

Dr hab. med. Przemysław Mitkowski, prof. UM
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Poznań, dnia 18.08.2017

Sz.P.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

**Dziekan Wydziału Lekarskiego Kształcenia
Podyplomowego**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich

Ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 5

50-345 Wrocław

Szanowna Pani Dziekan,

Uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Tomasza Bańkowskiego pt.: „Stężenie chemeryny, waspiny i omentyny w surowicy osób z chorobą wieńcową”.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. med. Przemysław Mitkowski, prof. UM
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Stężenie chemeryny, waspiny i omentyny w surowicy osób z chorobą wieńcową”

Lek. Tomasza Bańkowskiego

Z dużym zainteresowaniem przystąpiłem do lektury pracy doktorskiej lek. Tomasza Bańkowskiego, oceniającej stężenia trzech adipokin w surowicy osób dotkniętych chorobą niedokrwienną serca. Ciekawość była tym większa, że nazwy: chemeryna, waspina i omentyna nie pojawiają się w głównym nurcie publikacji, nie tylko w zakresie choroby niedokrwiennej serca, ale nawet kardiologii klinicznej jako dyscypliny naukowej. Podobnie jak w przypadku innych znanych cytokin, tak w przypadku tych, które stały się przedmiotem zainteresowania Doktoranta, rodzi się istotne pytanie: na ile substancje te są integralnym elementem patogenezы choroby (w tym przypadku miażdżycy), a na ile są jedynie świadkiem, markerem toczącego się procesu („bystander”). Innymi słowy - czy interwencja terapeutyczna skierowana bezpośrednio na zmianę stężenia substancji przynosi korzyści kliniczne, czy też jedynie interwencja w znane punkty patogenetyczne powoduje zmianę stężenia markera tego procesu. Przyjęcie przez doktoranta modelu doświadczalnego, w którym analizuje się różne populacje chorych, począwszy od stabilnej choroby wieńcowej aż po ostry zespół wieńcowy (OZW) z przetrwałym uniesieniem odcinka ST oraz porównanie grup badanych ze zdrową populacją pozwala na rozgraniczenie efektu związanego z istnieniem miażdżycy oraz efektu związanego z powikłaniem tej miażdżycy w postaci OZW. Umożliwia ocenę, czy stężenia analizowanych cytokin pozwalają na odróżnienie niestabilnej i stabilnej blaszki miażdżycowej.

Choroba niedokrwienna serca jest z pewnością jednym z największych wyzwań i problemów medycyny XXI wieku w państwach rozwiniętych, w których korzystne trendy zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ulegają spłaszczeniu w związku

z zahamowaniem zmniejszenia liczby chorych palących papierosy, cierpiących na nadciśnienie tętnicze, otyłość i cukrzycę. Miażdżyca tętnic jest nie tylko przyczyną największego odsetka zgonów, ale także prowadzi do rozwoju niewydolności serca, powodując zmniejszenie produktywności, pogorszenie jakości życia i generowanie olbrzymich kosztów w systemie ochrony zdrowia. Mimo sporych nakładów na promocję zdrowia i propagowanie zachowań prozdrowotnych, nadal spory odsetek społeczeństwa pali papierosy, wzrasta liczba osób dotkniętych nadwagą i otyłością. Szczególne znaczenie ma próba identyfikacji pacjentów, u których ryzyko progresji miażdżycy do formy objawowej następuje szybko, a ryzyko powikłań (zgon, zawał serca, udar mózgu) jest wysokie, aby odpowiednio wcześnie wdrożyć u nich leczenie, pozwalające zahamować lub co najmniej zwolnić niekorzystne procesy. Jest to zadanie z pogranicza dyscyplin klinicznych i nauk podstawowych. Ma olbrzymie znaczenie zarówno w profilaktyce pierwotnej miażdżycy jak i wtórnej – umożliwiając ocenę rokowania po przebytych epizodzie sercowo-naczyniowych. Zaburzenia gospodarki lipidowej mają niewątpliwie wpływ na losy pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Dysponujemy bardzo skutecznymi lekami zwalniającymi progresję miażdżycy i poprawiającymi funkcję śródbłonna – statyny, czy inhibitory konwertazy angiotensyny oraz nowe niezwykle skuteczne w redukcji stężenia cholesterolu LDL inhibitory PCSK-9. Szczegółowe poznanie procesów rządzących metabolizmem lipidów i tkanki tłuszczowej z pewnością pozwoli na lepsze wyselekcjonowanie pacjentów, u których intensywne terapia „przeciwmiażdżycowa” poprawi rokowanie, zmniejszy śmiertelność i chorobowość.

Praca lek. Tomasza Bańkowskiego doskonale wpisuje się w nurt badań dotyczących tego zagadnienia.

Autor w celach pracy podjął się oceny stężeń chemeryny, waspiny i omentyny w różnych postaciach choroby niedokrwiennej serca, oceny związku tych stężeń z wartościami podstawowych parametrów klinicznych i stopnia zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych oraz występowania powikłań w okresie szpitalnym i średniookresowej (6-miesięcznej) obserwacji.

We wstępie szczegółowo omówiono epidemiologię i teorie patofizjologiczne miażdżycy z uwzględnieniem jej szczególnej postaci - choroby niedokrwiennej serca. Przedstawiono jej definicję oraz postaci kliniczne. W tej części pracy zaprezentowano także

związek pomiędzy procesami metabolicznymi w tkance tłuszczowej (z podziałem na tkankę tłuszczową trzewną, biodrową i nasierdziową) a progresją miażdżycy. Doktorant dokonał przeglądu literatury dotyczącej zgromadzonej wiedzy na temat analizowanych lipokin oraz ich związku z chorobą niedokrwinną serca. Ten fragment pracy może stanowić niezależną pracę pogładową.

Do badania włączono 150 pacjentów, którzy w latach 2013-2016 byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i u których wykonano badanie koronarograficzne. Chorzy zostali podzieleni na 4 grupy: dławica piersiowa stabilna, zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI) zawał serca z uniesieniem ST (STEMI) oraz grupę kontrolną – bez zmian w naczyniach wieńcowych. W żadnym stopniu nie można winić Autora o przyjęcie niezbyt precyzyjnego nazewnictwa ostrych zespołów wieńcowych i zawału serca, gdyż nawet Konsensus ESC z 2012 roku, a także zalecenia dotyczące STE-ACS (w tytule STEMI) z tego samego roku utrwalają błędne w opinii recenzenta mianownictwo. Sugerowałbym jednak w przyszłości używać bardziej aktualnego. Chory zgłaszający się do szpitala z typowym bólem w klatce piersiowej, to w zależności od zmian w ekg chory z OZW z przetrwałym uniesieniem ST (STE-ACS) lub bez przetrwałego uniesienia tego odcinka (NSTEMI-ACS). W wyniku uzyskanej informacji o martwicy mięśnia sercowego oraz analizie zmian w ekg, pacjent opuszczając szpital ma rozpoznaną dławicę piersiową niestabilną (UA), zawał z załamkiem Q (Q-MI) lub bez załamka Q (nonQ-MI). Wyrazem takiego podejścia są zalecenia ESC z 2015 roku dotyczące ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia ST (NSTEMI-ACS).

W grupie kontrolnej znalazło się 17,5% chorych z obniżoną frakcją wyrzutową. Co prawda były to osoby bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, to jednak należy uznać, że miały niewydolność serca. Chciałbym poznać opinię Doktoranta o ew. wpływie obniżonej frakcji wyrzutowej na metabolizm lipidów (**pytanie 1**). Wydaje się, że podany odsetek nie jest prawidłowy; grupa kontrolna liczy 30 osób (zatem 5 z 30 to 16,7%, a 6 z 30 to 20,0%)? Pewnym ograniczeniem zastosowanej metodologii, zauważonym i opisanym przez lek. Tomasza Bańkowskiego, jest fakt pobierania krwi do oznaczeń adipokin z tętnicy w przypadku OZW i żyły w przypadku dławicy stabilnej i grupy kontrolnej. Istotnym elementem pracy jest ocena występowania powikłań szpitalnych i w obserwacji 6-miesięcznej. Wśród analizowanych zdarzeń jest zawał okołoproceduralny, którego występowanie pojawia się wielokrotnie w

wynikach. Zgodnie z jego definicją przedstawioną w metodologii analizować go można jedynie w grupie pierwszej i być może czwartej (dyssekcja blaszki w trakcie cewnikowania diagnostycznego). W wynikach mamy jednak porównanie stężeń lipokin w grupie z zawałem okołoproceduralnym (6 pacjentów) i bez takiego zawału (n= 114), czyli u wszystkich chorych z chorobą niedokrwienną. Proszę o komentarz Autora, w jaki sposób potwierdzał obecność zawału okołozabiegowego w grupie 2 – obecny u 5% badanych (**pytanie 2**). Należy także podkreślić, że w grupie pierwszej aż u 40% stwierdzono zawał serca w wywiadzie. Mogło to mieć wpływ na uzyskane wyniki, choć jak widać średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory nie różniła się od grupy kontrolnej. Należy również podkreślić fakt, że oceniana grupa była leczona farmakologicznie zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Metodologia została opisana szczegółowo i świadczy o wiedzy Autora, dotyczącej analizowanych zagadnień i pokory w interpretacji uzyskanych wyników. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania.

Autor zastosował poprawne i niezwykle rozbudowane analizy statystyczne, co potwierdza jego wiedzę i biegłość w posługiwaniu się narzędziami analizy wyników.

Wyniki pracy przynoszą wiele ciekawych i istotnych klinicznie informacji. Po pierwsze, Doktorant stwierdził najbardziej zaawansowane zmiany miażdżycowe u chorych w grupie 3 (STE-ACS). Zwykle rozsianą i zaawansowaną miażdżycę obserwuje się u chorych z NSTEMI-ACS (grupa 2), którzy są znacznie starsi i obarczeni licznymi chorobami współistniejącymi. W przedstawionym badaniu, poza częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków w wywiadzie, grupy 2 i 3 nie różnią się istotnie pod względem cech demograficznych i klinicznych. Ponadto stwierdzono znacznie bardziej zaawansowane zmiany w tętnicach wieńcowych u mężczyzn, zwłaszcza w grupie STE-ACS (grupa 3). Co dosyć zaskakujące - ani występowanie nadciśnienia tętniczego, ani otyłość, palenie papierosów czy nadwaga nie powodowały istotnego zaawansowania zmian miażdżycowych w populacji z chorobą niedokrwienną serca. Obserwowane korelacje pomiędzy zaawansowaniem zmian w tętnicach wieńcowych a niektórymi parametrami biochemicznymi wydają się przypadkowe i nie przywiązywałbym do nich specjalnej uwagi. Różnice w leczeniu farmakologicznym wynikają z charakterystyki klinicznej analizowanych grup.

Kolejną bardzo interesującą obserwacją jest stwierdzenie, że stężenie analizowanych lipokin nie zależało od płci, obecności nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, otyłości, nadwagi i cukrzycy. Może to świadczyć albo o niezależnym od tych parametrów zachowaniu się badanych cytokin, albo o wielokierunkowym oddziaływaniu na ich uwalnianie. Być może zwiększenie badanej grupy pomogłoby w rozstrzygnięciu tego problemu.

Niezwykle ważną z punktu widzenia klinicznego obserwacją są wyniki regresji krokowej, wskazującej czynniki wpływające na zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W większości przypadków jako element modelu jest uwzględniona nadwaga. Co ciekawe - jej obecność wiąże się z mniejszym nasileniem zmian (wartość ujemna współczynnika β). Chętnie usłyszę komentarz Doktoranta dotyczący tej obserwacji (**pytanie 3**). Do szczególnego osiągnięcia Autora należy stworzenie wzorów funkcji dyskryminacyjnych dla przewidywania powikłań okołozabiegowych, wewnątrzszpitalnych i poszpitalnych – ze szczególnym uwzględnieniem przeżycia średniookresowego. Szczególnie istotne, że uzyskane modele pozwalają z niemal 100% prawdopodobieństwem wykluczyć pojawienie się powikłań, a zatem pozwalają wyselekcjonować grupę chorych względnie „bezpiecznych”.

Niezwykle ważnym spostrzeżeniem jest stwierdzenie na wykresie rozrzutu wartości kanonicznych z włączeniem omentyny 4 zgrupowań: grupa kontrolna, grupa OZW (NSTE-ACS i STE-ACS) oraz dwie grupy stabilnej choroby wieńcowej. Jestem ciekawy opinii Doktorant na temat tego co powoduje powstanie dwóch grup w obrębie stabilnej choroby wieńcowej (**pytanie 4**).

Innym ciekawym spostrzeżeniem jest brak wpływu frakcji wyrzutowej na wystąpienie powikłań wewnątrz- i poszpitalnych. Być może jest to spowodowane relatywnie wysoką średnią frakcją wyrzutową w analizowanych grupach.

Autor zaobserwował uniesienia odcinka ST również w zapisach ekg chorych z grupy 1 i 2. Stwierdzenie tego typu zmian powinno zaklasyfikować chorych do grupy 3, chyba że uznano, że zmiany są zjawiskiem przetrwałym po poprzednich epizodach wieńcowych. Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy średnim uniesieniem ST pomiędzy grupami 3 i 4, co wydaje się niemożliwe ze względu na uzyskane wyniki. Proszę Autora o ustosunkowanie się do tego problemu (**pytanie 5**).

Jak słusznie zauważył Autor część obserwowanych różnic pomiędzy badanymi grupami może wynikać z różnic demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych. Nie sposób jednak ich całkowicie kontrolować, natomiast można zniwelować ich wpływ na ostateczne wyniki dzięki odpowiednim testom statystycznym, co zresztą zostało uczynione.

Niewdzięczną rolą recenzenta jest poszukiwanie słabszych stron przedstawionej pracy. W przypadku dysertacji lek. Tomasza Bańkowskiego nie jest to proste. Autor sam odniósł się krytycznie do niektórych uzyskanych wyników, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej i doskonałej znajomości zagadnień poruszanych w pracy. Sugerowałbym jednak Autorowi przeredagowanie wniosków: 1) Co prawda stężenie waspiny było wyższe u mężczyzn, a omentyny u kobiet, to jednak po uwzględnieniu różnic pomiędzy grupami (analiza kowariancji) różnice te zaniknęły; 2) Wniosek 3''' zdaje się być przypadkowo w sprzeczności z omówieniem na stronie 184 i wynikami na stronie 155 – większe nasilenie zmian miażdżycowych koreluje z mniejszym stężeniem omentyny, a nie z wyższym stężeniem tej cytokiny (jak we wniosku).

Recenzent znalazł kilka drobnych usterek redakcyjnych, na stronie 5: „Mo” to nie gałąź okalająca, a gałąź obła; strona 14 jest „Schock”, powinno być „shock”; na stronie 16 pojawia się mała niezręczność językowa „...jak istotną rolę odgrywają pełnią zaburzenia lipidowe”; na stronie 29 Autor podaje liczbę hospitalizacji z powodu OZW najpierw na poziomie 250-280 tys., a linię niżej - 140 tys.; na stronie 36 pojawia się informacja, że kobiety z obwodem talii powyżej 80 cm i mężczyźni powyżej 94 cm powinni zredukować masę ciała. Zgodnie z zaleceniami ESC z 2016 roku ta grupa nie powinna jedynie przybierać na masie, redukcja jest zalecana u kobiet z obwodem talii >88cm i mężczyzn >102 cm; na stronie 150 u góry – z pewnością chodzi tutaj o cukrzycę, a nie nadciśnienie tętnicze (nieszczęsne „kopiuj/wklej”). Te drobne błędy redakcyjne wymagają korekty, lecz w żadnej mierze nie wpływają na walory pracy.

Podsumowując, niewątpliwymi walorami pracy są:

- wybór tematu,
- dobór reprezentatywnej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów,

- praca jest dobrze przemyślana w formie, niezwykle przejrzysta i spójna. Jej logiczny układ jest niezwykle przyjazny dla czytelnika.

Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu. Może stanowić odniesienie dla innych prac dotyczących podobnych zagadnień.

Wprowadzenie i omówienie świadczą o dużej znajomości zagadnień z zakresu tematu pracy.

Dołączona literatura jest ogromna i obejmuje ponad 250 pozycji, świadcząc o woli Doktoranta do obszernego zapoznania się z literaturą przedmiotu.

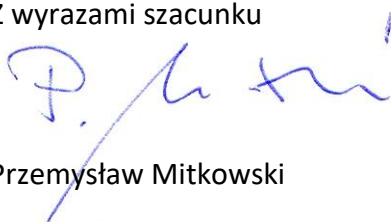
Strona graficzna pracy jest wysoka, jakość i czytelność rycin i tabel - doskonała. Zwraca uwagę użycie bogatego wachlarza metod analizy statystycznej i graficznego przedstawienia wyników.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami).

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Tomasza Bańkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski