Katowice 21.07.2023

Recenzja pracy doktorskiej Lek. Katarzyny Szczecińskiej

Wpływ doustnej suplementacji wodorowęglanu sodu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i wskaźniki stanu odżywienia u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo

Zaburzenia czynności nerek w zakresie regeneracji i reabsorpcji jonów wodorowęglanowych, a także wydzielania jonów wodorowych do płynu cewkowego są przyczyną kwasicy występującej w przewlekłej chorobie nerek (PChN). Kwasica metaboliczna (kwasica nieoddechowa) u chorych z PChN to zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej przebiegające ze zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów w osoczu lub krwi żylnej poniżej 22 mmol/l. Częstość występowania kwasicy metabolicznej w PChN wynosi około 20%. Przyczynami kwasicy metabolicznej u chorych z PChN są niedostateczne w stosunku do ilości powstałych kwasów endogennych wytwarzanie wodorowęglanów w komórkach cewek dalszych w procesie amoniogenezy, zaburzone wydzielanie protonów w cewkach bliższych i dalszych, a także upośledzenie zwrotnego wchłaniania wodorowęglanów w cewkach nerkowych. W następstwie kwasicy metabolicznej w PChN dochodzi do zaburzenia licznych procesów metabolicznych, prowadzącego do nieprawidłowej czynności wielu układów i narządów. Wyniki licznych, doświadczeń na zwierzętach i badań obserwacyjnych wskazują, że kwasica metaboliczna pobudza postęp PChN. Natomiast wyniki badań interwencyjnych wskazują, że leczenie kwasicy metabolicznej wodorowęglanem sodu zwalnia postęp PChN. Obecnie uważa się, że leczenie kwasicy metabolicznej u chorych z PChN jest jednym czterech głównych filarów postępowania nerkoochronnego.

Tematem recenzowanej rozprawy pracy była ocena wpływu podawania wodorowęglanu sodu chorym z PChN w stadium G3-G5 leczonych zachowawczo na wskaźniki uszkodzenia nerek, parametry stanu odżywienia, kontrolę ciśnienia tętniczego oraz sztywność naczyń tętniczych.

Należy mieć nadzieję, że przeprowadzanie badań podobnych do analiz będących treścią rozprawy, pozwoli na lepsze zrozumienie wielokierunkowego wpływu leczenia kwasicy

MM

metabolicznej na czynność licznych narządów u chorych z PChN, jak i pozwoli na ustalenie pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowanej interwencji.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ. Liczy 91 strony, w tym 9 rycin i 12 tabel. Pod koniec pracy po *Piśmiennictwie* zamieszczone zostały streszczenia w języku polskim i angielskim. Spis dobrze dobranego, aktualnego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa (168 pozycji) jest zamieszczony po *Wnioskach*. Forma edytorska pracy z wyraźnym podziałem poszczególnych rozdziałów na podrozdziały niewątpliwie ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią dysertacji.

W obszernym, ciekawie napisanym *Wstępie* Doktorantka wprowadziła czytelnika w tematykę pracy zamieszczając szczegółowe informacje dotyczące kwasicy metabolicznej u chorych z PChN. Na początku tego rozdziału Autorka przedstawiła definicję i klasyfikację PChN. Doktorantka podała w formie tabelarycznej i omówiła w tekście rozprawy informacje dotyczące poszczególnych stadiów tej choroby. Następnie przedstawiła epidemiologię PChN i i jej powikłania podkreślając znaczenie chorób układu krążenia. Związki chorób układu krążenia, PChN i kwasicy metabolicznej były tematem kolejnego podrozdziału *Wstępu*. Następnie, Lek. Katarzyna Szczecińska omówiła definicję i patogenezę kwasicy metabolicznej w PChN. Złożone mechanizmy wytwarzania wodorowęglanów w nerkach zilustrowała trafnie zaprojektowaną ryciną. Następnie Doktorantka zamieściła informacje dotyczące epidemiologii kwasicy metabolicznej w PChN, cytując m.in. badania przeprowadzane w populacji polskiej. W kolejnej części *Wstępu* rozprawy doktorskiej Autorka przedstawiła dane dotyczące kwasicy metabolicznej jako czynnika przyspieszającego postęp PChN, pochodzące zarówno z doświadczeń na zwierzętach jak i klinicznych badań obserwacyjnych. Kontynuacją tego wątku jest treść kolejnych dwóch podrozdziałów *Wstępu* dotyczących wpływu kwasicy metabolicznej na rozwój powikłań PChN i na śmiertelność pacjentów z PChN. *Wstęp* został zakończony omówieniem niefarmakologicznych i farmakologicznych metody wyrównywania kwasicy metabolicznej.

Wstęp rozprawy doktorskiej jest starannie napisany i dowodzi szerokiej wiedzy Doktorantki. Informacje podane w nim są odpowiednio usystematyzowane, są szczegółowe i wyczerpujące.

Po *Wstępie* rozprawy doktorskiej Autorka zamieściła rozdział *Cel pracy*. W tym krótkim rozdziale Autorka uzasadniła w sposób zwięzły celowość przeprowadzonych badań. Wymienionymi przez Doktorantkę celami pracy doktorskiej były ocena wpływu podawania wodorowęglanu sodu chorym z PChN w stadium G3-G5 leczonych zachowawczo na:

wskaźniki uszkodzenia nerek w tym progresję przewlekłej choroby nerek, parametry stanu odżywienia, kontrolę ciśnienia tętniczego oraz sztywność naczyń tętniczych.

Podjęty przez Lek. Katarzynę Szczecińską temat porusza istotne i jak dotąd w niepełnym stopniu zbadane zagadnienia dotyczące leczenia kwasicy metabolicznej w PChN, i jest nadzwyczaj trafny, z punktu widzenia poznawczego, jak i mogący mieć istotne implikacje kliniczne.

Jak to przedstawiono w rozdziale *Metody*, badanie kliniczne, którego wyniki są przedmiotem pracy doktorskiej miało charakter badania prospektywnego, interwencyjnego jedynie z chorymi poddanymi interwencji, bez chorych nie poddanych interwencji lub otrzymujących placebo. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Bioetycznej Uniwersytu Medycznego w Łodzi. W pracy doktorskiej Doktorantka podała numer i datę odpowiedniej uchwały Komisji Bioetycznej.

Do badania, którego wyniki są przedmiotem pracy doktorskiej, zakwalifikowano 27 chorych z PChN z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 leczoną zachowawczo i kwasicą metaboliczną z HCO_3 < 22 mmol/l dotąd nie leczoną. Badanie ukończyło 23 chorych. Kryteria kwalifikacji do badania jak i kryteria wykluczające z udziału w badaniu zostały ustalone w sposób bardzo staranny. Kryterium rozpoznania kwasicy metabolicznej zastosowane w pracy jest powszechnie uznawane i zgodne ze stanowiskami grup ekspertów.

U wszystkich chorych poddanych badaniu stosowano wodorowęglan sodu, doustnie w dawce 2 g w formie opłatka, codziennie, rano na czczo, przez 3 miesiące.

U chorych poddanych badaniu dwukrotnie przed interwencją i po 3 miesiącach stosowania wodorowęglanu sodu wykonano pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost i obliczenie BMI), 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM), pomiar prędkości fali tętna, oznaczenie w surowicy stężenia: sodu, potasu, kreatyniny, albumin, białka całkowitego, wapnia, fosforu, PTH, NT-proBNP, CRP, morfologii krwi, równowagi kwasowo-zasadowej z krwi włośniczkowej oraz białka, albuminy, sodu i kreatyniny z pierwszej porannej próbki moczu oraz ocenę eGFR za pomocą wzoru CKD-EPI. Ponadto na koniec badania zebrano wywiady dotyczące zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji. jak i wywiady co do przyjmowanych leków oraz zmian w farmakoterapii, ze szczególnym uwzględnieniem dawek leków przeciwnadciśnieniowych.

Na uwagę zasługuję fakt przeprowadzenie w badaniu będącym treścią rozprawy licznych wielokierunkowych badań wykonanych przy użyciu zarówno metod fizykalnych jak i laboratoryjnych.

W rozdziale *Metodyka badań* niestety nie podano jakim testem określano znamienność różnic zmiennych o rozkładzie normalnym, a jedynie zaznaczono, że w celu oceny różnic wewnątrzgrupowych dla zmiennych o rozkładzie odmiennym od normalnego zastosowano test sumy rang Wilcoxon dla par obserwacji.

W rozdziale *Wyniki* Autorka prezentuje w sposób uporządkowany uzyskane wyniki. Wyniki wielokierunkowej analizy zebranych danych zostały przedstawione bardzo starannie. Liczne tabele (w liczbie 9) oraz ryciny (w liczbie 7) niewątpliwie ułatwiają czytelnikowi zapoznanie się z treścią tego rozdziału dysertacji.

Na początku rozdziału *Wyniki* Doktorantka przedstawiła charakterystykę demograficzną i kliniczną grupy badanej. W rozprawie przejrzyście i szczegółowo scharakteryzowano grupę badaną, co wskazuje na dobrą znajomość podejmowanej w pracy tematyki. Jedyna, uwaga natury językowej dotyczy tabeli 4 w której charakteryzując leki przeciwnadciśnieniowe użyto sformowań żargonowych: beta-blokery i alfa-blokery, zamiast odpowiednio: antagoniści receptorów β-adrenergicznych i antagoniści receptorów α-adrenergicznych. Ponadto Autorka w tekście rozprawy używa pojęć - leki hipotensyjne i leczenie hipotensyjne zamiast prawidłowych określeń - leki przeciwnadciśnieniowe i leczenie przeciwnadciśnieniowe.

W kolejnej części rozdziału *Wyniki* Lek. Katarzyna Szczecińska przedstawiła dane dotyczące wpływu stosowania wodorowęglanu sodu na wyniki uzyskane w oznaczeniach parametrów równowagi-kwasowo zasadowej i badań biochemicznych krwi i moczu. Doktorantka stwierdziła min. zwiększenie pH i stężenia HCO_3^- we krwi.

W tekście rozprawy, w tabeli 5 jak i na rycinie 2 przedstawiono pH jako wartości średnie i odchylenie standardowe. Nie jest to odpowiednie, ponieważ nieprawidłowym jest dokonywaniem działań arytmetycznych, którymi jest m.in. wyliczanie średnich i odchyleń standardowych, na wartościach będącymi logarytmami. Aby takie działania prawidłowo przeprowadzić należało uprzednio przeliczyć stężenia jonów wodorowych z ujemnych logarytmów na wartości bezwzględne tj. nmol/l.

Niestety w rozprawie nie podano, u jakiego odsetka chorych uzyskano wyrównanie kwasicy metabolicznej tj. osiągnięto docelowe stężanie wodorowęglanów we krwi, jak również nie przeprowadzono porównania chorych u których osiągnięto wyrównanie kwasicy metabolicznej z chorymi u których nie osiągnięto docelowych stężeń wodorowęglanów we krwi.

Analizując wyniki badań biochemicznych krwi i moczu Doktorantka stwierdziła min. podobną czynność wydalniczą nerek przed i po interwencji, oraz zwiększenie stężeń białka,

albumin, białka C-reaktywnego parathormonu i NT-pro BNP w osoczu jak i zwiększenie albuminurii po okresie stosowania wodorowęglanu sodu.

Stosowanie wodorowęglanu sodu spowodowało zwiększenie stężenie hemoglobiny we krwi, liczby erytrocytów i hematokrytu. Jak wynika ryciny 8 efekt zwiększenia stężenie hemoglobiny we krwi dotyczył w największym stopniu 3 chorych z najbardziej nasiloną niedokrwistością, co podkreśla istotne znaczenie kliniczne tej interwencji w leczeniu niedokrwistości. Szkoda, że Autorka nie pogłębiła w dysertacji analiz dotyczących tego aspektu leczenia kwasicy metabolicznej, m.in. wyliczając jak wielu chorych osiągnęło pełną korektę niedokrwistości przy pomocy stosowania wodorowęglanu sodu, jak i próbując ustalić, przy pomocy analiz innych niż badania korelacyjne, jakie czynniki determinują zwiększenie stężenia hemoglobiny pod wpływem stosowanej interwencji.

Wyniki badań fizykalnych pozwoliły na stwierdzenie, że podawania wodorowęglanu sodu nie wpłynęło na wielkość ciśnienia tętniczego w dobowych 24-godzinnych pomiarach, jak i na prędkość fali tętna.

W ostatniej części rozdziału *Wyniki* Doktorantka przedstawiła wyniki analiz powiązań zmiany stężenia wodorowęglanów ze zmianami pozostałych poddawanych ocenie w pracy parametrów nie wykazując w znakomitej większości analiz istotnych korelacji.

Kolejny rozdział dysertacji, *Dyskusja*, jest poprowadzona bardzo szeroko i skrupulatnie. Rozdział ten zawiera rzeczową i samodzielną interpretację wyników, a Doktorantka skonfrontowała własne wyniki z rezultatami uzyskanymi przez autorów innych prac. Na szczególne uznanie zasługują w opinii recenzenta błyskotliwe i oryginalne akapity dyskusji dotyczące interpretacji wyników zmian białkomoczu, stężeń PTH w osoczu, czy też nie występowania efektu hipertensynogennego wodorowęglanu sodu.

Tym niemniej interpretacja niektórych wyników badań cytowanych w dyskusji wymaga pogłębienia. Negatywne wyniki badań nad wpływem leczenia wodorowęglanem sodu na postęp PChN w cytowanych badaniach autorstwa Melamed i wsp. i Raphael i wsp. nie mogą być wprost porównywane z wynikami badania będącego przedmiotem rozprawy, gdyż w tych powyżej cytowanych badaniach interwencja dotyczyła chorych bez kwasicy metabolicznej. Ponadto, negatywny wynik badań nad wpływem leczenia wodorowęglanem sodu na progresję PChN w cytowanej pracy przedstawiającej wyniki badania BICARB może wynikać z faktu, że w tym badaniu stężenia wodorowęglanów w osoczu na koniec obserwacji były takie same w grupie poddanej interwencji jak i u której stosowano placebo.

Powyższe uwagi krytyczne dotyczące niektórych wątków *Dyskusji* nie zmniejszają ogólnej pozytywnej oceny tego rozdziału dysertacji.

NM

Na dojrzałość badawczą Doktorantki wskazują zawarte pod koniec rozdziału *Dyskusja* uwagi dotyczące ograniczeń badania będącego treścią pracy doktorskiej. Autorka podkreśla niewielką liczbę badanych chorych oraz krótki okres obserwacji oraz brak grupy kontrolnej. Te ograniczenia badania nie mają jednak charakteru bezwzględnego. W badaniu przeprowadzonym w jednym ośrodku trudno w określonym czasie zgromadzić większą liczbę chorych z kwasicą metaboliczną, którzy wyrażą zgodę na udział w badaniu.

Rozprawę kończą 4 wnioski, których treść jest zgodna z celami pracy. Treść wniosków 2-4 logicznie wynika z analiz wyników uzyskanych w badaniu będącym treścią rozprawy doktorskiej. Wniosek pierwszy, wskazujący na to, że stosowanie wodorowęglanu sodu u chorych z PChN w stadium G3-G5 leczonych zachowawczo z kwasicą metaboliczną nie wpłynęło istotnie na progresję przewlekłej choroby nerek, w opinii recenzującego, nie został poprawnie sformułowany. Pomimo obiecujących wyników doświadczeń na zwierzętach, w medycynie klinicznej w znakomitej większości sytuacji nie udało do doprowadzić do regresji PChN, tj. trwałej i ewidentnej poprawy czynności nerek. Dlatego celem leczenia nerkoochronnego pozostaje zahamowanie postępu PChN tj. zmniejszenie szybkości ubytku eGFR. W ocenianym badaniu, eGFR po 3 miesiącach interwencji był taki sam jak przed interwencją. Wynik ten jedynie sugeruje, że można przypuszczać, że doszło do zahamowania postępu PChN. Aby to wykazać, należałoby by porównać postęp PChN u chorych poddanych interwencji z chorymi nie poddanych interwencji lub otrzymujących placebo. W omawianym badaniu taka grupa chorych nie występowała. Tak więc, projekt badania nie uwzględniający grupy kontrolnej, czy też innych możliwości badawczych które stwarza np. badanie typu tzw *cross-over*, uniemożliwia w sposób precyzyjny ustalenie czy interwencja wpływa na postęp PChN. W opinii recenzenta uprawnionym wnioskiem badania jest stwierdzenie jedynie, że czynność nerek była porównywana przed i po interwencji polegającej na stosowaniu wodorowęglanu sodu w czasie 3 miesięcy.

Piśmiennictwo obejmuje prace do 2022 roku, które są prawidłowo dobrane i odpowiednio cytowane w tekście.

W tekście rozprawy Doktorantka nie ustrzegła się nielicznych drobnych błędów typograficznych.

Oceniając pracę, pomimo pewnych uwag krytycznych przedstawionych w recenzji, należy podkreślić umiejętność Doktorantki skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi. Praca jest dobrym opracowaniem odpowiednio dobranego materiału

klinicznego z zastosowaniem w większości jej aspektów adekwatnych narzędzi badawczych. Rozprawa została dobrze opracowana pod względem edytorskim.

Autorka dowiodła zdolności prowadzenia oryginalnych badań klinicznych oraz wykazała się dobrym przygotowaniem merytorycznym i umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych.

Kończąc pragnę jeszcze raz podkreślić istotne walory poznawcze i praktyczne wykonanych badań. Za najważniejsze osiągnięcie badawcze ocenianej rozprawy należy uznać wykazanie przez Doktorantkę, że stosowanie wodorowęglanu sodu u chorych z PChN z kwasicą metaboliczną poprawia stan odżywienia chorego, wykazuje działania zapobiegające niedokrwistości i nie ma właściwości hipertensynogennych. Stwierdzenie, powyżej wymienionych jakże korzystnych efektów stosowania wodorowęglanu sodu u chorych z PChN i kwasicą metaboliczną już po 3 miesiącach interwencji, ma doniosły wymiar praktyczny, wspierając stanowiska grup ekspertów postulujące konieczność aktywnej diagnostyki i odpowiedniego leczenia kwasicy metabolicznej w PChN.

W podsumowaniu recenzji, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Katarzyny Szczecińskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) wymagane na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak

93 45 31 Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista nefrolog
Specjalista hipertensjolog

nM