



Prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-054 Białystok
ul. Mieszka I-go 4B
tel./fax 85

Białystok, dn. 25.07.2023

Recenzja pracy doktorskiej

lek. Michała Springera pt. „Ocena osoczowego stężenia kardiotrofiny-1 u chorych z nieprawidłową masą ciała”

Kardiotrofina-1 (CT-1) należy do nadrodziny Interleukiny-6 i aktywizuje receptor glikoproteinowy 130kDa (gp130). Badania wykazały, że działa ona pobudzająco na podwzgórzowy ośrodek sytości, wykazując działanie anoreksygeniczne. Jej działanie obwodowe powoduje nasilenie procesu oksydacji kwasów tłuszczowych i hamowanie procesu lipogenezy, działa cytoprotekcyjnie na komórki β wysp trzustkowych oraz uwrażliwia tkanki na działanie insuliny. Wykazano jej wpływ na rozwój układu nerwowego oraz działanie neuroprotekcyjne i promielinizacyjne, jak również korzystne działanie kardioprotekcyjne. Zaobserwowano również ochronny wpływ CT-1 na hepatocyty, redukcję stłuszczenia a nawet marskości wątroby. Zmniejsza ona odpowiedź zapalną w reakcji na endotoksyny. Jest więc postrzegana jako czynnik wpływający na procesy metaboliczne. Jednak u chorych z nowotworem jest czynnikiem proonkogenym, może prowadzić do zwiększenia inwazyjności i radiooporności np. w raku piersi, natomiast jej wysokie stężenie było obserwowane przy zwiększonej tendencji do przerzutowania raka jelita grubego. Zachęciło to Doktoranta do

1.01

sprawdzenia wpływu kardiotrofiny-1 na przebieg wyniszczenia nowotworowego oraz choroby otyłościowej.

Praca ma typowy układ dla pracy doktorskiej, składa się z pięciu rozdziałów, piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazu użytych skrótów, wykazu tabel i rycin oraz decyzję Komisji Bioetycznej. Przedstawiona jest na 99 stronach (bez załączników), posiada bogatą ilustrację graficzną - 27 rycin i 33 tabele).

We wstępie Doktorant przedstawia problematykę kacheksji nowotworowej, jej definicję i epidemiologię, obraz kliniczny, patofizjologię oraz jej powikłania. Zastanawiając się nad możliwością skuteczniejszego leczenia kacheksji nowotworowej, Doktorant dyskutuje z literaturą, co należałoby zrobić w tym względzie. Wydaje się, że celem leczenia powinno być przede wszystkim zwiększenie beztłuszczowej masy ciała, przeciwdziałanie jadłowstrętowi, oraz redukcja wykładników stanu zapalnego. Pozwoliłoby to na zmniejszenie zmęczenia nowotworowego, poprawę procesów metabolicznych oraz jakości życia pacjenta. Obecnie stosowana farmakoterapia nie jest w pełni skuteczna. Nadal trwają poszukiwania leków antykachektycznych i pierwsze sukcesy obserwowane są podczas leczenia m.in. ruxolitynibem (inhibitorem kinazy janusowej JAK1/JAK2 czy talidomidem, jak również przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-1, MABp1). Następna część wstępu poświęcona jest tematyce otyłości, jej klasyfikacji, etiopatogenezie i powikłaniom. Tę część kończy wzmianka o leczeniu niefarmakologicznym, farmakoterapii oraz możliwości zastosowania leczenia zabiegowego - chirurgii bariatrycznej. Wstęp kończy charakterystyka kardiotrofiny-1 oraz jej działania biologicznego. Wstęp jest dobrym wprowadzeniem do celu pracy, chociaż zabrakło mi tu postawienia hipotez badawczych Doktoranta (dlaczego lek. Michał Springer wybrał taki temat swoich badań oraz czego się w nich spodziewał? Czy stężenie osoczowe kardiotrofiny – 1 miało być czynnikiem łączącym te dwa odmienne stany chorobowe, jakim jest otyłość i kacheksja w przebiegu nowotworów? Przegląd literatury raczej wykazywał korzystne wpływy stężenia CT-1 w chorobie otyłościowej, a negatywne w chorobach nowotworowych?).

Celami niniejszej pracy były:

1. Ocena osoczowego stężenia kardiotrofiny-1 u chorych z otyłością
2. Ocena osoczowego stężenia kardiotrofiny-1 u chorych z kacheksją
3. Ocena zależności pomiędzy stężeniem osoczym kardiotrofiny-1 a wybranymi parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz wykładnikami stanu zapalnego u chorych z otyłością i kacheksją

4. Ocena zależności pomiędzy osoczym stężeniem kardiotrofiny-1 i występowaniem wybranych chorób towarzyszących oraz wybranymi parametrami antropometrycznymi u chorych z otyłością i kacheksją.

Lek. Michał Springer swoje badania przeprowadził 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 objął trzy populacje – 1. dorosłych pacjentów z kacheksją (17 kobiet i 14 mężczyzn) - u których stwierdzono spadek masy ciała powyżej 5% albo spadek powyżej 2% u chorych z wyjściowym BMI poniżej 20 kg/m²), 2. dorosłych pacjentów z otyłością prostą (15 kobiet i 22 mężczyzn). Z obu grup wykluczono osoby z ostrym stanem chorobowym, w celu uniknięcia ewentualnego wpływu na oceniane parametry oraz 3. grupę kontrolną – zrekrutowaną spośród pracowników szpitala (10 kobiet i 5 mężczyzn) ze stabilną prawidłową masą ciała (BMI 18-25 kg/m²) oraz bez ostrych i przewlekłych chorób towarzyszących). Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej UMP nr 176/18. Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu a ich dane zostały zanonimizowane. Pacjentów zbadano podmiotowo i przedmiotowo, zmierzono im parametry antropometryczne oraz wykonano wybrane badania biochemiczne z krwi (oznaczono stężenie osoczone kardiotrofiny-1, lipidogram, stężenie glukozy na czczo, CRP, morfologię i rozmaz krwi obwodowej). Oznaczenia laboratoryjne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej UM w Poznaniu, przy pomocy rutynowo stosowanych metod. Do oznaczania stężenia kardiotrofiny-1 w osoczu wykorzystano metodę immunoenzymatyczną ELISA. Do analizy statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano program Statistica v. 13.3. Dobrano odpowiednie metody statystyczne, przyjmując za istotne te wyniki, gdzie $p < 0,05$.

Lek. Michał Springer uzyskane wyniki przedstawił na 36 stronach maszynopisu. Populację osób z otyłością podzielił na cztery podgrupy ze względu na kwartyle BMI, podobnie jak populację osób z kacheksją (cztery podgrupy ze względu na kwartyle spadku masy ciała wyrażonym w kilogramach, jak również cztery podgrupy ze spadkiem masy ciała wyrażonym w odsetku względem wyjściowej masy ciała). W uzyskanych wynikach wśród osób z otyłością (n=37) względem grupy kontrolnej (n=15) wykazano istotnie wyższe stężenia kardiotrofiny-1, białka C-reaktywnego, glukozy na czczo i triglicerydów, oraz istotnie niższe stężenia frakcji HDL cholesterolu. W morfologii krwi obwodowej istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej była ilość leukocytów, neutrocytów i bazocytów. Natomiast w populacji pacjentów z kacheksją w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono istotnie wyższe stężenia kardiotrofiny-1, białka

C-reaktywnego oraz glukozy na czczo i triglicerydów oraz niższe frakcji cholesterolu HDL. W morfologii krwi obwodowej wyższa była ilość leukocytów, neutrocytów, natomiast niższa – limfocytów i eozynocytów, erytrocytów, stężenie hemoglobiny i hematokrytu oraz MCHC. Wszyscy pacjenci z kacheksją mieli podwyższone stężenia białka C-reaktywnego w surowicy.

W całej badanej populacji pacjentów nie stwierdzono różnic w stężeniach CT-1 w zależności od płci. Analiza podgrup nie wykazała też istotnych różnic w stężeniach kardiotrofiny-1 pomiędzy populacją osób z otyłością i z kacheksją (ale były to wartości istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej). W grupie osób z otyłością stężenie w surowicy CT-1 korelowało jedynie z frakcją LDL-cholesterolu. Analizowano również wpływ powikłań choroby otyłościowej (cukrzyca typu 2, dyslipidemia aterogenna, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, stan po zawale serca, obturacyjny bezdech senny, choroba zwyrodnieniowa stawów) na stężenie CT-1 i wykazano brak różnic istotnych statystycznie względem osób z otyłością i powikłaniami tej choroby a osobami z otyłością bez chorób towarzyszących. W kolejnych analizach wykazano wysoko dodatnią korelację stężenia CRP zarówno z masą ciała, jak i z BMI. Natomiast CT-1 nie korelowało z tymi parametrami, ale wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami o różnym stopniu otyłości (średnie stężenie CT-1 narastało w grupach OB1, OB2 do OB3, ale zdecydowanie obniżyło się w grupie OB4). Z kolei CRP było istotnie wyższe w grupie OB3 i OB4, co słusznie Doktorant zauważył, że można na tej podstawie potwierdzić udział tkanki tłuszczowej w indukcji stanu zapalnego w organizmie.

Kolejna część wyników dotyczyła analizy korelacji kardiotrofiny-1 u pacjentów z kacheksją. Wykazano przeciętną ujemną korelację ze stężeniem hemoglobiny i wartością hematokrytu. Wśród pacjentów z kacheksją stężenie CT-1 było istotnie wyższe u chorych z dodatkową chorobą towarzyszącą, w tym z cukrzycą typu 2, z dyslipidemią aterogenną, nadciśnieniem tętniczym i chorobą zwyrodnieniową stawów. Nie wykazano korelacji stężenia CT-1 z aktualną masą ciała pacjentów, ani ze zmianą masy ciała i BMI. Stwierdzono jednak wyższe stężenia CT-1 w grupach KK3 i KK4. Natomiast słabe i przeciętnie dodatnie korelacje obserwowano między tymi parametrami a stężeniem CRP (jedynie wobec aktualnej wartości BMI korelacja była ujemna). CRP istotnie różnicowało grupy i narastało od grupy KK1 do KK3, po czym nieco obniżyło się w grupie KK4. Nie stwierdzono różnic istotnych pod względem osoczowego stężenia CT-1 w grupach KP1 do KP4, ale grypy te różniły się istotnie pod względem stężenia CRP. Stężenie osoczowej kardiotrofiny 1 było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej u pacjentów z nowotworami jelita grubego i odbytnicy, żołądka, oskrzela i płuca, jamy ustnej, gardła lub krtani, wątroby i dróg żółciowych, gruczołu piersiowego i

pęcherza moczowego. Jedynie w przypadku nowotworu gruczołu krokowego nie wykazano różnicy stężenia CT-1 względem grupy kontrolnej. Doktorant przeprowadził też analizę wyników badań laboratoryjnych w obu badanych populacjach i wykazał związek istotny statystycznie u osób z otyłością i stężeniem glukozy, triglicerydów, leukocytów, neutrocytów, bazocytów oraz niższe cholesterolu HDL w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w populacji chorych z kacheksją istotnie wyższe względem grupy kontrolnej było stężenie glukozy, triglicerydów, leukocytów, neutrocytów oraz istotnie niższe stężenia cholesterolu HDL, limfocytów, eozynocytów, erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i MCHC. Zarówno w populacji pacjentów z otyłością jak i kacheksją występowały podobne zaburzenia metaboliczne (istotnie wyższe stężenia glukozy, triglicerydów oraz niższe stężenia cholesterolu HDL w porównaniu do grupy kontrolnej). W obu tych populacjach pacjentów istotnie wyższe było stężenie CRP niż w populacji kontrolnej. Natomiast stężenie CT-1 korelowało dodatnio ze stężeniem CRP i glukozy w całej populacji badanej. Podkreślenia wymaga zbiorcze podsumowanie uzyskanych wyników, co bardzo ułatwia ocenę merytoryczną niniejszej pracy.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant sformułował 4 wnioski końcowe, podsumowujące uzyskane wyniki. Jako Recenzent uważam, że w pełni uzasadniają one postawione cele podjętego badania. Jednocześnie z pozycji Recenzenta uważam, że tematyka badań, jaką podjął się Doktorant jest ciekawa, bo dotyczy ważnego tematu jakim jest poszukiwanie markerów zaburzeń metabolicznych w otyłości jak i w kacheksji. Co prawda stężenie osoczone CT-1 nie okazało się być bezpośrednim markerem ani otyłości, ani kacheksji (niezależnie od typu nowotworu), to jednak jej stężenie narastało w obu tych schorzeniach. Przeprowadzone badania dowodzą również związku kardiotrofiny-1 z procesem zapalnym toczącym się zarówno w otyłości jak i w trakcie wyniszczenia nowotworowego oraz powiązań z zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej. Jest to podstawa do prowadzenia dalszych badań, na większej populacji w celu poznania związku patogenetycznego CT-1 z tymi procesami, do czego serdecznie zachęcam lek. Michała Springera. Na podkreślenie zasługuje odwaga naukowa Doktoranta w postawieniu sobie celu oceny dwóch, pozornie przeciwstawnych stanów chorobowych – otyłości i kacheksji (w przebiegu różnych nowotworów). Osobiście dla mnie ciekawe byłoby sformułowanie hipotez badawczych przyjętych przez lek. Michała Springera, i uzyskanie odpowiedzi, co Doktorant spodziewał się wykazać u chorych z nieprawidłową masą ciała?

Praca zawiera drobne błędy edytorskie, zauważyłam też błędy w nazewnictwie, np. triglicerydów (Doktorant czasami pisze trójglicerydy np. str. 33, 35), błędy w mianie BMI (kg/m^2) – np. str. 32, a powinno być kg/m^2 , a ponieważ dysertacja doktorska jest pracą

naukową, to wypadałoby te błędy poprawić. Przy publikowaniu pracy warto byłoby napisać parę zdań krytyki metody i odnieść się do małej liczebności grup (37 osób z otyłością i 31 z kacheksją), co z całą pewnością utrudniało końcowe wnioskowanie (zwłaszcza w podgrupach poszczególnych nowotworów i/lub chorób towarzyszących, czy osób z otyłością i poszczególnymi chorobami towarzyszącymi). Poza tym praca jest napisana bardzo starannie, bardzo dobrą polszczyzną, natomiast ciekawa dyskusja uzyskanych wyników z literaturą tematu, dowodzi dobrej i dojrzałej znajomości problematyki naukowej jakiej podjął się Doktorant.

Podsumowując uważam, że Rozprawa doktorska odpowiada wymogom stawianym tego typu pracy. Doktorant wykazał się umiejętnością zaplanowania oraz umiejętnością realizacji naukowego problemu badawczego, poprawnością wnioskowania jak również dyskusji naukowej z literaturą i w mojej opinii w pełni spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789)". Dlatego też, wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Michała Springera do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska