

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI-COLLEGIUM MEDICUM
Instytut Kardiologii
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
tel. 12-614-22-18, fax. 12-614-22-19

Kraków, 21.08.2017

Prof. dr hab. Joanna Rymaszewska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu


Wydział Lekarski

Kształcenia Podyplomowego

Przesyłam w załączeniu recenzję pracy doktorskiej lek. med. Tomasza Bańkowskiego pt.
„Stężenie chemeryny, waspiny i omentyny w surowicy osób z chorobą wieńcową” wraz z
pozostałymi dokumentami.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM


prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Tomasza Bańkowskiego pt. „Stężenie chemeryny, waspiny i omentyny w surowicy osób z chorobą wieńcową”.

Pomimo postępu jaki dokonał się w diagnostyce i terapii choroby niedokrwiennej serca na przestrzeni ostatnich lat - choroba wieńcowa - jest nadal najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Te niepokojące zjawiska epidemiologiczne oraz rosnący udział zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w umieralności ogólnej są powodem poszukiwania nowych patomechanizmów miażdżycy mogących w przyszłości stanowić podstawę do interwencji farmakologicznych. Wśród licznych czynników ryzyka miażdżycy w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się nadwadze i otyłości. Ich związek z ryzykiem choroby wieńcowej znany jest już od dawna. Dostępne są liczne dane wskazujące na szybszy rozwój miażdżycy i choroby wieńcowej oraz gorsze rokowanie po przebytych ostrym zespole wieńcowym u pacjentów z większą masą ciała. Intensywne badania związku tkanki tłuszczowej z patomechanizmem miażdżycy pozwoliły na wyizolowanie grupy białek o licznych właściwościach – adipokin. Stosunkowo nowymi adipokinami, których związek z miażdżycą i chorobą wieńcową jest mało poznany są chemeryna, waspina i omentyna.

Rozprawa doktorska lek. med. Tomasza Bańkowskiego porusza ciekawy i dotychczas mało poznany problem związku stężenia adipokin: chemeryny, waspiny i omentyny z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych i powikłań sercowo-naczyniowych w okresie wewnątrz i pozaszpitalnym u osób z różnymi postaciami choroby wieńcowej.

Praca doktorska wraz ze streszczeniem i piśmiennictwem liczy 225 stron.

Piśmiennictwo obejmuje 256 pozycji w tym 17 publikacji polskich autorów. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i obejmuje; wykaz skrótów stosowanych w pracy, spis treści który obejmuje: wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki, omówienie wyników, wnioski, streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin. Praca zawiera 109 tabel, 12 rycin i 35 wykresów, które są starannie przygotowane i w sposób przejrzysty przedstawiają uzyskane w pracy wyniki. Załączone piśmiennictwo jest właściwie wykorzystane w tekście pracy.

We wstępie, który złożony jest z kilku rozdziałów, Doktorant szeroko omawia patofizjologię miażdżycy, odwołuje się do historycznych badań, podkreślając

addycyjny efekt czynników ryzyka miażdżycy i ich wpływ na rozwój schorzeń sercowo-naczyniowych. Autor rozprawy doktorskiej przedstawia także różne teorie powstawania miażdżycy skupiając się na szczegółowym omówieniu teorii zapalnej a następnie omawia związek otyłości pokarmowej- niezależnego czynnika ryzyka - z patogenezą miażdżycy. Doktorant podkreśla związek otyłości z uwalnianiem cytokin prozapalnych oraz adipokin – białek o charakterze regulacyjnym, które produkowane są przez tkankę tłuszczową. Szczególną uwagę Autor poświęca 3 nowym adipokinom: chemerynie, waspinie i omentynie, których rola w patogenezie choroby wieńcowej nie jest do końca ustalona i które są obecnie w centrum zainteresowania badaczy. Obszernie rozbudowany wstęp świadczy o dużej wiedzy Doktoranta związanej z tematem pracy doktorskiej oraz jest bardzo dobrym uzasadnieniem dla prowadzenia badań o tej tematyce.

Za cel pracy Doktorant postawił sobie określenie związku pomiędzy stężeniem wybranych adipokin (chemeryny, waspiny i omentyny) a przebiegiem klinicznym i rokowaniem pacjentów z chorobą wieńcową, w zależności od postaci klinicznej choroby wieńcowej (stabilna dławica piersiowa, ostre zespoły wieńcowe -NSTEMI i STEMI). Ocenia zależności pomiędzy stężeniami badanych adipokin a danymi klinicznymi, stopniem nasilenia zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych ocenianych przy użyciu skali Gensini Score i Mod Gensini Score oraz skalą TIMI. Przeanalizował w zależności od postaci choroby wieńcowej i stężenia adipokin występowanie obecności powikłań wewnątrzszpitalnych, oraz przebieg kliniczny w obserwacji półrocznej.

Na prowadzenie w/wym. badania uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej.

Rozdział trzeci to materiał i metodyka

Jako grupę badaną Doktorant wybrał 150 pacjentów z chorobą wieńcową, którzy zostali podzieleni na 3 grupy w zależności od postaci choroby (tj. grupa 1 – pacjenci ze stabilną dławicą piersiową (n=40), grupa 2- pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (n=40), grupa 3 – pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (n=40) i grupę kontrolną – grupa 4 – pacjenci bez choroby wieńcowej (n=30).

Metody

Doktorant w swojej pracy przeanalizował wyniki badania przedmiotowego i podmiotowego, podstawowe dane antropometryczne, biochemiczne (morfologia krwi, stężenie cholesterolu ogólnego LDL, HDL, trójglicerydów, CRP, glukozy na czczo, troponiny I, kreatyniny, eGFR wg wzoru MDRD), EKG, wynik koronarografii oraz rodzaj zastosowanego leczenia inwazyjnego, wynik badania echokardiograficznego, stosowane leczenie farmakologiczne oraz u pacjentów z chorobą wieńcową powikłania wewnątrzszpitalne, a u chorych po OZW niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji półrocznej.

Metodykę badania Doktorant opisał bardzo szczegółowo, co wskazuje na dużą wiedzę w tym zakresie.

Do obliczeń statystycznych wybrane zostały właściwe parametry i testy.

W rozdziale 5 zostały zaprezentowane wyniki. Doktorant przedstawił je bardzo szczegółowo posługując się licznymi tabelami, wykresami i rycinami, które są niezwykle starannie i przejrzysto wykonane.

Analizowane grupy pacjentów były jednorodne pod względem płci, różniły się natomiast istotnie statystycznie pod względem skali Gensini Score i Mod Gensini Score. Wykazano różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, które istotnie statystycznie rzadziej występowało u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową NSTEMI, cukrzyca która rzadziej występowała u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową oraz palenia tytoniu, które występowało częściej u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

W całej badanej grupie nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniami chemeryny a płcią, za wyjątkiem grupy pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, w której u kobiet obserwowano wyższe stężenie tego białka. Stwierdzono trend w kierunku wpływu nadwagi na stężenie omawianego białka w każdej z analizowanych grup (p ANCOVA=0,06) – utrzymywał się on w całej badanej grupie, chorych ze stabilną dławicą piersiową i NSTEMI. Pozytywną istotną statystycznie korelację stężenia chemeryny z BMI obserwowano jedynie w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Nie obserwowano związku stężenia chemeryny z nasileniem zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w całej badanej grupie. Największą wartość diagnostyczną omawiana adipokina uzyskała dla wystąpienia zawału okołoproceduralnego oraz zaostrzenia objawów dławicowych (stężenie >246,6 ng/ml; czułość, 68,8%,

specyficzność 52,2%, AUC=0,53). Chemeryna okazała się również niezależnym czynnikiem ryzyka złożonego końcowego punktu wewnątrzszpitalnego.

W przeprowadzonej przez Doktoranta analizie stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze stężenie waspiny w grupie pacjentów z chorobą wieńcową. Wyższe stężenie waspiny negatywnie korelowało z wystąpieniem choroby wieńcowej. Było też niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianej w skali Gensini Score w grupie pacjentów ze STEMI.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji Doktorant przedstawił **wnioski w liczbie 5**, które odpowiadają na postawione w pracy cele. Przedstawione w pracy wnioski mają ważny aspekt poznawczy poszerzając wiedzę w obszarze, jak dotąd nie do końca poznanego, wpływu analizowanych w pracy adipokin na stopień nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych i występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z chorobą niedokrwinną serca. Wnioski są prawidłowo sformułowane i odpowiadają celom pracy.

W rozdziale 6 - omówienie wyników - lek. med. Tomasz Bańkowski przedstawił współczesne poglądy dotyczące omawianych w doktoracie problemów oraz zawarł konfrontacje wyników własnych z doniesieniami innych badawczy. Zawarte w rozdziale informacje wskazują na dużą znajomość przez Doktoranta problemów, które były przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Należy podkreślić dodatkowe walory przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej. Autor podjął w niej próbę oceny znaczenia rokowniczego analizowanych adipokin, co dotychczas było przedmiotem jedynie kilku badań. W rozprawie doktorskiej po raz pierwszy stwierdzono, że u pacjentów z OZW obecność podwyższonego wyjściowo stężenia chemeryny miało związek z występowaniem określonych powikłań wewnątrzszpitalnych w tym zawału okołoproceduralnego. Wskazuje to na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Analiza stężeń omawianych adipokin może być w przyszłości pomocna w szacowaniu ryzyka wystąpienia takich powikłań jak: zawał okołoproceduralny, zgon wewnątrz i poza szpitalny, złożony wewnątrz- i zewnątrzszpitalny punkt końcowy.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską nasuwają mi się następujące uwagi

W rozdziale materiał i metody:

1. W kryteriach włączenia do badań brak jest informacji na temat BMI. Czy wielkość BMI było brane pod uwagę podczas kwalifikacji do badań?
2. Czy stany zapalne takie jak zapalenie płuc czy konieczność stosowania antybiotykoterapii z innego powodu było kryterium wyłączenia z badań?
3. Czy były ograniczenia wiekowe przy kwalifikacji do badań?
4. Jakie zaburzenia rytmu stanowiły kryterium wyłączenia z badań?

Powyższe drobne uwagi nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej

Praca poszerza wiedzę na temat związku stężenia adipokiny: chemeryny, waspiny i omentyny z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych i powikłań sercowo-naczyniowych w okresie wewnątrz i pozaszpitalnym u osób z różnymi postaciami choroby wieńcowej. Jest prawidłowo zaplanowana i starannie przeprowadzona. Praca jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora. Stwierdzam, że temat pracy doktorskiej jest niezwykle interesujący, zasadnicze cele pracy zostały zrealizowane a wnioski odpowiadają uzyskanym wynikom.

Uważam, że recenzowana praca lek med. Tomasza Bańkowskiego spełnia warunki stawiane pracom doktorskim. Wnoszę do Szanownej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek med. Tomasza Bańkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienia recenzowanej pracy.

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM

prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler