

Prof. dr hab.n.med. Andrzej Ochala
III Klinika Kardiologii w Katowicach
Wydział Lekarski ŚUM w Katowicach

Katowice, 01.08.2016 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Patryka Grzywacza

Lekarz Patryk Grzywacz na temat swojej rozprawy doktorskiej wybrał „Stężenia adipokin w surowicy krwi chorych ze świeżym zawałem serca a zaburzenia gospodarki węglowodanowej i wykładniki miażdżycy”. Odkrycia biologicznie czynnych substancji zmieniły koncepcję pojmowania tkanki tłuszczowej. Okazało się, że jest to wysoce aktywny metabolicznie organ wewnątrzwydzielniczy, produkujący liczne bioaktywne czynniki (adipokiny) o wielokierunkowym działaniu auto- i parakrynnym oraz ogólnoustrojowym. Aktualnie wiemy, iż systemowy stan zapalny nie jest reakcją na aterosklerozę, ale jest jej ważnym czynnikiem sprawczym. Spośród adipokin za mediatory reakcji zapalnej uważa się m.in. $TNF\alpha$, PAI-1, MCP-1, VEGF, IL-6, MMPs, CRP oraz leptynę, rezystynę, wisfatynę. Czynniki te mogą uczestniczyć w rozwoju powikłań makro- i mikroangiopatycznych oraz w rozwoju insulinooporności czy też nadciśnienia tętniczego. Wykazano zależność między stężeniem tych białek we krwi a nasileniem miażdżycy, występowaniem CAD i ACS.

To aktualne i interesujące zagadnienie przewija się w publikacjach i badaniach klinicznych z ostatnich lat, jednak prac oceniających rolę adipocytów u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego jest stosunkowo niewiele, tym ważniejsza rola ocenianej rozprawy doktorskiej.

Autor przedstawił ten ciekawy problem w swojej rozprawie na 90 stronach, wzbogaconych o 8 rycin i 15 tabel, w typowym układzie rozdziałów. Praca powstała w oparciu o materiał badawczy zebrany w Katedrze i Klinice Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

We wstępie autor omawia szczegółowo definicję i epidemiologię zespołu metabolicznego. Przypomina historię powstawania pojęcia zespołu metabolicznego a następnie przedstawia jego aktualne, różnorodne definicje. Definicja przedstawiona przez WHO nie znalazła powszechnego zastosowania i obecnie najczęściej stosowana jest definicja opracowana przez IDF (*International Diabetes Federation*) z 2005r. i AHA/NHBL (*American Heart Association – AHA, National Heart Lung and Blood Institute – NHBL*) z 2005r. W 2009r. wydano konsensus definicji zespołu metabolicznego według IDF i AHA/NHBL. Rozpoznanie zespołu metabolicznego ma na celu identyfikację osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Zespół metaboliczny zwiększa ryzyko choroby wieńcowej ok. 1,5-2 - krotnie (bez współistniejącej cukrzycy) w stosunku do osób zdrowych. Ryzyko zawału serca w okresie czteroletnim wzrasta 2,5 – krotnie w przypadku współwystępowania cukrzycy typu 2 lub nadciśnienia, 8 – krotnie, gdy cukrzyca i nadciśnienie współistnieją i aż 19 – krotnie, gdy dołącza się hiperlipidemia. Ogólne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 4-5 – krotnie większe niż w populacji ogólnej. Z badania populacyjnych wynika, że około 25% polskiego społeczeństwa spełniało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego.

Dalsza część wstępu poświęcona jest roli tkanki tłuszczowej w organizmie i wydzielanym przez nią związkom. Okazało się, że tkanka tłuszczowa jest to wysoce aktywny metabolicznie organ wewnątrzwydzielniczy, produkujący liczne bioaktywne czynniki (adipokiny) o wielokierunkowym działaniu auto- i parakrynnym oraz ogólnoustrojowym. Autor szczegółowo opisuje wydzielane adipokiny i ich znaczenie.

W mojej opinii 15 stronicowy wstęp jest zbyt obszerny, szczególnie nadmiernie rozbudowana jest część poświęcona zespołowi metabolicznemu wraz z jego historią, gdy praktycznie dopiero część wstępu o tkance tłuszczowej i adipokinach nawiązuje do faktycznego przedmiotu rozprawy.

Lekarz Grzywocz stawia dwa cele swojej pracy. Po pierwsze ocenę powiązań stężeń adiponektyny, rezystyny, wisfatyny i apeliny w surowicy krwi u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz z przebiegiem klinicznym wczesnego okresu okołozawałowego, wykładnikami biochemicznymi i ultrasonograficznymi miażdżycy oraz z aktywnością procesu zapalnego. Drugim celem była obserwacja odległa chorych z zawałem serca w celu wyodrębnienia czynników mających istotny wpływ na wystąpienie złożonego punktu końcowego - zgonu, zawału serca zakończonym zgonem, udaru mózgu, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Sformułowany w ten sposób drugi cel moim zdaniem nie dokładnie przedstawia podjęte przez autora zadanie, faktycznie nie chodzi o powszechnie znane czynniki sprzyjające u chorych po zawale wystąpieniu poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, ale tylko czynniki związane z badanymi adipokinami i procesem zapalnym.

Nie ma również wymienionego jako celu badania, wykonanej faktycznie przez autora rozprawy, oceny wpływu aktywacji adipokin u chorych ze świeżym zawałem serca, na endogenną zdolność naczyń do wazodilatacji, będącą wykładnikiem funkcji śródbłónka.

Materiał badawczy stanowiło 131 chorych z CAD (96 mężczyzn i 35 kobiet, średnia wieku 62 lata) hospitalizowanych w 2009r. w Katedrze i Klinice Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu w Katowicach. Celem przeprowadzenia trzyletniej obserwacji i oceny występowania MACE podzielono ich na dwie główne grupy. Grupę pierwszą stanowiło 104 chorych w wieku 35-70 lat (74% mężczyzn, średni wiek 62 lata) ze świeżym zawałem mięśnia sercowego STEMI/NSTEMI, leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu (grupa AMI). Na postawie glikemii w surowicy krwi grupa AMI została podzielona na podgrupy:

Ia - chorzy bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej – 39 chorych,

Ib - chorzy z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej, glikemii na czczo (IFG) lub upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) – 30 chorych,

Ic - chorzy z cukrzycą typu 2, w tym cukrzycą rozpoznaną *de novo* – 35 chorych. Grupę drugą stanowiło 27 chorych w wieku 37 - 74 lat (70% mężczyzn, średni wiek 63 lata) z udokumentowaną stabilną CAD z dolegliwościami w II lub III klasie CCS, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, bez wcześniej przebytego zawału serca (grupa SA).

Na przeprowadzone badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej SUM w Katowicach.

Podział na 4 podgrupy o małej liczebności stanowi jedno z głównych ograniczeń badania.

Lekarz Patryk Grzywocz prawidłowo i bardzo szczegółowo opisał metodykę i materiał badawczy wykorzystany w swojej pracy. Dokładnie opisał wykonane badania laboratoryjne, diagnostykę ultrasonograficzną, która obejmowała badanie echokardiograficzne według zaleceń ESC oraz ocenę funkcji śródbłónka i badanie angiograficzne.

Zastosowana analiza statystyczna przeprowadzona w oparciu o oprogramowanie komputerowe z użyciem programu statystycznego MedCalc wersja 11.3 jest prawidłowa.

Wyniki pracy zostały przedstawione na 17 stronach. Przedstawiono wszystkie analizowane parametry, dokonano analizy Coxa potencjalnych czynników mogących wpływać na ryzyko ponownego AMI/UA w obserwacji 3-letniej. Przeprowadzono analizę regresji jednoczynnikowej parametrów wpływających na wystąpienie MACE stwierdzając, że waga ciała ($p=0,04$), stężenia CRP ($p=0,02$), wisfatyny ($p=0,03$) i rezystyny ($p=0,04$) oraz obecność 3-naczyniowej CAD ($p=0,08$) mogą oddziaływać na wystąpienie złożonego punktu końcowego (MACE). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że tylko stężenie CRP było niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia MACE.

Dyskusja wyników jest ciekawa, świadczy o opanowaniu przez autora metod badawczych i statystycznych. Dotyczy wszystkich badanych i analizowanych przez doktoranta parametrów. Podkreśla w dyskusji brak zależności między stężeniami kolejnych adipokin a wskaźnikami biometrycznymi jak masa ciała, BMI, WHR, co jest nowym odkryciem niespotykanym dotąd w literaturze. W analizowanej dysertacji nie wykazano zależności między stężeniami adipokin a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w grupie AMI. Dane literaturowe na temat adipokin w ACS nie są spójne. Przeważają obserwacje, że nie ma ścisłej zależności w tych stanach między hormonami tkanki tłuszczowej a glikemią. Generalnie dyskusja przeprowadzona przez autora jest bardzo ciekawa.

Podane przez doktoranta ograniczenia pracy świadczą o jego właściwym zrozumieniu warsztatu badawczego. Niewątpliwie wzmocnieniem znaczenia zebranych danych byłaby analiza dodatkowych markerów nasilenia stanu zapalnego i proaterogennych zmian naczyniowych, jednak trudno przeprowadzić wszystkie tego typu oznaczenia w jednym badaniu.

Pracę kończą 4 wnioski zasadniczo odpowiadające na postawione cele. Wniosek 3 dotyczący endogennej zdolności naczyń do wazodilatacji w pełni znajduje poparcie w badanym materiale, ale jak wspomniałem wcześniej nie został wyznaczony jako cel badania przez doktoranta. Najciekawszy jest wniosek drugi, w którym autor stwierdza brak związku nasilenia reakcji zapalnej oraz zaawansowania choroby wieńcowej z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i otyłością u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, na co dowody przedstawia w dysertacji.

Bardzo bogate piśmiennictwo zawiera 216 pozycji, obejmuje wszystkie istotne publikacje ostatnich lat w badanym temacie. Omówienie rozprawy dowodzi, że autor zapoznał się z nimi dokładnie.

Pragnę podkreślić bardzo staranne opracowanie dysertacji przez doktoranta.

Prezentowana rozprawa wykazuje, że lekarz Patryk Grzywocz opanował warsztat badawczy w stopniu zasługującym na nadanie mu tytułu doktora nauk medycznych.

W całości oceniam pozytywnie przedstawioną mi do oceny pracę jako rozprawą interesującą, spełniającą wymogi rozprawy doktorskiej. Zgłaszam wniosek do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lekarza Patryka Grzywocza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

PROFESOR NADZWYCZAJNY
Kliniki Kardiologii III, Katedry Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Andrzej Ochala