

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Goch

Bydgoszcz, 28 maja 2019 r.

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

w Toruniu

CM w Bydgoszczy

5.06.2019

*Pen Dmbeu**Nadmi*DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja

Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszowski
pracy doktorskiej lek. med. Marek Femiak**pt. *Badanie wpływu cukrzycy na rozkład subfrakcji cholesterolu HDL oraz ryzyko chorób sercowo - naczyniowych.***

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana Marka Femiak dotyczy ważnego zagadnienia współczesnej medycyny.

Na świecie wśród chorób niezakaźnych, choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę umieralności. W opublikowanym w 2004 r. wielośrodkowym badaniu INTERHEART przeprowadzonym w 52 krajach wykazano, że zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość brzuszna i czynniki psychospołeczne oraz trzy tzw. czynniki kardioprotekcyjne (konsumpcja warzyw i owoców, umiarkowane spożycie alkoholu, aktywność ruchowa) odpowiadają razem w 90 % u mężczyzn i 94% u kobiet za ryzyko wystąpienia zawałów serca. Częstość występowania podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (≥ 190 mg/dl lub leczenie statynami) wynosiła w Polsce odpowiednio u mężczyzn i kobiet: w badaniu NATPOL PLUS 2002 59,5% i 62%, a w projekcie WOBASZ - 67% i 64%. Uzyskane wyniki były zatem bardzo podobne, a różnice wynikały głównie z różnic co do zakresu wieku badanych grup. Badanie NATPOL PLUS, WOBASZ, NATPOL 2011 i POLSENIOR wykonane w ostatniej dekadzie na reprezentatywnych próbach dorosłych Polaków dostarczały nowych, ważnych i wiarygodnych informacji. Analizy te wykazały, że zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo - naczyniowego. Występują u ponad połowy dorosłych Polaków. Częstość występowania hipercholesterolemii wyraźnie wzrasta z wiekiem. Najczęstszym zaburzeniem gospodarki lipidowej jest zwiększone stężenie

cholesterolu całkowitego stwierdzone u ok. 60% ogólnej populacji osób dorosłych. Stężenie cholesterolu frakcji LDL powyżej 115 mg/dl występuje w 55-60%, a zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL w zależności od stosowanych kryteriów i zakresu wieku badanych w 15-35% przypadków. Hipertriglicydemię stwierdza się u 15-40 % populacji. Dzięki tym badaniom obecnie Polska dysponuje wśród krajów Unii Europejskiej jedną z najlepszych baz danych określających sytuację epidemiologiczną dotyczącą zaburzeń lipidowych. Cukrzyca (DM) stanowi istotny problem zdrowotny, którego rozpowszechnianie stale rośnie, szczególnie w krajach o niskim i średnim dochodzie. Według szacunków, w 2012 około 3,7 miliona zgonów na całym świecie związanych było z wysokim poziomem glukozy we krwi - 1,5 miliona zgonów wynikało z występowania cukrzycy, a dodatkowe 2,2 miliona zgonów - z podwyższonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo - naczyniowych (CAD) i innych schorzeń. Występowanie obu rodzajów cukrzycy (T1 i T2) wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju przewlekłych powikłań, takich jak retinopatia, nefropatia, neuropatia, dysfunkcja śródbłonna i miażdżyca. Z badań wynika, że u dorosłych osób z cukrzycą typu 1 występuje mniej aterogenny profil lipidowy na czczo niż u osób bez cukrzycy, jednakże częstość występowania chorób sercowo - naczyniowych (CAD) jest w pierwszej grupie paradoksalnie wysoka. U kobiet z cukrzycą, choroba sercowo - naczyniowa pojawiła się wcześniej niż u kobiet bez cukrzycy, a częstotliwość jej występowania była porównywalna z tą obserwowaną u mężczyzn z cukrzycą typu 1. Zmiany ilości krążących lipidów, w tym wzrost poziomu triglicerydów i cholesterolu LDL, jak również spadek poziomu HDL są częste także w przebiegu cukrzycy typu 2. Z badań wynika, że cholesterol HDL ma właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Zmniejsza on stopień utleniania LDL, hamuje indukowaną przez MCP - 1 (białko chemotaktyczne monocytów 1) produkcję utlenionego cholesterolu LDL oraz transmigrację monocytów w hodowli ludzkich komórek śródbłonna aorty i komórek mięśni gładkich ludzkiej aorty, a także osłabia zapalną odpowiedź komórek śródbłonna na stymulację TNF - α (czynnik α martwicy guza) i IL - 1 (interleukina 1). Wykazano również przeciwpłytkowe i przeciwapoptotyczne działanie HDL. Zasugerowano, że jego aktywność biologiczna może ulegać zmianom w różnych stanach patofizjologicznych.

Lekarz Marek Femlak podjął się w swojej rozprawie doktorskiej badania wpływu cukrzycy na rozkład subfrakcji cholesterolu HDL oraz ryzyko chorób sercowo - naczyniowych.

Rozprawa doktorska obejmuje tematykę zawartą w dwóch opublikowanych pracach jednej poglądowej i jednej oryginalnej o łącznym IF 5,42 i 60 punktach MNISW. Warto

podkreślić, że praca oryginalna jest niezwykle istotna z punktu widzenia poznawczego i klinicznego.

Rozprawę doktorską otwiera obszerny wstęp zawierający m. in. przesłanki do przeprowadzenia badań oraz jasno zdefiniowany cel pracy, materiał i metody, kończy natomiast omówieniem wyników i wnioskami.

We wstępie doktorant kompetentnie i rzeczowo przedstawia skalę problemu, przegląd wyników aktualnych i dotychczasowych badań.

Wstęp wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań oraz uzasadnienie sformułowane cele badawcze.

Opisując wyniki badań doktorant wskazuje na istotną rolę subfrakcji cholesterolu w chorobach w których występuje proces zapalny i ich związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo - naczyniowym.

W badaniu przeanalizowano także rozkład subfrakcji HDL u pacjentów z zaawansowaną cukrzycą przed leczeniem statynami i po trzech miesiącach terapii. Badanie wykazało, że terapia statyną obniżyła poziom subfrakcji HDL 1-5 i odsetek dużych i średnich cząsteczek HDL, zwiększyła natomiast udział procentowy subfrakcji HDL 6-10 oraz małych cząsteczek HDL. Leczenie atorwastatyną obniżyło poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów oraz podwyższało poziom cholesterolu HDL.

Niewątpliwie wyniki pracy oryginalnej są pionierskie i występują się do światowej literaturowej wiedzy nt. wpływu cukrzycy na rozkład subfrakcji i cholesterolu HDL oraz ryzyko chorób sercowo - naczyniowych.

W podsumowaniu rozprawy, doktorant formułuje następujące wnioski.

1. U pacjentów przewlekle chorujących na cukrzycę zaobserwowano najważniejszy poziom mocznika i kreatyniny oraz najniższy oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wskazujący na uszkodzenie nerek w przebiegu cukrzycy.

2. W grupie pacjentów z zaawansowaną cukrzycą najczęściej występowały zaburzenia kurczliwości i relaksacji oraz przerost lewej komory serca wskazujący na niekorzystny wpływ cukrzycy na funkcjonowanie serca.

3. W grupie pacjentów leczonych z powodu cukrzycy powyżej 10 lat zaobserwowano nasilone zmiany miażdżycowe i zwiększoną grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej.

4. Najniższy poziom subfrakcji HDL 6 oraz subfrakcji dużych cząsteczek HDL odnotowano u osób z zaawansowaną cukrzycą. Wyniki te mogą sugerować istotną rolę tych subfrakcji w chorobach, w których występuje uogólniony proces zapalny i ich związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo - naczyniowym.

5. Niniejsze badanie wykazało, że terapia statyną obniżyła poziom subfrakcji HDL 1-5 i odsetek dużych i średnich cząsteczek HDL, zwiększyła natomiast udział procentowy subfrakcji HDL 6-10 oraz małych cząsteczek HDL. Ze względu na fakt, iż wiele badań wskazuje na ochronną rolę dużych cząsteczek HDL, działanie atorwastatyny wskazane w niniejszym badaniu nie wydaje się być korzystne.

Badania będące podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy nt. wpływu cukrzycy na rozkład subfrakcji cholesterolu HDL oraz ryzyko chorób sercowo - naczyniowych.

Dlatego też uważam, że bardzo wartościowe z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego, podjęcie przez lekarza Marka Femlak tematyki rozprawy doktorskiej. Badania prowadzone były pod opieką uznanego eksperta.

Niniejszą recenzję wykonuję z wielką przyjemnością w dowód uznania za profesjonalne zaprojektowanie badań nowatorskich.

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż rozprawa doktorska jest metodologicznie i merytorycznie całkowicie poprawna i w pełni zasługuje na **wyróżnienie**.

Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Marka Femlak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

1953663 | Prof. dr hab. n. med. Aleksander Goch
Specjalista chorób wewnętrznych,
Kardiologii i hipertensjologii
94-235 Łódź, ul. Zbrojna 1
tel. 605 260 369