



Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2016-08-19
podpis *[signature]* l.dz. 1828

Szczecin, 10.08.2016 r

Dr hab. n. med. Grażyna Dutkiewicz

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Recenzja pracy doktorskiej

lek. Sebastiana Spaleniaka : pt” Analiza wpływu stężenia kwasu moczowego na filtrację kłębuszkową w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1- badanie prospektywne”.

Cukrzycowa choroba nerek to przewlekła, wtórna, niezapalna glomerulopatia, będąca czynnościowym i strukturalnym uszkodzeniem miąższu nerek spowodowanym hiperglikemią. W krajach rozwiniętych jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i potrzeby leczenia nerkozastępczego. Jest powikłaniem cukrzycy typu 1 jak i typu 2., zaliczanym do tzw. mikroangiopatii. Rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek opiera się o wytyczne K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), które uwzględniają stopień mikroalbuminurii lub białkomoczu do oszacowania stopnia uszkodzenia nerek. Mikroalbuminuria lub białkomocz rozwijają się u 30-35% chorych na cukrzycę predysponowanych genetycznie oraz przy obecności czynników ryzyka tzw. modyfikowalnych i niemodyfikowalnych. Wczesna utrata filtracji kłębuszkowej uwarunkowana jest m.in. mutacjami i polimorfizmem niektórych genów, bezpośrednim i pośrednim działaniem hiperglikemii, aktywacją wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna, hiperfiltracją kłębuszkową, nadciśnieniem tętniczym przede wszystkim jego składową skurczową, zaburzeniami lipidowymi oraz stężeniem kwasu moczowego we krwi. Istotnymi są czas trwania choroby oraz płeć chorego. W ostatnich latach badacze kierują

swoją uwagę na tzw. szlak niealbuminuryczny w poszukiwaniu etiologii utraty filtracji kłębuszkowej. Kwas moczowy jest jednym z elementów tego szlaku. Coraz częściej uznawany jest za niezwykle istotny w procesie powstawania i nasilenia utraty funkcji nerek w cukrzycowej chorobie nerek.

Wczesna utrata funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1 może zachodzić przed wystąpieniem białkomoczu i może charakteryzować się długim, klinicznie niemym okresem bez wyraźnych oznak choroby. Jest powszechnie wiadomym, że podwyższony poziom kwasu moczowego to czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz cukrzycy typu 2. W pracach badawczych opublikowanych w ostatnim okresie napotyka się niepełne i sprzeczne wnioski na temat wpływu stężenia kwasu moczowego we krwi na funkcję filtracyjną nerek u pacjentów z cukrzycą. Należy podkreślić, iż badania w znacznej większości, obejmują populację chorych z cukrzycą t.2. W 2008 roku Rosołowski E.T. i współpracownicy opublikowali wyniki badania potwierdzając, że wysoki poziom kwasu moczowego wpływa na upośledzenie filtracji kłębuszkowej u pacjentów z cukrzycą typu 1, u których nie występowała albuminuria. Zainteresowanie Doktoranta populacją chorych z cukrzycą t.1 jest więc w pełni uzasadnione i stanowi niewątpliwie zaletę podjętego badania. Przeprowadzone badanie jest nowatorskie o dużej wartości naukowej i klinicznej. Podkreślić należy, że Doktorant znajduje w tym obszarze inspirację do kontynuacji badań.

Przedstawiona do oceny rozprawa ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, liczy 71 stron, składa się z 10 rozdziałów. Piśmiennictwo liczy 152 pozycje w większości obcojęzyczne. Załączone streszczenie pracy jest napisane w języku polskim oraz angielskim i jest dobrym podsumowaniem przeprowadzonego badania. Pod względem formalnym rozprawa została napisana starannie, poprawną polszczyzną zgodnie z wymaganiami stawianymi pracom doktorskim. Zaletą pracy jest o też obszerne wprowadzenie do omawianego zagadnienia, które jest poprzedzone wstępem.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

We wstępie do pracy, który składa się z dwóch podrozdziałów, Doktorant przedstawił obowiązujące definicje i kryteria rozpoznawania przewlekłej choroby nerek oraz cukrzycowej choroby nerek. Omówił szczegółowo metody stosowane do oceny funkcji nerek, w tym opis metody opartej na szacowaniu GFR na podstawie stężenia cystatyny C przy użyciu wzoru

CKD-EPI. W sposób jasny i zrozumiały opisał szkodliwe działanie albuminurii na czynność nerek. W dalszej części wstępu Doktorant przeanalizował problemy związane z działaniem kwasu moczowego na rozwój uszkodzeń w organizmie człowieka podkreślając w tym miejscu, że mechanizmy powstawania tych uszkodzeń znajdują się nadal w sferze teorii.

Doktorant sformułował dwa cele badania. Pierwszy to ocena wpływu stężenia kwasu moczowego na filtrację kłębuszkową i identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka utraty GFR w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 w obserwacji prospektywnej. Cel drugi to ocena przydatności wskaźnika ACR w monitorowaniu funkcji nerek w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 w obserwacji prospektywnej.

Metodykę badania zaprezentowano w sposób przejrzysty i jasny. Grupa badana to licząca 92 osoby (kobiet i mężczyzn) z cukrzycą t.1. Pacjentów poddano dokładnemu skriningowi dwukrotnie na przestrzeni 3 lat. Badani byli hospitalizowani w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii w Łodzi w latach 2009-2015. Objęcie badanych trzyletnim okresem prospektywnej obserwacji jest istotnym elementem badania. U wszystkich badanych oceniono parametry antropometryczne, wybrane parametry biochemiczne krwi oraz moczu, dokonano pomiaru całodobowego ciśnienia tętniczego metodą ABPM, oraz badania dna oka. Istotnym dla prawidłowego przeprowadzenia badania było wprowadzenie przez Doktoranta oceny funkcji tarczycy u każdego badanego. Powszechnie wiadomo, że wpływ hormonów tarczycy na czynność nerek jest wielokierunkowy. Doktorant słusznie zauważył, że ocenę funkcji tarczycy pomijano w większości dotychczas opublikowanych badaniach w szczególności w tych, w których oceniany był wskaźnik GFR przy pomocy cystatyny C.

Wyniki badania przedstawiono w przejrzystych tabelach (2) oraz na wykresach (9). Wykresy przedstawiają graficznie korelacje pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a badanymi parametrami takimi jak poziom cholesterolu HDL, stężeniem cystatyny C, wartościami ciśnienia tętniczego podczas pierwszej hospitalizacji. Na wykresach numer 6 i 7 nie udało się wykazać zależności pomiędzy stopniem wyrównania glikemii HbA1C a stężeniem kwasu moczowego (wykres numer 6), pomiędzy wskaźnikiem ACR a stężeniem kwasu moczowego (wykres numer 7) w badanej populacji. W dalszej części pracy zawierającej obszerną dyskusję Doktorant dokonał próby wytłumaczenia tego zjawiska. Na podstawie danych literaturowych sugeruje się, że skłonność do niskich wartości stężenia

kwasy moczowe pojawia się u chorych ze złą kontrolą glikemii pod wpływem hyperurykozurycznego działania gradientu osmotycznego cukromoczu. Autor przedstawia w tym miejscu rolę kotransportera sodowo-glukozowego SGLT2 i jego ekspresji w cewce proksymalnej a tym samym jego wpływ na reabsorpcję kwasu moczowego. Podejmując się w tym obszarze rzeczowej polemiki wykazuje bogatą wiedzę własną, dobrze wykorzystuje jej zasoby oraz posiada dużą znajomość aktualnej literatury. Doktorant podjął się równie ciekawej dyskusji z danymi z piśmiennictwa w odniesieniu do uzyskanych wyników własnych jeszcze w kilku innych aspektach przeprowadzonego badania. Omówił też m.in. praktyczne znaczenie wpływu stosowanych leków zarówno o działaniu obniżającym jak i podwyższającym stężenie kwasu moczowego we krwi na wartość GFR. Interesująca jest obserwacja, że na wczesną utratę filtracji kłębuszkowej mają wpływ tylko wyższe, wyjściowe wartości GFR w populacji chorych z cukrzycą t.1. W swoim badaniu Doktorant potwierdził, że na długo przed pojawieniem się zwiększonych powyżej 30 mg/g wartości ACR ma miejsce utrata zdolności filtracyjnej nerek mierzona wskaźnikiem GFR.

Dobór cytowań z piśmiennictwa zarówno polsko- jak i anglojęzycznego jest trafny i pozwala na krytyczną analizę własnych wyników. Poszczególne pozycje literaturowe są prawidłowo cytowane w tekście. Świadczy to o dobrym, merytorycznym przygotowaniu Doktoranta do podjętego zadania.

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 12, a wyniki przedstawiono jako wartość średnią, minimalną-maksymalną, oraz odchylenie standardowe. W analizie statystycznej wykorzystano model regresji wieloczynnikowej w celu identyfikacji czynników mających wpływ na spadek filtracji kłębuszkowej w populacji pacjentów z cukrzycą t.1.

Wyniki przeprowadzonego badania są oryginalnym i interesującym wkładem Autora w dziedzinie poszukiwania kolejnych, istotnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycowej choroby nerek w odniesieniu do populacji z cukrzycą t.1. Rozprawę kończą dwa wnioski. Odpowiadają celom postawionym recenzowanej pracy oraz znajdują oparcie w uzyskanych wynikach badań. Doktorant wykazał, że w przebiegu cukrzycy t.1 w okresie prawidłowego wydalania albumin z moczem dochodzi do obniżenia GFR a czynnikami ryzyka związanymi z obniżeniem GFR są wyższe wartości kwasu moczowego, wyższe wartości GFR, niższe wartości HDL oraz fT4. Wykazał, że wartość wskaźnika ACR w monitorowaniu funkcji nerek w populacji pacjentów z cukrzycą t.1 ma mocno ograniczone znaczenie. Najlepszym

dostępnym parametrem w monitorowaniu funkcji nerek w tej grupie jest regularna ocena filtracji kłębuszkowej. Wnioski te, dostarczają cennych informacji dla praktyki klinicznej i są wskazówką do dalszych badań w tym obszarze. Godnym podkreślenia jest fakt, że Doktorant podjął się próby odkrycia jakby „na nowo”, po części „zapomnianego” czynnika ryzyka chorób XXI wieku jakim jest kwas moczowy i ocenił wpływ jego stężenia we krwi na utratę filtracji kłębuszkowej w populacji chorych z cukrzycą t.1 w badaniu prospektywnym..

W podsumowaniu stwierdzam, że lek. Sebastian Spaleniak podjął się badania w ważnym temacie oraz zrealizował założone cele pracy. Badanie zostało wykonane samodzielnie, zaplanowane, przeprowadzone i zinterpretowane prawidłowo. Wnioski są trafne i mają znaczenie praktyczne. Po zapoznaniu się z całością pracy mogę stwierdzić, że nie mam istotnych zastrzeżeń mogących podważyć jej wartość. Rozprawa spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Sebastiana Spaleniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin, dnia 10.08.2016

dr hab. n. med.
Grażyna Dutkiewicz
specjalista chorób wewnętrznych
i nefrologi
1 2 8 5 5 2 8