



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
ul. 3-go Maja 13-15
41-800 Zabrze
tel. +48 (32) 370 44 88 | fax.+48 (32) 370 44 89
wgrzeszczak@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

Zabrze, dnia 10.08.2016r.

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego

wpłynęło dn. 2016-08-12

podpis l.dz. 1806

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Sebastiana Spaleniaka

pt.

"Analiza wpływu stężenia kwasu moczowego na filtrację kłębuszkową
w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 - badanie prospektywne"

Nefropatia cukrzycowa jest późnym powikłaniem cukrzycy, które obniża jakość życia chorych i skraca ich czas przeżycia. Pomimo istotnego postępu jaki dokonał się w ostatnich dekadach w zakresie diagnostyki i metod terapii, w krajach rozwiniętych stanowi ona nadal główną przyczynę schyłkowej niewydolności nerek, prowadzącej do konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Z uwagi na skąpoobjawowy przebieg wczesnych stadiów choroby, nefropatia cukrzycowa jest w dużym procencie rozpoznawana późno i przypadkowo, co ogranicza istotnie możliwość wdrożenia terapii nefroprotektoryjnej i odsunięcia w czasie progresji uszkodzenia nerek do nieodwracalnego stadium schyłkowego, czyli mocznicy. Działania profilaktyczno-terapeutyczne ograniczone są również z uwagi na nie w pełni poznaną patogenezę uszkodzenia nerek do jakiej dochodzi w przebiegu cukrzycy. Lista czynników ryzyka choroby jest długa, począwszy od predyspozycji genetycznej, płci, wieku, itd. po te, które są potencjalnie modyfikowalne, jak np. wyrównanie metaboliczne cukrzycy, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i in., aczkolwiek wiele z nich nie zostało jeszcze ujawnionych. Równie niejednoznaczne pozostają kryteria diagnostyczne nefropatii cukrzycowej. Liczne badania dowodzą bowiem braku korelacji pomiędzy wydalaniem albumin/białka z moczem (uznawanego w przeszłości za wczesny wskaźnik uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycy) a obniżeniem filtracji kłębuszkowej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska wpisuje się swoim tematem w bardzo aktualny nurt poszukiwania wczesnych markerów uszkodzenia nerek i modyfikowalnych czynników ryzyka nefropatii cukrzycowej. Autor pracy podjął się bowiem zadania oceny wpływu stężenia kwasu moczowego w surowicy na funkcję nerek oraz przydatności



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
ul. 3-go Maja 13-15
41-800 Zabrze

tel. +48 (32) 370 44 88 | fax.+48 (32) 370 44 89

wgrzeszczak@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

wskaźnika ACR (albumina/kreatynina w moczu) w monitorowaniu funkcji nerek u chorych z cukrzycą typu 1.

Praca doktorska lek. med. Sebastiana Spaleniaka ma układ typowy dla rozpraw doktorskich i liczy 76 stron. Zawiera wstęp, cele pracy, opis materiału klinicznego i metodyki badań, wyniki badań z tabelami i rycinami, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo (152 pozycje), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz załączniki.

We wstępie Autor opisał m.in. definicję, kryteria rozpoznania, przebieg i rokowanie cukrzycowej choroby nerek oraz wybrane czynniki ryzyka jej rozwoju. Podsumował również doniesienia literaturowe dotyczące roli kwasu moczowego w patogenezie insulinooporności, dyslipidemii, rozwoju powikłań nerkowych oraz sercowo-naczyniowych.

Cele pracy zostały przez Doktoranta sformułowane jasno i precyzyjnie. Wnioski zostały udokumentowane wynikami badań, a oparta na szerokim piśmiennictwie dyskusja dowodzi znajomości i zrozumienia tematu oraz właściwej interpretacji uzyskanych wyników.

Praca została zaplanowana i zrealizowana jako badanie prospektywne grupy 92 osób chorujących na cukrzycę typu 1. Do badania włączono pacjentów, którzy podczas rekrutacji nie prezentowali zwiększonego wydalania albumin z moczem (wskaźnik albuminy/kreatynina $ACR < 30 \text{ mg/g}$). Średni okres obserwacji chorych wynosił 981 dni, a czas trwania cukrzycy - 13.6 lat. W punkcie początkowym i końcowym badania oznaczono wydalanie albumin oraz kreatyniny z moczem (wskaźnik ACR), stężenie w surowicy kwasu moczowego i cystatyny C, lipidogram, hormony tarczycy, stężenie hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} . Ponadto oceniono BMI, współistnienie retinopatii cukrzycowej i nadciśnienia tętniczego. Filtracja kłębuszkowa została oszacowana na podstawie stężenia cystatyny C w surowicy, w oparciu o wzór CKD-EPI.

Przeprowadzona przez Doktoranta analiza statystyczna wyników badań wykazała m.in. wpływ wyjściowych wartości GFR oraz stężeń kwasu moczowego w surowicy na stopień obniżenia filtracji kłębuszkowej w okresie obserwacji, który wynosił średnio $2.8 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{rok}$. Pomimo prawidłowego wydalania albumin z moczem ($ACR \leq 30 \text{ mg/g}$) u części chorych stwierdzono miernie obniżoną filtrację kłębuszkową ($60 - 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy a wyrównaniem cukrzycy mierzonym wskaźnikiem HbA_{1c} .



Na podstawie uzyskanych wyników Autor wnioskuje, że u chorych z cukrzycą typu 1 może dojść do obniżenia filtracji kłębuszkowej niezależnie od zmian w wydalaniu albumin z moczem oraz, że kwas moczowy może być modyfikowalnym czynnikiem ryzyka nefropatii cukrzycowej.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam poniżej drobne uwagi, które nasunęły się podczas czytania pracy:

strona 7 - brak źródła cytacji tabeli 1 (KDIGO 2012)

strona 9 - brak źródła cytacji tabeli 2

strona 9-10 - niepotrzebnie wielokrotnie powtórzona cytacja pozycji 68

strona 15 -17 - brak źródła cytacji wzorów na obliczanie szacowanej filtracji kłębuszkowej

strona 15 - brak jednostek GFR

strona 15 - brak wzoru CKD-EPI

strona 19 - nieprecyzyjne określenie "do moczu ostatecznego trafia około 15% albumin, resztę stanowią pozostałe białka" - przykładowo jakie?

strona 25 - nieprecyzyjne określenie "nie prezentowali zwiększonego wydalania albumin z moczem" - wyjaśnienie znajduje się dalej na str. 28 w "Charakterystyce badanej grupy"

strona 25 - kryteria wykluczenia nie uwzględniają innych, rozpoznanych uprzednio chorób nerek np. kamicy nerkowej, torbieli nerek itp.

strona 25-26 - brak informacji o pisemnej zgodzie chorych na udział w badaniu

strona 26 - nieprecyzyjna informacja o pobraniu krwi: 4 ml krwi żyłnej?

strona 28 - brak informacji o wynikach uzyskanych podczas drugiej obserwacji (poza średnią utratą filtracji kłębuszkowej) oraz stosowanych wówczas lekach (allopurinol?, ACE-i?, sartany?)

strona 29 - tabela 4: błędne jednostki: TG, cholesterol całkowity, HDL, LDL (powinno być mmol/l, a nie $\mu\text{mol/l}$)

strona 29 - tabela 4: sprzeczne opisy: dane przedstawione jako średnia czy mediana?

strona 35 - brak sprecyzowania której obserwacji dotyczy wykres 6 - pierwszej?

strona 39 - brak sprecyzowania której obserwacji dotyczy kwas moczowy, fT4, HDL - pierwszej?



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
ul. 3-go Maja 13-15
41-800 Zabrze

tel. +48 (32) 370 44 88 | fax.+48 (32) 370 44 89

wgrzeszczak@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

strona 53 - "wyższe wartości kwasu moczowego" zamiast "wyższe stężenie kwasu moczowego w surowicy"

w tekście pracy i opisach wykresów wielokrotnie występuje nieprecyzyjne określenie: "stężenie kwasu moczowego" zamiast "stężenie kwasu moczowego w surowicy" np. str. 24, 31

brak cytacji w tekście pozycji piśmiennictwa: 1, 2, 30, 41, 46

pojedyncze błędy literowe i stylistyczne np. str. 14 "(...) wydzielana przez cewki kanalików nerkowych"; str. 21 "(...) posługiwanie się konkretnymi wartościami liczbowymi dla opisywania hiperurykემii nie ma uzasadnienia biologicznego"; str. 40 "Dowodów na szkodliwą rolę kwasu moczowego w patogenezie chorób nerek dostarcza także model szczurzy (...)"

Powyższe uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej pracy doktorskiej, która wnosi bardzo wartościowe elementy poznawcze w zakresie diagnostyki oraz czynników ryzyka nefropatii cukrzycowej.

Przedstawiona do oceny praca stanowi oryginalne i wartościowe merytorycznie dokonanie Doktoranta. Świadczy o Jego szerokiej wiedzy w temacie nefropatii cukrzycowej, opanowaniu warsztatu naukowego i umiejętnościach analitycznych. Uzyskane wyniki wskazują kierunki wczesnej diagnostyki uszkodzenia nerek w cukrzycy, a także ciekawe, i co najważniejsze, realne (zastosowanie allopurinolu) możliwości potencjalnej terapii opóźniającej rozwój/progresję?/ nefropatii cukrzycowej. Są one bardzo obiecujące i wskazują na celowość prowadzenia dalszych badań.

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Autora przedstawionej mi do oceny rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Joanna Żywiec

Zabrze, 10.08.2016r.

dr hab. n. med. Joanna Żywiec
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista nefrolog
9362590

Joanna Żywiec