

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2017-02-06
podpis l.dz. 174
ca. J. Poliwala

Kraków, 2.01.2017

2017-02-06

Ocena rozprawy doktorskiej

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Lek. Magdaleny Rysz-Górczyńskiej

Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

pt.

„Ocena subfrakcji cholesterolu LDL i HDL u chorych w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek”

Przewlekła choroba nerek stanowi obecnie bardzo istotny problem kliniczny. Jest to po części spowodowane faktem iż jest jednym z kluczowych niezależnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a powikłania sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę zgonów pacjentów z PChN. Mechanizmy tak silnego związku między PChN a schorzeniami sercowo-naczyniowymi a w szczególności rozwojem powikłań związanych z miażdżycą pozostają niejasne. Jednym z wyłaniających się czynników których badanie zostało podjęte przez lek. M. Rysz-Górczyńską są charakterystyczne dla PChN zaburzenia gospodarki lipidowej obejmujące niewydolność nerek stanowi jeden z najważniejszych przyczyn zgonów w populacji zarówno polskiej jak i światowej i decyduje o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Dlatego badania nad mechanizmami i potencjalnymi metodami leczenia i zapobiegania ryzyku sercowo-naczyniowemu w PChN są szczególnie ważne. W prezentowanej rozprawie autorka podejmuje szczególnie ważny i dotychczas słabo poznany problem. Podczas gdy jasne jest iż wysoki poziom cholesterolu LDL i niski poziom cholesterolu HDL są związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo naczyniowym, w ostatnich latach zaobserwowano że zarówno cholesterol LDL jak i HDL składają się z poszczególnych subfrakcji, różniących się między sobą rozmiarem, gęstością i prawdopodobnie również właściwościami. Subfrakcje te mogą być modyfikowane przez przewlekły stan zapalny, któremu towarzyszy wzmożony stres oksydacyjny, które są cechami charakterystycznymi PChN. Obecnie istnieje wiele metod laboratoryjnych rozdzielających poszczególne subfrakcje cholesterolu LDL i HDL. Identyfikacja i ilościowa subfrakcji cholesterolu LDL i HDL wydaje się być istotna w przewidywaniu ryzyka sercowo – naczyniowego u pacjentów z CDK. W następstwie tych odkryć, bardziej dokładne i precyzyjne analizy profilu lipidowego w populacji chorych z CDK są niezbędne. Pomimo faktu, iż są istniejące dane analizujące subfrakcje cholesterolu LDL i HDL wciąż nie wiadomo jak PChN

wpływa na poziomy poszczególnych subfrakcji.

Celem pracy doktorskiej lek. Magdaleny Rysz-Górzyńskiej była ocena i porównanie subfrakcji HDL i LDL u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Na rozprawę doktorską składają się dwie publikacje w których lek. Magdalena Rysz-Górzyńska jest pierwszym autorem.

Pierwsza praca jest pracą poglądową, druga oryginalną przeprowadzoną przez autorkę u 115 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2, 3, 4 i 5.

W pracy poglądowej pt. „Subfractions of high-density lipoprotein (HDL) and dysfunctional HDL in chronic kidney disease patients”, lek. Magdalena Rysz-Górzyńska przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat subfrakcji cholesterolu HDL oraz dysfunkcji cholesterolu HDL w PChN, a w szczególności w kontekście stanów patologicznych związanych z zapaleniem i stresem oksydacyjnym. W tych warunkach, często wywoływanych bezpośrednio przez PChN, lipoproteina HDL może stopniowo tracić swoją normalną aktywność biologiczną i przekształcić się w dysfunkcyjny HDL. Wyniki badań sugerują, że PChN powoduje upośledzenie funkcji cholesterolu HDL poprzez wpływ na strukturę cząsteczki i jej metabolizm. Dysfunkcyjny HDL pozbawiony przeciwzapalnych, przeciwutleniających oraz naczynio-protেকcyjnych właściwości może przyczynić się do przyspieszenia rozwoju miażdżycy i może posłużyć do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN. Praca ta stanowi wyczerpującą analizę dostępnej nowoczesnej literatury. Wskazując na dojrzałość naukową doktorantki i umiejętność formułowania wniosków na podstawie literatury a także oceny wartości dostępnych w literaturze danych.

W pewnym sensie szkoda że autorka nie wykorzystała swej unikalnej możliwości do dokonania przeglądu systematycznego i/lub metaanalizy dostępnych danych co jeszcze zwiększyłoby wartość publikacji.

Ocena za pomocą systemu Lipoprint w grupie pacjentów z PChN obserwowano wyższe stężenie sub-frakcji HDL1-HDL5 w porównaniu do grupy kontrolnej, zaś u zdrowych ochotników przeważały sub-frakcje HDL7-HDL10 ($p < 0.0001$) w porównaniu z grupą badaną. Analiza lipoprotein HDL klasyfikująca cząsteczki na 3 subpopulacje: duże, pośrednie i małe HDL potwierdziła powyższe wyniki. Znaczące różnice między grupą kontrolną a grupą pacjentów z PChN zaobserwowano również dla sub-frakcji LDL2 wykazano istotne statystycznie wyższe stężenie sub-frakcji HDL1 we wszystkich stadiach PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, w stadium 4 i 5 PChN, zaobserwowano istotne statystycznie wyższe stężenia HDL3-HDL5 i niższe stężenia HDL7 w odniesieniu do grupy zdrowych ochotników. W 3, 4 i 5 stadium PChN subpopulacja dużych HDL występowała bardzo powszechnie, podczas gdy stężenie subpopulacji małych HDL było obniżone w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenie

subpopulacji małych HDL było natomiast znamienne obniżone w stosunku do grupy kontrolnej.

Analiza subfrakcji LDL wykazała istotne statystycznie różnice tylko dla IDL-B, IDL-A i subfrakcji pomiędzy grupą badaną z PChN w stadium 5 i grupą kontrolną. Autorka nie wykazała natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy stężeniami subfrakcji HDL w różnych stadiach PChN.

Podsumowując, zaobserwowano statystycznie istotne różnice w poziomach poszczególnych subfrakcji cholesterolu HDL i LDL u osób z PChN w porównaniu do osób zdrowych. U pacjentów z PChN, subpopulacje dużych HDL były bardziej rozpowszechnione w porównaniu do osób zdrowych u których przeważały subpopulacje małych HDL. Różnice w dystrybucji subfrakcji cholesterolu HDL i LDL zauważono również między pacjentami w różnych stadiach PChN a grupą kontrolną. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy stężeniami subfrakcji cholesterolu HDL i cholesterolu LDL w poszczególnych stadiach PChN. Uzyskany profil subfrakcji cholesterolu LDL u pacjentów z PChN może sugerować, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z CDK może być związane z dysfunkcyjnymi subfrakcjami cholesterolu HDL. Poziom subfrakcji dużych HDL może posłużyć jako czynnik prognostyczny chorób sercowo-naczyniowych w populacji chorych z PChN.

Opis metodyki badań jest rzetelny i dokładny. Wskazuje na samodzielność wykonanej pracy, a także na świadomy wybór wiarygodnych i dostępnych technik badawczych. Na uwagę zasługuje bardzo dokładny opis kryteriów włączenia i wyłączenia badanych w poszczególnych grupach oraz protokołu badania, świadczący o tym, iż autorka zdaje sobie sprawę ze znaczenia tych czynników dla interpretacji obserwowanych różnic.

Podczas gdy większość wyników jest opisana jasno, kilka aspektów wzbudziło moje dodatkowe zainteresowanie oraz pytania dotyczące między innymi innych potencjalnych metod oceny dysfunkcjonalności HDL które w badaniach epidemiologicznych lub doświadczalnych mogłyby być wykorzystywane. Ciekawe byłoby zanalizowanie związków pomiędzy dużymi, dysfunkcyjnymi HDL a innymi wybranymi biomarkerami o uznanej wartości predykcyjnej.

Nie jest jasne na jakiej podstawie wybrano liczebność grupy badanej a w szczególności podgrup które były porównywane. Wskazane byłoby przedstawienie „power calculation” .

Wnioski przedstawione są prawidłowo. Są klarowne i odpowiadają postawionym przez Doktorantkę celom badania, w pewnych miejscach wykraczając poza postawione cele.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny Rozprawa Doktorska lek. Magdaleny Rysz-Górczyńskiej wskazuje na dojrzałość naukową doktorantki, zarówno w podejmowaniu tematyki i celów badań jak i w ich konsekwentnej realizacji przy pomocy starannie dobranej metodyki, a

przedstawione uwagi są wyrazem zainteresowania tematem jakie we mnie lektura Rozprawy wzbudziła, i nie umniejszają jej wartości. Uważam, iż praca ta stanowi cenny wkład do światowego piśmiennictwa w tym zakresie.

W związku z tym z całą pewnością stwierdzam, iż przekazana mi do oceny praca spełnia wszystkie wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Magdaleny Rysz-Górzyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a także wnioskuję o wyróżnienie prezentowanej rozprawy doktorskiej,



Prof. dr hab. med. Tomasz Guzik

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi
z Laboratorium Medycyny Translacyjnej
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie