

Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych

Instytut Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Oleś

„Ocena stężenia miedzi, żelaza, markera nowotworowego Ca-125 oraz NTproBNP u osób z przewlekłą niewydolnością serca”

Niewydolność serca (ang. HF) jest istotnym problemem medycznym o zróżnicowanej etiologii i manifestacjach klinicznych. Niewydolność serca w Polsce dotyczy ok. 1,4 miliona osób i odpowiada za ok. 150 tysięcy zgonów rocznie, co równa się śmiertelności na poziomie 10-15%. Przeżywalność 5-letnia od postawienia diagnozy szacowana jest na 50% w przewlekłej niewydolności serca (CHF), co stanowi rokowanie gorsze niż w części chorób nowotworowych. Według danych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, leczenie niewydolności serca w Polsce wymaga nakładu ponad 3 miliardów złotych rocznie, co podkreśla także istotność ekonomiczną tego schorzenia. Na tle krajów Europy północnej i zachodniej Polska wyróżnia się wyższym odsetkiem hospitalizacji, mniejszym dostępem do rehabilitacji i wyższą śmiertelnością chorych z CHF, mimo podobnej dostępności do nowoczesnych leków i ich refundacji.

Rozpowszechnienie niewydolności serca oraz jej koszty zdrowotne, społeczne i ekonomiczne uzasadniają dalsze badania nad patofizjologią i leczeniem tej choroby, zwłaszcza w populacji polskiej.

Rozprawa doktorska mgr Izabeli Oleś pt. „Ocena stężenia miedzi, żelaza, markera nowotworowego Ca-125 oraz NTproBNP u osób z przewlekłą niewydolnością serca” wpisuje się w zapotrzebowanie na badania nad charakterystyką polskiej populacji pacjentów z CHF, która jest niezbędna do dalszych badań i podejmowania prób poprawy leczenia i przeżywalności w tej grupie chorych.

We wstępie kandydatka do stopnia naukowego doktora (dalej: Doktorantka) w sposób obszerny opisała definicje, podziały oraz epidemiologię niewydolności serca, ze szczegółowym

uwzględnieniem danych dla poszczególnych województw, zgodnie w aktualnymi informacjami z Głównego Urzędu Statystycznego. Następnie wyczerpująco opisała znaczenie NTproBNP oraz Ca-125 w CHF i innych sytuacjach klinicznych. Monografia zawiera również opis znaczenia i zaleceń dotyczących oznaczania miedzi i żelaza w CHF, a także uzupełniania ich niedoborów. W opisie znaczenia mikroelementów wartością dodaną byłyby informacje na temat enzymów, dla których funkcjonowania niezbędne są jony tych pierwiastków, takich jak cytochromy łańcucha oddechowego w mitochondriach, oksydaza cytochromowa, katalaza, peroksydaza, ceruloplazmina czy dysmutaza ponadtlenkowa. Enzymy te mają fundamentalne znaczenie dla procesów oddychania komórkowego, generacji ATP, a także metabolizmem części leków, stąd ich rola w CHF jest istotna, a informacje te wzbogaciłyby wstęp i podkreśliły zasadność podjętych badań. Dodatkowym, atutem byłaby wzmianka na temat osi miedź-żelazo, w której przy braku funkcjonalnej miedzio-zależnej ceruloplazminy, żelazo gromadzi się w tkankach, ale nie jest dostępne dla szpiku kostnego, prowadząc do niedokrwistości odpornej na suplementację żelaza.

Doktorantka skupiła się w pracy na oznaczeniu stężenia miedzi, żelaza, CA-125 oraz NT-proBNP uzasadniając badanie potencjalną rolą w diagnostyce, monitorowaniu a w perspektywie możliwe także poprawie jakości życia, co jest uzasadnione, jako że w przypadku miedzi czy żelaza istnieje możliwość farmakologicznej ingerencji w ich stężenia. Co istotne, w swoim wyborze doktorantka kierowała się także dostępnością badań, co ma znaczenie w ewentualnym zastosowaniu na szerszą skalę.

Cel pracy oraz hipoteza badawcza pracy doktorskiej zostały jasno sprecyzowane.

Część 3. Materiał i metodyka jasno określa kryteria włączenia i wykluczenia. Precyzuje problemy badawcze i definiuje narzędzia oraz metody laboratoryjne, za pomocą których odpowiedziano na zadane pytania. Na szczególną uwagę zasługuje wyczerpujący i klarowny opis analizy statystycznej, w którym brakuje jednak oszacowania wielkości próby badanej.

W tabeli 3 podano zakresy referencyjne badanych parametrów, jednakże zabrakło w niej odniesień do literatury, co byłoby przydatne, zwłaszcza, że tabela zawiera normy NTproBNP w odniesieniu do wieku, co nie jest powszechnie stosowaną korektą. W praktyce klinicznej stosuje się normę uniwersalną, wspomnianą przez Doktorantkę we wstępie.

W dalszej części monografii Doktorantka prezentuje wyniki badań dla 103 pacjentów z CHF oraz 52 osób stanowiących grupę kontrolną. Grupę badaną stanowią przede wszystkim mężczyźni, mediana wieku to 71 (62-76) lat, najczęściej obciążona dodatkowo nadciśnieniem

tętnicznym, zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz cukrzycą typu 2. Potwierdza to, że badana grupa jest reprezentatywna dla ogólnej populacji chorych z CHF, co podkreśla pozytywną wartość przeprowadzonego badania.

Doktorantka prawidłowo opisuje szereg ciekawych różnic między grupą badaną i kontrolną oraz zależności między nimi. Stwierdzono istotne różnice we wszystkich analizowanych parametrach: w tym wyższe stężenia miedzi ($p < 0,001$), CA-125 ($p = 0,024$) oraz NT-proBNP ($p < 0,001$) oraz niższe stężenie żelaza ($p = 0,019$) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Wartością dodaną jest fakt podania przez Doktorantkę wartości odstających i ekstremalnych, które występowały w obu grupach, częściej w CHF, co potwierdza rzetelność przeprowadzonych badań oraz wnikliwość autorki. W kolejnej części Doktorantka przedstawiła odsetek uczestników badania, u których badane parametry były poza wartościami referencyjnymi, również stwierdzając istotne różnice między grupami. Ponadto stwierdziła interesującą zależność stężenia miedzi od płci, tj. wyższe jej poziomy u mężczyzn ($p = 0,002$). Doktorantka opisała również ujemną korelację wieku i stężenia żelaza. Niejasny jest kierunek korelacji między wiekiem, a stężeniem NTproBNP, jako że w tabeli 16. Rho dla tej zależności wynosi $-0,223$, zaś w tekście napisano, że korelacja jest dodatnia. Biorąc pod uwagę dane literaturowe oraz dyskusję Doktorantki, przyjmuję, że znak ‘-’ przy rho $0,223$ dla NT-proBNP w tabeli jest przeoczeniem.

Za bardzo ciekawe i warte dalszych badań uważam wyniki przedstawione w tabeli 19, gdzie Doktorantka stwierdziła dodatnią korelację pomiędzy NT-proBNP a stężeniem miedzi ($\rho = 0,366$; $p < 0,001$ oraz dodatnią korelację pomiędzy CA-125 a stężeniem miedzi ($\rho = 0,331$; $p < 0,001$), a także dodatnią korelację pomiędzy NT-proBNP a CA-125 ($\rho = 0,521$; $p < 0,001$) oraz ujemną korelację pomiędzy NT-proBNP a stężeniem żelaza ($\rho = -0,325$; $p < 0,001$).

W części opisującej wyniki zastrzeżenie budzi pisownia „cukrzyca typu II” zamiast rekomendowanej przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz Światową Organizację Zdrowia pisowni z cyfrą arabską (cukrzyca typu 2). Błąd ten nie wpływa jednak na wartość merytoryczną pracy. Drobną błąd wkradł się także na stronę 39, gdzie napisano, że 70 pacjentów stanowi 45,2%. Niemniej, na Ryc. 2 na kolejnej stronie podano już wartość prawidłową.

W mojej ocenie tabele 5. oraz 10., a także opis w tekście powtarzający ich zawartość są zbędne, jako że zawierają charakterystykę grup badanej i kontrolnej uwzględniając głównie

kryteria wykluczenia z badania, stąd oczywistym jest, że 100% uczestników tak w dobranej kohorcie,

i grupie kontrolnej nie stosowało leków immunosupresyjnych, nie miało wywiadu ostrego zespołu wieńcowego czy udary mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy etc.

Grupa kontrolna i badana różniły się pod względem płci i wieku, co stanowi ograniczenie badania. Tabela 12 porównująca te parametry nie uwzględnia wartości p, stąd nie można jednoznacznie stwierdzić, czy różnice są istotne, choć tak należy założyć patrząc na liczby bezwzględne i odsetkowe.

W części 'Dyskusja' Doktorantka prawidłowo odniosła swoje wyniki do dostępnych danych literaturowych, skupiając się w większości na publikacjach z czasopism międzynarodowych, które ukazały się w ostatnich 5 lub 10 latach, co pokazuje, że Doktorantka potrafi umieścić wyniki badań własnych w kontekście aktualnej wiedzy. W osobnym podpunkcie Doktorantka opisała ograniczenia badania. Są one trafnie spostrzeżone, uwzględniając m.in. liczebność grup, jednoośrodkowość badania oraz jego przekrojowy charakter oraz wpływ leczenia farmakologicznego i parametrów metabolicznych. Zabrakło jednak w tej części odniesienia do znaczących różnic wieku i płci między grupą badaną i kontrolną, co mogło istotnie wpłynąć na badane parametry.

Autorka pracy na podstawie swoich wyników poprawnie wyróżniła kierunki dalszych badań, **takie jak badania wieloośrodkowe na większych grupach** oraz prospektywną ocenę zmian stężeń miedzi, żelaza, CA-125 oraz NT-proBNP w przebiegu CHF oraz ich związku z krytycznymi zmiennymi klinicznymi, jak ryzyko hospitalizacji i śmiertelność. Ponadto, zwróciła uwagę na celowość rozszerzenia analiz o zaawansowane parametry gospodarki żelazowej, a także markery stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego.

Na zakończenie Autorka przedstawiła sześć trafnych wniosków, które odpowiadają celowi badawczemu i są spójne z wynikami analiz.

Podsumowując stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska pani mgr Izabeli Oleś spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Nauk o Zdrowiu Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach wniosek o dopuszczenie mgr Izabeli Oleś do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Z poważaniem



Dr hab. n. med. Elżbieta Paszek