

Dr hab. med. Wojciech Myśliński
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Staszica 20-081 Lublin

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Michała Springera z PNSMBN UMP pt.:
„Ocena osoczowego stężenia kardiotrofiny-1 u chorych z nieprawidłową masą ciała”.

Nieprawidłowa masa ciała, obejmująca zarówno osoby z niską masą ciała, jak i osoby z nadwagą i otyłością, stanowi istotny problem kliniczny, dotyczący znaczącej części populacji krajów wysokorozwiniętych. W naszym kręgu cywilizacyjnym cechy niedożywienia obserwujemy zwykle w grupie chorych ze schorzeniami onkologicznymi, aczkolwiek cechy kacheksji występują także u chorych ze schorzeniami kardiologicznymi (*cachexia cardiaca*) i pulmonologicznymi, a niska masa ciała stanowi u tych chorych zły rokowniczo czynnik.

W rozwoju kacheksji nowotworowej kluczową rolę odgrywają zaburzenia łaknienia. U pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi dochodzi do zaburzeń fizjologicznej równowagi między działaniem czynników anoreksygenicznych, czyli hamujących łaknienie i czynników oreksygenicznych, czyli pobudzających łaknienie. Ta fizjologiczna równowaga oparta jest na działaniu czynników o charakterze neuroendokrynnym, do których zalicza się między innymi takie czynniki anoreksygeniczne jak leptyna, czynnik uwalniający kortykotropinę (*ang. corticotropin-releasing factor, CRF*) i melanokortynę oraz czynniki oreksygeniczne, takie jak. grelina, neuropeptyd Y, endogenne opioidy i oreksyna. U pacjentów ze



schorzeniami nowotworowymi dochodzi do zwiększonego wydzielania czynników hamujących apetyt, co w konsekwencji prowadzi do utraty masy mięśniowej i tłuszczowej. Istotną rolę odgrywa także nasilenie procesów glikolizy beztlenowej, co prowadzi do ujemnego bilansu energetycznego i wpływa znacząco

W patogenezie rozwoju kacheksji nowotworowej należy uwzględnić także rolę cytokin, takich jak czynnik martwicy guza- α (*TNF α*), interleukina-1 (*ang. interleukin, IL*), interleukina-6 oraz interferon-gamma (*ang. interferon-gamma, IFN- γ*). Wykazano, że rozwój kacheksji nowotworowej koreluje ze stężeniami *TNF α* , IL-1 i IL-6 w surowicy krwi. Także nasilenie stanu zapalnego, wyrażone jako wzrost stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi koreluje ze spadkiem masy ciała w przebiegu choroby nowotworowej i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u chorych hospitalizowanych.

Terapia pacjentów z kacheksją ma na celu głównie poprawę jakości życia, wyrażającą się zwiększeniem łaknienia, przeciwdziałaniem jadłowstrętowi, zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała oraz ogólną poprawą samopoczucia. W farmakoterapii chorych z kacheksją wykorzystuje się między innymi glikokortykosteroidy, trwają także poszukiwania leków antykachektycznych o działaniu antycytokinowym, blokującym szlaki metabolizmu *TNF α* , IL-6 i IL-1.

Na przeciwstawnym biegunie zaburzeń odżywienia lokuje się otyłość, stanowiąca istotny, niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W szeregu badań wykazano, że otyłość wiąże się z generowaniem przewlekłego stanu zapalnego, a w patogenezie powikłań otyłości znaczącą rolę odgrywa aktywacja makrofagów, limfocytów T i B oraz szeregu cytokin, między innymi *TNF α* , IFN γ oraz grupy interleukin. W terapii pacjentów z nadwagą/otyłością wykorzystuje się szereg metod, począwszy od zmian stylu życia i nawyków żywieniowych, poprzez leczenie farmakologiczne oraz metody leczenia zabiegowego. Spośród powyższych metod terapeutycznych największe trudności wydają się być nadal związane z szeroko rozumianą modyfikacją stylu życia.



W patogenezie zaburzeń odżywiania, jak wspomniano, istotną rolę przypisuje się nadmiernej aktywacji cytokin, zwłaszcza z szeregu interleukin. Jedną ze słabiej poznanych cytokin, odkrytą w 1995 roku, jest kardiotrofina-1, zaliczana obok interleukiny 11 i 27 do nadrodziny interleukiny-6. O ile wpływ kardiotrofiny-1 na rozwój procesów kachektycznych jest stosunkowo słabo zbadany, o tyle jej rola w patogenezie otyłości jest lepiej poznana. Wykazano wpływ kardiotrofiny-1 na stymulowanie ośrodka sytości, zwiększanie insulino-wrażliwości tkanek oraz hamowanie procesów lipogenezy. W szeregu prac wykazano jej działanie neuro- i kardioprotekcyjne, a także działanie antyinfamatoryjne i immunomodulujące. Stąd też wynika rosnące w ostatnich latach zainteresowanie kardiotrofiną-1 jako istotnym elementem mozaiki patogenetycznej zarówno u chorych z otyłością, jak i kacheksją.

Stosunkowo słabo poznane zagadnienia roli kardiotrofiny-1 w patogenezie otyłości i kacheksji świadczą o właściwym i uzasadnionym doborze przez Doktoranta tematu badawczego, zwłaszcza w kontekście rosnącej z roku na rok populacji chorych z otyłością, ale również populacji chorych ze schorzeniami nowotworowymi i ryzykiem rozwoju kacheksji nowotworowej.

Praca liczy sobie wraz z załącznikami 101 i ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, z podziałem na Wstęp, Cele Pracy, Metodykę, Wyniki, Podsumowanie Wyników, Dyskusję, Wnioski, Streszczenia w języku polskim i angielskim, Bibliografię zawierającą 154 pozycje oraz spis zamieszczonych 33 tabel oraz 27 rycin. W pracy zawarty jest ponadto wykaz stosowanych skrótów.

Wstęp poświęcony jest omówieniu zagadnień związanych z problematyką patogenezy kacheksji nowotworowej oraz otyłości, głównie w aspekcie roli cytokin powiązanych z indukowaniem kacheksji oraz roli stanu zapalnego u chorych z otyłością. W tej części Wstępu Autor omawia aktualne zasady terapii u chorych z wyniszczeniem nowotworowym oraz metody farmakoterapii i leczenia zabiegowego stosowanego u chorych z otyłością.

Zasadniczym celem przedstawionej mi do recenzji pracy była ocena osoczowych stężeń kardiotrofiny-1 u chorych z kacheksją oraz u chorych z otyłością.



Ponadto analizowano także zależności między stężeniami kardiotrofiny-1 a parametrami gospodarki węglowodanowej i lipidowej i markerami stanu zapalnego u pacjentów z kacheksją oraz otyłością.

Zaplanowane badanie zostało przeprowadzone w Oddziale Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Poradni Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych oraz w Oddziale Medycyny Paliatywnej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badaniami objęto 83 osoby, w wieku od 23 do 89 lat, spośród których wyłoniono populację chorych z otyłością (37 osób), kacheksją (31 osób) oraz grupę kontrolną, liczącą 15 osób. U wszystkich osób oznaczano stężenia osoczowe kardiotrofiny-1 oraz wykonywano, oprócz pomiarów antropometrycznych badanie lipidogramu, glikemii na czczo, morfologii krwi oraz CRP. Do oznaczenia stężeń kardiotrofiny-1 wykorzystywano metodę immunoenzymatyczną ELISA.

Analizę danych opracowywano statystycznie wykorzystując oprogramowanie Statistica v. 13.3. Za znamienne statystycznie poziomy istotności uznawano wartość $p < 0.05$.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy UM w Poznaniu o nr 176/18 z dnia 01.02.2018 roku.

Przeprowadzone analizy statystyczne wykazały zarówno w grupie chorych z otyłością, jak i chorych z kacheksją istotnie wyższe stężenia kardiotrofiny-1, białka C-reaktywnego oraz glukozy w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano różnic w stężeniach kardiotrofiny-1 zależnych od płci badanych, ponadto nie wykazano znamienych różnic między grupą chorych z kacheksją i grupą chorych z otyłością. W grupie chorych z kacheksją i największą utratą masy ciała stężenie kardiotrofiny-1 było wyższe niż w grupie chorych z najmniejszą wartością spadku masy ciała.

W podgrupach pacjentów z otyłością największe stężenia kardiotrofiny-1 obserwowano wśród chorych ze wskaźnikiem BMI między 33.15 a 45.67 kg/m² i były to różnice znamienne w stosunku do podgrupy z BMI między 30-30.14 kg/m².



Natomiast najwyższe stężenia CRP obserwowano w grupie chorych z ekstremalną otyłością i BMI > 45.68 kg/m². Dla całej badanej grupy 83 osób wykazano dodatnią korelację między stężeniami kardiotrofiny-1 a CRP i glukozą.

W toku analiz statystycznych Autor wykazał w grupie pacjentów z otyłością dodatnią korelację między stężeniami CRP a BMI, natomiast w grupie pacjentów z kacheksją stwierdzono ujemną korelację między CRP a BMI, przy dodatniej korelacji z nasileniem spadku masy ciała oraz BMI.

Podsumowanie wyników badań zawarte jest w 13 stronicowej dyskusji, opartej na skonfrontowaniu badań własnych z danymi ze 154 pozycji piśmiennictwa, w której Doktorant w wyczerpujący sposób omawia aktualny stan wiedzy dotyczący problematyki otyłości i kacheksji, głównie w aspekcie towarzyszących tym stanom zaburzeń o charakterze uogólnionego stanu zapalnego i roli cytokin w patogenezie kacheksji i otyłości. Autor szeroko omawia także znaczenie kardiotrofiny-1 w patogenezie wielu stanów chorobowych, w tym zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego i schorzeniach wpływających na układ sercowo-naczyniowy, takich jak obturacyjny bezdech senny.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analiz Doktorant sformułował 4 wnioski, które wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników badań wskazujących na podwyższenie stężenia kardiotrofiny-1 zarówno u chorych z otyłością, jak i kacheksją oraz jej związek z zaburzeniami regulacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej, podkreślając jednocześnie nie do końca jeszcze wyjaśnioną rolę kardiotrofiny-1 w patogenezie tych stanów.

Pracę oceniam jako bardzo wartościową, chciałbym natomiast zgłosić kilka uwag, które być może będą pomocne przy przygotowywaniu pracy do druku.

1. Niewątpliwie siłę analiz statystycznych zwiększyłoby poszerzenie grupy kontrolnej do liczby pacjentów zbliżonej do grup badanych, co należałoby rozważyć przygotowując pracę do publikacji.

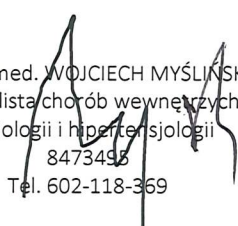


2. W tekście pojawiają się drobne błędy edytorskie, np. str. 29 (kardiorofiny-1) i 44 oraz na stronie 80 (Podobne badania, również przeprowadzone w warunkach *in vitro*, lub na modelach zwierzęcych [?]), niemniej pracę należy uznać za wyjątkowo skrupulatnie przygotowaną od strony edytorskiej.
3. Niefortunne jest zdanie „Za istotne statystycznie uznano wyniki, gdy $p < 0.05$ i zostały one zaznaczone pogrubieniem”, sugerujące, że w przypadku niezaznaczenia pogrubieniem tracą one swoją istotność.

Niezależnie od powyższych uwag przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam pozytywnie, gdyż zawiera ona cenny ładunek informacji o znaczeniu praktycznym znaczeniu. Praca napisana jest poprawną polszczyzną, praktycznie bez błędów o charakterze interpunkcyjno-ortograficznym.

Dlatego też składam do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lek. Michała Springera do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stwierdzam równocześnie, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki.

Lublin, 28.07.2023


Dr hab. med. WOJCIECH MYŚLIŃSKI
Specjalista chorób wewnętrznych
angiologii i hipertensjologii
8473493
Tel. 602-118-369