskiem, że renalaza wydaje się być wskaźnikiem uszkodzenia nerek, jednak wymaga dalszych badań.

Dyskusja obejmuje kolejne 15 stron pracy. W rozdziale tym Autorka omawia uzyskane wyniki i konfrontuje z dostępnymi danymi z piśmiennictwa. Podobnie jak przy okazji lektury wstępu, Doktorantka udowadnia, że opanowała wiedzę na wybrany przez siebie temat. Dyskutowane prace są dobrane trafnie a rozdział czyta się dobrze. Końcowa część dyskusji stanowi powtórzenie omówienia uzyskanych wyników oraz



swojego rodzaju obiektywną ocenę pracy, co wskazuje na dojrzałość naukową Autorki i zdolność do krytycznego podejścia do własnej pracy.

Po dyskusji następują Streszczenia w języku polskim i angielskim, które w sposób zrozumiały informują o treści pracy. Kolejnym rozdziałem jest Bibliografia licząca 165 pozycji. Ponad połowa pozycji jest z ostatnich 10 lat. Zwraca uwagę duża ilość pozycji podręcznikowych. Ostatnim akcentem rozprawy są Spis tabel i rycin.

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka ... uwag do ocenianej pracy:

1. Spis skrótów – ACR jest zdublowane, brak wyjaśnienia skrótu BP użytego we wstępie może trzeba było użyć HA (ryc.3)
2. Wstęp – część cytowań umieszczona jest w jednym nawiasie jako zakres lub wymienione po przecinku inne jako kolejne publikacje w osobnych nawiasach, powinno być ujednoczone. Liczne numery tabel w tekście są nieprawidłowe (8, 9, 10, 12, 15 ...), podobnie z rycinami (5, 9, 10, 11, 12) Brak cytowania tabel 13 i 14 w tekście. Doktorantka naprzemiennie używa pojęć nefropatia cukrzycowa i cukrzycowa choroba nerek. Zdaniem recenzenta należy to ujednoczyć, ja preferuję cukrzycowa choroba nerek. Brak spacji pomiędzy końcem słowa a nawiasem z cytowaniem.
3. Materiał i metody – proszę o informację czy wykluczono inne niż nerkopochodna przyczyny niedokrwistości w grupie badanej. Grupa badawcza to badacze, pacjenci to grupa badana, należy to zmienić. Tym bardziej, że w następnych rozdziałach jest prawidłowo. Według Doktorantki grupa kontrolna składa się z 28 osób bez obciążeń internistycznych, tymczasem 17 z nich ma niedokrwistość ? Jestem internistą dla mnie to jest obciążenie internistyczne. Proszę o informację o przyczynie niedokrwistości w grupie kontrolnej.
4. Wyniki – proponuję charakterystykę grupy badanej wraz z podziałami i przenieść do materiałów i metod. Ponownie pomyłone numery tabel np. strona 65 ostatni wers, podział na „A” i „NO-A” zawarty jest w tabelach 20, 21 i 22 a nie 23-25.

W kilku przypadkach Doktorantka omawiając wyniki stwierdza istnienie korelacji na granicy istotności statystycznej. Przykro mi pomimo, dużej pokusy, albo mamy istotność statystyczną albo nie. Nie ma granicznej, tendencji ani prawie

istotności statystycznej, jest albo nie ma, proszę o tym pamiętać w przyszłej pracy naukowej.

5. Wnioski – wniosek 3 wobec braku wykluczenia innej niż PChN przyczyny niedokrwistości nie pozwala na stwierdzenie zagrożenia PChN w tej grupie.
6. Dyskusja – w ocenianiu wartości wzoru CKD EPI do oceny stopnia PChN w oparciu o grupy 63 i 46 osobowe, w porównaniu do 5504 pacjentów do określenia wzoru, 2750 w celu wewnętrznego sprawdzenia i kolejnych 3896 walidacji zewnętrznej użytych w tworzeniu tego wzoru, wymaga większej ostrożności.
7. Bibliografia – widoczne jest użycie menadżera publikacji jednak dopracowania wymaga jego ustawienie. W szeregu publikacji brakuje nazwy czasopisma w którym było opublikowane np. pozycje 107, 117, 119, 123,125, 127, 130, 132,133 i wiele innych. Dodatkowo w części brak numerów woluminów i stron. Całość wymaga ujednolicenia.

Wymienione wcześniej nie-liczne uwagi mają charakter głównie redakcyjny i częściowo merytoryczny wpływają nieco na wartość ocenianej pracy. Biorąc jednak pod uwagę istotność tematu i uzyskane wyniki wnoszące nową wiedzę na temat potencjalnych nowych markerów PChN i zależnej od tej choroby niedokrwistości uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania ustawowe określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu w Szczecinie o dopuszczenie lek. Aleksandry Gomółki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Przemysław Rutkowski

