



UNIwersYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM

WYDZIAŁ LEKARSKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Tomasz Stompin

ul. Żołnierska 18, 10-001 Olsztyn

Tel.: 89 5386373 Fax: 89 5386359 e-mail: stompin@mp.pl

Olsztyn, 02 listopada 2020

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Karoliny STOKFISZ pt.:

„Hartowanie przez niedokrwienie jako metoda zapobiegania ostremu uszkodzeniu nerek”

Ostre uszkodzenie nerek (AKI; *acute kidney injury*) jest chorobą występującą sporadycznie w populacji ogólnej (najpewniej większość przypadków pozostaje nie rozpoznana), przybiera jednak rozmiary epidemii wśród chorych hospitalizowanych (zwłaszcza u pacjentów w oddziałach internistycznych, kardiologicznych, onko-hematologicznych, chirurgii naczyniowej i kardiochirurgii); AKI występuje u większości chorych w OIOM i niemal wszystkich Pacjentów z ciężką sepsą i we wstrząsie septycznym. Z drugiej strony, krytyczna analiza literatury wskazuje, że ryzyko AKI jest zdecydowanie przeceniane w grupach niskiego ryzyka oraz w sytuacjach, w których kontrast jest podawany dożylnie. To ostatnie stwierdzenie jest o tyle ważne z praktycznego punktu widzenia, że w codziennej praktyce dziesiątkom – setkom chorych w Polsce odmawia się kluczowych dla rozpoznania chorób i monitorowania ich przebiegu badań obrazowych z kontrastem ze względu na stężenie kreatyniny nieznacznie nawet przekraczające normę (co odbywa się to bezrefleksyjnie, na poziomie Pań Rejestratorek w pracowniach radiologii).



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

Dziekanat

al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

tel. 89 524 61 01 w@uwm.edu.pl

fax 89 524 55 22 www.wl.uwm.edu.pl

Z powyższych względów badania nad ryzykiem AKI, mechanizmami rozwoju tego powikłania oraz metodami jego wczesnego wykrywania i zapobiegania są niezwykle istotne. O ile – jak wspomniano powyżej - problem wydaje się mieć coraz mniejsze znaczenie przy dożylnym podawaniu kontrastu, jest on nadal priorytetowy u chorych, u których kontrast jest podawany dotętniczo, a także w grupie Pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Z tego względu przedmiot pracy, którym jest poszukiwanie wczesnych markerów uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu lub po przebyciu zabiegu kardiochirurgicznego oraz znaczenie takich biomarkerów w predykcji wystąpienia AKI jest ważny i aktualny.

Recenzowanie doktoratów opartych o publikacje jest zadaniem szczególnym, ponieważ recenzent analizuje materiał poddany już wczesnej, surowej weryfikacji na poziomie Redakcji czasopism i recenzentów powołanych przez te Redakcje. Można zatem oczekiwać, że merytoryczna jakość ocenianych prac została już potwierdzona – i tak jest także w przypadku recenzowanego doktoratu. Niemniej jednak, wnikliwy recenzent nadal znajdzie nadal kilka punktów do dyskusji z Doktorantką.

We Wstępie Autorka bardzo precyzyjnie i zwięźle opisuje przedmiot swoich badań (co nie jest proste, biorąc pod uwagę zarówno kliniczną, jak i patofizjologiczną złożoność opisanych zjawisk). Do tej części mam kilka drobnych uwag:

- sformułowanie „dezintegracja komórki” jest wyrażeniem mało naukowym – jak wiemy, do tej „dezintegracji” dochodzi powiem na wielu drogach (nekroza, apoptoza, nekroptoza, niekontrolowana autofagia itp.), przy czym niektóre scenariusze śmierci komórkowej są raczej wyrazem „integracji” podczas „umierania” (np. apoptoza). Skądinąd wiadomo, że uwolnienie cytochromu C z mitochondriów aktywuje kaspazy, a więc uruchamia właśnie szlaki apoptozy, która nie może być raczej nazwana „dezintegracją” (str. 19)
- mocno zaskoczyło mnie sformułowanie „nerw nerkowy” (strona 21) – myślę, że w sensie anatomicznym bardzo trudno jest wskazać taki nerw – mówimy tu raczej o eferentym i aferentnym unerwieniu autonomicznym (będącym zresztą przedmiotem zabiegowego leczenia nadciśnienia tętniczego)
- w tej części pracy można było wspomnieć w dwóch – trzech zdaniach o trudnościach w określeniu **niezależnego** wpływu kontrastu na rozwój AKI. W literaturze coraz częściej zamiast *contrast-induced AKI* pojawia się termin

contrast-associated AKI, a nawet *hospital-associated AKI*. Krótka dyskusja na ten temat byłaby istotna z punktu widzenia prowadzonych przez Doktorantkę badań, ponieważ podkreśla kwestię jednoczesnej ekspozycji pacjentów znajdujących się w szpitalu ogółem, a w szczególności - poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej lub zabiegom operacyjnym, na szereg czynników stwarzających ryzyko rozwoju AKI. Rozstrzygnięcie, w jakim stopniu kontrast jest czynnikiem sprawczym wymaga zastosowania zaawansowanych metod statystycznych o charakterze analizy wieloczynnikowej, celem wyeliminowania wpływu czynników zakłócających (*confounding factors*).

- megalina jest właściwym receptorem umożliwiającym resorpcję zwrotną białek przez komórki cewek proksymalnych. W tym kontekście – nie jestem pewien istnienia „receptorów zależnych od megaliny” (str. 28).
- metformina nie jest lekiem nefrotoksycznym (stwierdzenie takie pada zarówno we Wstępie, jak i w części metodycznej obu prac oryginalnych); co więcej, szereg danych wskazuje na właściwości nefroprotektoryjne tego leku. Odstawianie metforminy w sytuacji zagrożenia AKI nie jest zatem dyktowane jej nefrotoksycznością, ale raczej wyeliminowaniem (bardzo niewielkiego) ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej wywołanej przez metforminę już po ewentualnym rozwinięciu się AKI i nałożenia się *metformin-associated lactic acidosis (MALA)* na związane z AKI zaburzenia metaboliczne i zaburzenia równowagi kwasowo – zasadowej. Z tych samych powodów metforminy nie stosuje się przewlekłe, gdy GFR spada poniżej 30 ml/min./1,73m².

Cieszę się, że Autorka wskazała na rolę HIF1 α w procesie RIPC - jest to dla nefrologa szczególnie ważne, ponieważ ten czynnik transkrypcyjny uczestniczy w ochronie komórek i tkanek przed niedotlenieniem, w syntezie endogennej erytropoetyny w nerkach, a terapeutyczne manipulacje wewnątrzkomórkową ekspresją HIF1 α są nową metodą leczenia niedokrwistości nerkopochodnej i profilaktyki uszkodzenia niedokrwienno – reperfuzyjnego. *Last but not least* – za odkrycie HIF1 α i opisanie jego roli jako „sensora tlenowego” William Kaelin, Jr., Sir Peter Ratcliffe oraz Gregg Semenza otrzymali w roku 2019 nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny. Warto wspomnieć, że RIPC jest także metodą stosowaną w zmniejszaniu uszkodzenia niedokrwienno – reperfuzyjnego w transplantologii (m.in. nerek).

Jak wspomniano, publikacje zostały już zrecenzowane, pozwolę sobie zatem poczynić kilka uwag, wczuwając się w rolę recenzenta powołanego przez redakcję czasopism. Pominę przy tym publikację nr 1, która jest wyczerpującym i bardzo dobrze napisanym artykułem poglądowym, doskonale opisującym zagadnienie hartowania przez niedokrwienie w teorii patofizjologicznej i praktyce klinicznej.

W odniesieniu do publikacji nr 2 (i w części – do publikacji nr 3) mam następujące uwagi:

- czy zastosowany w pracach protokół RIPC jest oryginalny, czy wynika z opisanej wcześniej metodyki (w którejś z wcześniej opublikowanych prac?); w samej publikacji w tym miejscu brak cytowania odnoszącego się do ewentualnego opisu takiego protokołu
- na stronie 191 jest błąd, który zapewne jest zawiniony przez Redakcję: „*the difference was not statistically significant (p= 0.037)*”
- zaskakuje zastosowanie wzoru Cockcrofta – Gaulta do oceny czynności nerek. Jak wiadomo, stosowane obecnie wzory (MDRD, CKD-EPI, C-G) różnią się swoją czułością w rozpoznawaniu AKI, a ponadto – różnią się także pod względem zgodności z referencyjnymi pomiarami GFR (np. za pomocą klirensu substancji referencyjnych). W piśmiennictwie przyjęto ponadto, że wzór C-G opisuje klirens kreatyniny (a nie eGFR) i nie jest normalizowany do powierzchni ciała. Czy Autorka mogłaby wskazać powody wyboru wzoru C-G?
- zaletą publikacji jest dobrze zdefiniowana grupa badana: OPCAB. Mam jedynie pytanie, czy liczba wykonanych pomostów była identyczna w obu grupach. Co za tym idzie, czy czas samego zabiegu był podobny?
- w obu publikacjach autorzy wspominają o odstawianiu pochodnych sulfonylomocznika na 24 godziny przed zabiegiem. Wyłącznie dla zaspokojenia mojej ciekawości – czy jest to okres wystarczający dla ustąpienia ich działania (niezależnie od rodzaju preparatu), czy też niektóre z tych leków (zwłaszcza w formule *extended release*, obecnie preferowanej) mogą działać dłużej?

W odniesieniu do publikacji nr 3 mam następujące uwagi:

- interesujące, że autorzy na stronie 2 odstawiali inhibitor kalcyneuryny, podczas, gdy choroby autoimmunologiczne (i jak rozumiem – stan po przeszczepieniu

narządu) były przeciwwskazaniami do włączenia do badania (a tam stosuje się inhibitory kalcyneuryny).

- w tym przypadku zastosowano wzór MDRD do oceny eGFR – jest to wartość automatycznie wyliczana przez laboratoria i ten wybór jest dla mnie znacznie bardziej oczywisty, niż w przypadku publikacji nr 2 (Cockcroft – Gault) – to tylko komentarz.

Podsumowując, prace nr 2 i 3 są napisane w sposób przejrzysty, koncepcja i sposób zaprojektowania badań (w tym interwencji terapeutycznej) jak i sposób oceny skutków interwencji terapeutycznej są bez zarzutu. Ogólniejsza interpretacja wyników badania opisanego w publikacji nr 2 jest istotnie ograniczona liczbą włączonych Pacjentów (na co autorzy wskazują w sekcji „Limitations”). Odpowiedź na powyższe, drobne uwagi doprecyzowujące aspekty metodyczne prac z całą pewnością nie będzie stanowić dla Doktorantki żadnego problemu.

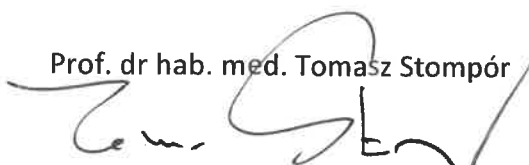
Wniosek nr 1 (korespondujący z celem nr 1 projektu) jest w moim odczuciu nieuprawniony, ponieważ cel nr 1 nie został zrealizowany. Wszelkie rozważania epidemiologiczne oparte o grupę 28 pacjentów nie mają większego znaczenia. We wnioskach 4 i 8 powinno się raczej mówić o roli NGAL w predykcji wystąpienia AKI. Jak Autorka wspomina bowiem we wstępie i z czym się zgadzam, AKI rozpoznajemy nadal w oparciu o zmiany w stężeniu S_{Cr} , wartości GFR i/lub objętości moczu – zmiany w stężeniu NGAL nie dają podstaw do rozpoznania AKI.

Na zakończenie kilka uwag natury językowej i stylistycznej:

Zdecydowanie preferuję wyrażenie „badanie przeprowadzone w grupie chorych”, zamiast „na grupie chorych” (różnica wydaje mi się istotna). Pani Doktor pisze na stronie 28, że „NGAL jest resorbowany”. Ponieważ NGAL to lipokalina, to jest **ona** resorbowana. Okres czasu jest przez wielu uznawany za pleonazm – okres jest bowiem jedną z miar czasu. Odnośnie do tekstów anglojęzycznych mam pytanie o definicję pojęcia „*heart attack*” (historię takiego „zdarzenia” Autorka badała w grupach zakwalifikowanych do obu obserwacji). Nie będąc kardiologiem traktuję pojęcie „atak serca” jako mało precyzyjne wyrażenie z języka potocznego – ale oczywiście mogę się mylić.

Szanowna Pani Dziekan, rozprawa doktorska lek. Karoliny Stokfisz jest przykładem interesującego projektu badawczego. Dowodzi ona umiejętności planowania i realizowania oryginalnych i – co ważne i nieczęste w pracach doktorskich – interwencyjnych projektów klinicznych. Z satysfakcją wnoszę do Pani Dziekan o dopuszczenie lek. Karoliny Stokfisz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przedstawiona rozprawa spełnia w mojej opinii wymagania ustawowe, a wysoka jakość merytoryczna i poziom naukowy skłaniają do sformułowania wniosku o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. med. Tomasz Stompór



Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chorób Wewnętrznych

Wydział Nauk Medycznych

Uniwersytet Warmińsko – Mazurski w Olsztynie