UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
Kierownik: dr hab. Paweł Stróżecki, prof. UMK
85-094 Bydgoszcz ul. Skłodowskiej Curie 9 Tel (52) 5854540 Fax (52)5854030
e-mail:kiknefichw@cm.umk.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Czajkowskiej zatytułowanej: "Ocena pro-adrenomedulliny u chorych z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym".

Obecnie przewlekła choroba nerek (PChN) dotyka około 9% światowej populacji, co stanowi około 700 milionów ludzi. W 2017r. na przewlekłą chorobę nerek we wszystkich stadiach, chorowało więcej osób niż na cukrzycę, chorobę zwyrodnieniową stawów, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, astmę czy zaburzenia depresyjne. Dane te są szacunkowe, gdyż w wielu krajach nie raportuje się zachorowalności i śmiertelności na PChN. Zgony spowodowane PChN stanowią istotną część zgonów z przyczyn niezakaźnych. Spowodowane jest to m.in. wydłużającą się średnią długości życia w dobrym zdrowiu, rozwojem medycyny i związanej z tym lepszą opieką specjalistyczną. Wszystko to wpływa na znaczny wzrost nakładów finansowych na leczenie chorych z niewydolnością nerek, dodatkowo spotęgowany zwiększoną dostępnością do technik leczenia nerkozastępczego. Natomiast w kolejnych latach przewiduje się dalszy wzrost liczby pacjentów wymagających dializoterapii.

W 2017r. przeprowadzono badanie Global Burden of Disease Study (GBD), w którym na podstawie licznych danych i metod statystycznych, kompleksowo opracowano informacje o PChN w różnych jej aspektach m.in. dotyczących zachorowalności, chorobowości czy upośledzenia funkcjonowania w społeczeństwie. Uzyskane dane wykazały częstsze występowanie przewlekłej choroby nerek u kobiet, a także zwiększającą się częstość korelującą z wiekiem chorych. Natomiast wyższą śmiertelność z powodu przewlekłej choroby nerek obserwowano u mężczyzn, a globalnie stanowiła ona dwunastą najczęstszą przyczynę zgonu. Zalicza się do nich także zgony z powodu chorób sercowo- naczyniowych (CVD) związanych z zaburzeniami czynności nerek, które stanowiły 4,6% całkowitej śmiertelności. Największą, bo aż 3,9% grupę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stanowiły osoby w 3 stadium zaawansowania niewydolności nerek wobec 9% całkowitego występowanie tej choroby w światowej populacji. Warto zaznaczyć, iż w stadium tym nasila się upośledzenie funkcji endokrynologicznych i zewnątrzwydzielniczych nerek oraz zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłań.

Długi okres progresji przewlekłej choroby nerek bez widocznych objawów i zaburzeń utrudnia diagnostykę na wczesnym etapie rozwoju choroby. Już w pierwszych stadiach PChN

zwiększona jest ogólna zachorowalność oraz śmiertelność. W kolejnych latach dalszej utraty funkcji nerek pojawiają się niecharakterystyczne objawy kliniczne, zaburzenia homeostazy, hormonalne lub ogólnoustrojowe tj. niedożywienie, zmęczenie, osłabienie, nudności, obrzęki obwodowe, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość. Czas do ich wystąpienia zależy od pierwotnej przyczyny choroby nerek, momentu postawienia diagnozy, wdrożenia i skuteczności leczenia samej choroby nerek, ale także występowania chorób współistniejących. W konsekwencji stopniowo pojawiające się kolejne powikłania w PChN w różnie szybkim czasie, powodują schyłkową niewydolność nerek. W wielu badaniach wykazano, że wczesne zapobieganie i okresowa kontrola specjalistyczna mogą znacznie opóźnić progresję choroby. Jedną z głównych powikłań przewlekłej choroby nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego. Występują one u znacznego odsetka chorujących osób, a dolegliwości rozpoczynają się na różnym etapie trwania PChN. Wśród CVD nadciśnienie tętnicze stanowi znaczny odsetek. Co ciekawe NT może być także przyczyną rozwoju przewlekłej choroby nerek. Pozostałe powikłania PChN to m. in.: zaburzenia wodno- elektrolitowe, niedokrwistość, zaburzenia mineralno-kostne, dysfunkcje hormonalne, dyslipidemie. Wymienione następstwa dotyczą większości układów przez co znacznie upośledzają prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Warto także pamiętać o powikłaniach społecznych, które wypływają na komfort życia oraz prawidłową kontrolę choroby, co obejmuje odpowiednie dawkowanie leków, adekwatną dietę, liczbę i czas trwania hospitalizacji oraz ilość wizyt specjalistycznych.

O tym, jak dużym problemem dla zdrowia publicznego jest przewlekła choroba nerek, świadczą liczne publikacje i zalecenia, mówiące o konieczności jak najszybszego zdiagnozowania i leczenia tej choroby. Badania wskazują bowiem, że zbyt późne rozpoznanie, a co za tym idzie opóźnienie leczenia wiąże się z szybszą progresją PChN i rozwojem chorób sercowo-naczyniowych.

Dlatego tak istotnym jest temat, którym w swojej pracy zajęła się Doktorantka. Zajęła się ona oceną stosunkowo słabo do tej pory poznanego biomarkera, jakim jest pro- adrenomedullina u chorych z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy sobie 74 strony maszynopisu, w tym 12 tabel i 9 rycin, zawiera spis treści, wykaz skrótów oraz aneks, w którym znajduje się wzór zgody pacjenta oraz zgodę Komisji Bioetycznej. Składa się ze standardowych rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Dodatkowo Doktorantka zamieściła bardzo

serdecznie podziękowania dla swojej Pani Promotorki Profesor Edyty Zbroch i tych wszystkich, którzy przyczynili się do powstania niniejszej pracy.

Wstęp liczy sobie 22 stron maszynopisu. We wstępie Doktorantka w kilku podrozdziałach bardzo szczegółowo podaje zagadnienia wprowadzające nas w dalsze części pracy. Tak więc możemy poznać definicję PChN, diagnostykę tej choroby, epidemiologię, przyczyny, powikłania, współistnienie PChN i chorób układu sercowo- naczyniowego. Dodatkowo we wstępie definiuje czym jest biomarker czyli obiektywny, mierzalny wskaźnik stanu zdrowia, choroby, bądź procesów fizjologicznych. Może on mieć charakter chemiczny, fizyczny lub biologiczny. Dzięki biomarkerom możliwe jest szybkie wdrożenie odpowiedniej profilaktyki przewlekłej choroby nerek i CVD oraz ograniczenie narażenia na modyfikowalne czynniki ryzyka. Równocześnie oznaczanie ich umożliwia zastosowanej skutecznej farmakoterapii. Dlatego naukowcy stale pracują nad nowymi biomarkerami, dzięki którym już na wczesnym etapie rozwoju choroby możliwe jest postawienie prawidłowej diagnozy. Należy pamiętać, iż idealny biomarker powinien być łatwy w oznaczeniu oraz skuteczny w prognozowaniu rozwoju czy nasilenia choroby. Następnie Doktorantka omawia starsze, powszechnie stosowane biomarkery w chorobach sercowo- naczyniowych i PChN. W dalszej części wstępu opisuje bardzo wnikliwe nowe biomarkery w PChN i CVD- czyli adrenomodullinę oraz proadrenomodullinę. O ile rolę adrenomodulliny i proadrenomodulliny szczegółowo omówiono w chorobach układu sercowo- naczyniowego, o tyle wpływ proadrenomodulliny i jej znaczenie w chorobach nerek jest mniej poznany. Dlatego też temat jakiego podjęła się doktorantka jest niezwykle aktualny i nowatorski. Dodatkowo należy wspomnieć, że poszczególne części wstępu są uzupełnione przejrzystymi, dobrze opracowanymi graficznie i opisanymi tabelami i rycinami, co w istotny sposób zwiększa komfort czytania pracy. Reasumując wstęp jest dobrze napisany i w sposób logiczny nawiązuje do dalszych części pracy.

Założenia i cele pracy zostały jasno przedstawione na 2 stronach maszynopisu.

Celami pracy na stopień doktora były:

1. Ocena zależności stężenia MR-proADM od obecności przewlekłej choroby nerek.

2. Ocena zależności stężenia MR-proADM od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

3. Ocena zależności stężenia MR-proADM od obecności nadciśnienia tętniczego i stopnia jego kontroli.

4. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MR-proADM a współistnieniem powikłań sercowo-naczyniowych.

5. Ocena zależności stężenia NT-proBNP od obecności i zaawansowania przewlekłej choroby nerek oraz powikłań sercowo-naczyniowych.

6. Porównanie MR-proADM z NT-proBNP jako nowego biomarkera w przewlekłej chorobie nerek.

Kolejny rozdział- materiał i metody liczy sobie 4 strony maszynopisu. Doktorantka w pierwszym podrozdziale szczegółowo przedstawia charakterystykę grupy badanej i kontrolnej Badanie składające się na niniejszą rozprawę stanowiło część badań prowadzonych przez zespół II Kliniki Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii u pacjentów z PChN w ramach subwencji SUB/1/DN/19/006/1186 „Ocena znaczenia MRproADM w przewlekłej chorobie nerek". Do badania zakwalifikowano 160 pacjentów, hospitalizowanych w ww. Klinice w latach 2017-2019r, z rozpoznaną stabilną przewlekłą chorobą nerek, leczonych zachowawczo. Grupę badaną podzielono na grupę pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym oraz chorych, u których nie zdiagnozowano NT. Tu chciałabym zaznaczyć, że ten podział nie jest zaznaczony na kolejnych etapach charakterystyki grupy badanej czy zależności pomiędzy biomarkerami a stadiami PChN. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że grupa chorych bez NT wynosiła zaledwie 20 osób wobec 140 z NT. Cała grupa badana była liczna i pozwoliła na wyciagnięcie wniosków. Dane pacjentów obejmowały: wiek, płeć, masę ciała i BMI, etiologię i stopień zaawansowania PChN, stan nawodnienia w oparciu o ocenę obecności obrzęków obwodowych. Na podstawie wywiadu lekarskiego uzyskano informacje o obecności i kontroli nadciśnienia tętniczego, rozpoznanych chorobach współistniejących m.in. chorób sercowo-naczyniowych czy cukrzycy oraz przebytych incydentach chorobowych m.in. zawału mięśnia sercowego lub udar. Uwzględniono również stosowaną aktualną terapię hipotensyjną oraz pozostałą farmakoterapię.

Grupę kontrolną stanowiło 27 zdrowych ochotników dobranych według wieku i płci, aczkolwiek warto by było szczegółowo w tabeli przedstawić tę charakterystykę.

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka opisuje metody i narzędzia badawcze. Są nimi dokładnie omówiony sposób pomiaru ciśnienia tętniczego i badania ECHO, ocena wskaźnika

filtracji kłębuszkowej oraz ocena stężenia mid- regional proadrenomodulliny i N- końcowego peptydu natiuretycznego typu B w surowicy. Szczegółowo omówiona metodologia dwóch ostatnich biomarkerów pozwala na powtórzenie tych oznaczeń w innych ośrodkach.

W analizie statystycznej zastosowano szereg nowoczesnych metod obliczeniowych.

Ta część pracy napisana jest przejrzyście i nie budzi zastrzeżeń merytorycznych.

Kolejny rozdział, czyli wyniki badań obejmuje 10 stron maszynopisu, ilustrowany jest licznymi tabelami i rycinami. Doktorantka w kolejnych tabelach przedstawia charakterystykę chorych pod względem wieku, płci, stadium PChN, wartości ciśnienia tętniczego, kontroli lub nie NT, występowania obrzęków. Następnie przedstawia parametry echokardiograficzne badanej populacji, częstość występowania chorób współistniejących, poszczególnych rodzajów farmakoterapii oraz wyników licznych badań laboratoryjnych.

Na kolejnych rycinach i w tabelach analizuje i porównuje stężenie promedulliny w grupie badanej i w grupie kontrolnej oraz w poszczególnych stadiach PChN. Te same obliczenie przeprowadza dla kolejnego analizowanego biomarkera NT- proBNP. Następnie w kolejnej tabeli omawia zależności pomiędzy proadrenomodulliną i NT- proBNP a poszczególnymi rodzajami farmakoterapii oraz chorobami współistniejącymi takimi jak m.in. NT, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, niewydolność serca czy obecność zaburzeń lipidowych.

Analiza statystyczna wykazała istotnie wyższe stężenia MR-proADM w surowicy w grupie osób z PChN w porównaniu z grupą kontrolną ($p<0,0001$). Jednakże mediana stężenia białka w kolejnych stadiach zaawansowania PChN nie różniła się statystycznie. W dalszej analizie stwierdzono istotnie wyższe stężenia MR-proADM w surowicy pacjentów w początkowych stadiach PChN niż w grupie kontrolnej ($p<0,05$). Porównując zależności stężenia MR-proADM z parametrami echokardiograficznymi wykazano dodatnią korelację ze zwiększonym wymiarem lewej komory serca ($p=0,009$). Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację stężenia peptydu ze stężeniem glukozy ($p=0,017$). Wśród pozostałych parametrów laboratoryjnych obserwowano ujemną korelację ze stężeniem żelaza ($p=0,03$). Nie wykazano zależności stężenia MR-proADM z kontrolą nadciśnienia tętniczego, innymi wynikami badań laboratoryjnych oraz farmakoterapią. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mieli wyższe stężenia NT-proBNP w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną ($p<0,0001$). W kolejnych stadiach zaawansowania PChN obserwowano dalszy stopniowy wzrost mediany stężenia, równolegle było to związane z wyższym zakresem stężeń peptydu. Dodatkowo stężenie NT-

proBNP w surowicy korelowało z dodatnim wywiadem niewydolności serca i chorobą niedokrwienną serca, a także określoną w badaniu echokardiograficznym dysfunkcją serca ($p<0,05$). Następnie wykonano analizę korelacji stężenia peptydu z wynikami badań laboratoryjnych. Stwierdzono istotną dodatnią korelację stężenia NT-proBNP w surowicy z wyższym poziomem kreatyniny ($p<0,0001$) i kwasu moczowego ($p <0,05$) oraz ujemną z wartością eGFR ($p<0,0001$). Wśród stosowanych leków stężenie NT-proBNP w surowicy było statystycznie wyższe u pacjentów, którzy nie stosowali ARB ($p=0,002082$).

Kolejny rozdział to omówienie wyników i dyskusja, który obejmuje 8 stron maszynopisu. Dyskusja jest dobrze prowadzona. Doktorantka omawia wyniki badań własnych i porównuje je do badań innych autorów zawartych w aktualnym piśmiennictwie. Uzyskane wyniki wykazały, że stężenie MR-proADM było istotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Dane te sugerują, że opisany wzrost stężenia peptydu w przyszłości może zostać zastosowany jako predyktor progresji choroby nerek. Kontynuując analizę, grupa badana została podzielona według kolejnych stadiów zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Z uwagi na ograniczoną liczbę chorych w stadium G1 i G2 te obie grupy połączono. Dalsza analiza wykazała istotnie wyższe stężenie MR-proADM w surowicy pacjentów w początkowych stadiach PChN w porównaniu z grupą kontrolną. Zjawisko to przemawia za tym, że pojawiające się już niewielkiego stopnia uszkodzenie nerek staje się sygnałem do zwiększonej ekspresji peptydu. Uzyskana różnica może świadczyć o renoprotekcyjnej roli mid-regional proadrenomedulliny. Ta szczególna zależność przypuszczalnie może znaleźć zastosowanie jako jedno z istotnych oznaczeń w panelu badań przesiewowych w grupach ryzyka rozwoju PChN.

W kolejnym etapie badań została przeprowadzona analiza zależności pomiędzy stężeniem mid-regional proadrenomedulliny a parametrami echokardiograficznymi. Wykazano dodatnią korelację z wymiarem lewej komory u pacjentów z PChN. Wynik ten jest porównywalny z innymi danymi z piśmiennictwa, ale w tej grupie szczególnie ciekawy, ponieważ dotyczy populacji pacjentów z PChN.

W dalszej analizie wykazano interesującą ujemną korelację stężenia MR-proADM ze stężeniem żelaza. Zjawisko to może świadczyć o zaangażowaniu promedulliny w patogenezę niedoboru żelaza, jednakże wymaga to dalszych badań, które miejmy nadzieję Doktorantka będzie kontynuować na dalszych etapach swojego rozwoju naukowego. Szczególnie, że w chwili obecnej brak jest literatury dotyczącej ww. zależności. Istnieje jedynie kilka badań, w których oceniono korelację adrenomedulliny z erytropoetyną.

Z obowiązku recenzentki chciałabym tylko zaznaczyć, że być może zastosowanie korelacji wieloczynnikowych pozwoliłaby na znalezienie innych, interesujących zależności.

Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o dojrzałości i wnikliwości Autorki. Na szczególne uznanie zasługuje krytyczna analiza ograniczeń pracy.

W wyniku przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła osiem wniosków:

1. Przewlekła choroba nerek charakteryzuje się podwyższonym stężeniem MR-proADM, dlatego w przyszłości oznaczenie MR-proADM może posłużyć do identyfikacji osób chorych w populacji ogólnej.

2. Istotna zależność pomiędzy stężeniem MR-proADM a wczesnymi stadiami zaawansowania PChN sugeruje możliwość zastosowania peptydu jako biomarkera rozwoju uszkodzenia nerek.

3. Podwyższone stężenie MR-proADM w surowicy krwi chorych z nieznacznie upośledzoną funkcją nerek wskazuje na zwiększone wydzielanie peptydu, co może świadczyć o nefroprotekcyjnej roli MR-proADM.

4. Brak jest istotnej zależności pomiędzy MR-proADM a obecnością nadciśnienia tętniczego i stopniem jego kontroli.

5. Dodatni związek wyższego stężenia MR-proADM z obecnością przerostu lewej komory serca pośrednio może świadczyć o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym.

6. Stężenie NT-proBNP w surowicy koreluje z parametrami uszkodzenia nerek oraz zaawansowaniem choroby, co przemawia za ograniczoną przydatnością białka w ocenie postępu przewlekłej choroby nerek.

7. Istotna korelacja NT-proBNP ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi oraz nieprawidłowościami w badaniu echokardiograficznym serca może głównie wskazywać na progresję choroby serca u chorych z PChN.

8. MR-proADM wydaje się być lepszym biomarkerem szczególnie wczesnych stadiów zaawansowania PChN w porównaniu do NT-proBNP, jednak potrzebne są badania na większej populacji aby to potwierdzić.

Wnioski zostały prawidłowo sformułowane, odzwierciedlają uzyskane w pracy wyniki, w sposób właściwy odpowiadają celom pracy postawionym przez Doktorantkę.

Streszczenie w języku polskim i angielskim nie budzi zastrzeżeń.

Piśmiennictwo zawiera 188 pozycji, w których przeważają prace z ostatnich lat i jest prawidłowo cytowane.

Podsumowując: przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszelkie wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych, a poczynione drobne uwagi wynikające z obowiązków recenzentki w żaden sposób nie umniejszają dużej wartości rozprawy. W związku z tym wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani Katarzyny Czajkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na duże walory kliniczne, ważność poruszanego zagadnienia w aspekcie poznawczym i praktycznym wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Czajkowskiej.

Dr hab. n. med. Beata Sulikowska, prof. UMK.

Beata Sulikowska