

PRZEWODNICZĄCA  
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM  
prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

Warszawa, dnia 8.04.2022r.

płk dr hab. n. med. Marek Saracyn, prof. WIM

Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Magdy Fliszkiewicz pt.:

„Wybrane zaburzenia metaboliczne u osób z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek”.

Ocenę sporządzono na podstawie pisma Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM Pani Profesor Marty Strugi o numerze RDN/RDNM-5910-D-1015/2022 z dnia 23.03.2022 roku.

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) to najczęstsza genetycznie uwarunkowaną choroba nerek, bardzo często prowadząca do niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego. Chociaż wiele jej kluczowych aspektów patofizjologicznych zostało poznanych (m.in. zmieniona budowa i funkcje policystyny 1 oraz 2), to współczesne badania wciąż przynoszą nowe ich wątki.

Według niektórych doniesień w przebiegu ADPKD dochodzi do rozwoju insulinooporności, pojawienia się stanów przedcukrzycowych, a u biorców nerki z ADPKD obserwowane jest częstsze występowanie cukrzycy potransplantacyjnej (NODAT). Wynika to najprawdopodobniej z obecności nieprawidłowych policystyn w komórkach  $\beta$  wysp trzustkowych, w tkankach obwodowych, co może skutkować zaburzonym metabolizmem węglowodanów. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w wielokrotniony sposób przyczyniają się do wzrostu chorobowości i śmiertelności chorych. Poznanie tych mechanizmów, a dzięki temu podejście do nowych sposobów leczenia wpłynęłoby prawdopodobnie na poprawę wspomnianych wskaźników i wydłużenie przeżycia w tej grupie chorych.

Z tego też względu na szczególne uznanie zasługuje podjęcie przez doktorantkę badań mających na celu:

1. Ocenę występowania zaburzeń metabolizmu węglowodanów w ADPKD oraz ich związku ze stadiem zaawansowania przewlekłej choroby nerek.
2. Ocenę stężeń końcowych produktów glikacji (AGEs) w ADPKD oraz ich związku z zaburzeniami sekrecji insuliny, insulinoopornością i progresją przewlekłej choroby nerek.
3. Ocenę zawartości AGEs w skórze oraz ich związku ze stężeniami AGEs w moczu, krwi i progresją przewlekłej choroby nerek.
4. Ocenę przydatności markerów progresji przewlekłej choroby nerek w ADPKD - miRNA-17, miRNA-21, miRNA-361 oraz ich związku z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów.

Cele pracy zostały określone w sposób klarowny i niewątpliwie uzasadniały podjęcie badań mających rozwiązać zarysowany we Wstępie problem zaburzeń metabolizmu węglowodanów w ADPKD. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, a chorzy włączeni do badania wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniach.

Przedstawiona mi do oceny praca napisana jest w języku polskim, streszczenie dodatkowo w języku angielskim, została zredagowana w typowy sposób. Zawiera 68 stron wraz z tabelami, rycinami, ich spisami oraz 97 pozycjami piśmiennictwa.

Całość pracy podzielono przejrzysto na 13 rozdziałów, w tym streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografia, spisy tabel i rycin oraz załączniki. We wstępie przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezy, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnostyki i leczenia autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek, zwracając szczególną uwagę na nowe elementy mechanizmów patofizjologicznych choroby. Ponadto omówiono znaczenie AGEs w zaburzeniach metabolizmu węglowodanów, w tym w ADPD, a także rolę potencjalnych markerów progresji CKD – niektórych form mikro-RNA w monitorowaniu przebiegu ADPKD.

Należy podkreślić, iż powyższe rozważania stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej omawianego zagadnienia.

Badania przeprowadzono w grupie 84 chorych – 59 grupy badanej oraz 25 kontrolnej, w tym 39 mężczyzn oraz 45 kobiet. Grupę badaną wyłoniono spośród chorych pozostających

pod opieką Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM.

W pracy użyto odpowiednich metod i algorytmów postępowania, co zagwarantowało rzetelną i obiektywną ocenę wyników oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków.

Wyniki badań przedstawiono na 19 stronach zawierających także czytelne, starannie wykonane tabele i ryciny. Zaprezentowane przez Doktorantkę wyniki odpowiadają założonym celom.

Sześciostronicowa dyskusja nad wynikami jest dokładna, zgodnie zestawiona z piśmiennictwem i świadczy o dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki oraz posiadaniu przez nią odpowiedniego doświadczenia badawczego.

W wyniku przeprowadzonych badań postawiono następujące wnioski:

1. Nie potwierdzono obecności zaburzeń sekrecji insuliny w ADPKD. Stężenia C-peptydu oraz wyliczonego na jego podstawie wskaźnika CPI były wyższe w ADPKD, a ich wartości rosły wraz z progresją przewlekłej choroby nerek. Insulinooporność może rozwijać się w przebiegu ADPKD.
2. Stężenia AGEs w moczu w przebiegu ADPKD nie różniły od oznaczonych w grupie kontrolnej, nie zaobserwowano również związku pomiędzy stężeniem AGEs w moczu a zaburzeniami sekrecji insuliny. Stężenia AGEs w moczu rosły wraz ze stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek.  
Ocena AGEs w moczu nie jest przydatna w obserwacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu ADPKD.
3. Zawartość AGEs w skórze nie koreluje ze stężeniami AGEs w moczu, nie obserwowano też różnic ich zawartości w skórze w przebiegu ADPKD a grupą kontrolną. Obserwowano natomiast wzrost zawartości AGEs w skórze wraz z progresją CKD.  
Ocena AGEs w skórze nie jest przydatna w obserwacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu ADPKD.
4. Ekspresja miR-17, miR-21 lub miR-361 nie była związana z progresją niewydolności nerek. Zaobserwowano natomiast związek miR-17 ze stężeniami insuliny oraz insulinoopornością.  
Cząsteczka miRNA-17 może być potencjalnym biomarkerem insulinooporności w ADPKD.

Wyciągnięte wnioski odpowiadają na postawione cele i znajdują uzasadnienie w wynikach pracy.

Jako recenzent zgłaszam kilka uwag, przy czym chciałbym zaznaczyć, iż uwagi te nie umniejszają wartości naukowej pracy, mają charakter pomocniczy, mogą uściślić niektóre zagadnienia.

I. Spis treści

1. Str. 5 – w Spisie treści umieszczanie i oznaczanie Spisu treści nie jest potrzebne.
2. Str. 5 – w Spisie treści i dalej w Rozprawie obok Spisu rycin np. na str. 6 brakuje Spisu tabel.
3. Str. 5 oraz str. 23 – zamiast słowa „kompletowanie” lepiej chyba użyć słowa „zbieranie materiału”

II. Streszczenie w j. polskim – powinno chyba być „cukrzycową chorobą nerek” zamiast „cukrzycowa choroba nerek”

III. Streszczenie w j. angielskim – lepiej „concentration of C-peptide” zamiast levels of C-peptide”

IV. Wstęp:

Str. 10 – ostatnie np. KIDIGO z 2020 roku, ale i wcześniejsze światowe wytyczne dotyczące nomenklatury chorób nerek zalecają odchodzenie od ESRD (renal) na rzecz ESKD (kidney), a nawet wręcz unikanie określeń end-stage (co stygmatyzuje chorych) na rzecz KF, tj. Kidney Failure. Pozostałbym przy ESKD.

Str. 13 – powinno chyba być „z nefrektomią włącznie” zamiast „do nefrektomii włącznie”.

Str. 18 – nie jest wyjaśniony w Wykazie skrótów skrót MAPK. Chodzi prawdopodobnie o kinazę aktywowaną mitogenem ?

V. Założenia i cel pracy:

Dla większej klarowności celów pracy swoje sugestie zawarłem wyżej na stronie drugiej niniejszej recenzji.

VI. Materiał i Metody:

1. Str. 22 – brak okresu rekrutacji chorych

2. Str. 23 – w Tabeli 2 w opisie podgrup grupy kontrolnej brak oprócz ADPKD również oznaczenia DKD, bo jak rozumiem w tej grupie nie było też chorych na cukrzycową chorobę nerek
3. Str. 24 – brak piśmiennictwa dla wskaźnika HOMA-IR
4. Str. 24 – lepiej „stopnia ekspresji” niż „poziomu” miRNA...
5. Str. 24 – prawdopodobnie błąd w określeniu wskaźnika  $\Delta$ GFR – dwukrotnie „wyjściowe GFR” – powinno chyba być „wyjściowe/kontrolne GFR ?
6. Str. 25 i następne – do zamieszczonych zdjęć w opisie lepiej „zdjęcie” zamiast „rysunek”
7. Str. 30, 31 – lepiej „wirowano” zamiast zwirowano

#### VII. Wyniki:

1. Str. 36 – nie ma potrzeby powtarzania celów w rozdziale Wyniki
2. Str. 41 – albuminuria zgodnie z ryc. 17 była najwyższa w grupie nie-ADPKD G4-G5, w tekście jest, że w grupie nie-ADPKD Tx – różnica do wyjaśnienia
3. Str. 43 – w Tabeli 6 brak wartości  $p$  dla podgrup oraz wartości całkowitej AGEs w grupie badanej i kontrolnej. Przy oznaczeniach grup/podgrup zarówno w tabelach jak i na rycinach powinny znaleźć się wartości liczbowe –  $n$  (oznaczające wielkość grup)
4. Str. 44 – w opisie ryc. 19 powinno być „CPI” zamiast „CP”

#### VIII. Dyskusja:

1. Str. 56 – ograniczenia badania winny raczej się znaleźć (zbiorczo) na końcu dyskusji jako oddzielny akapit. Tak zebrane ograniczenia mogą być następnie zestawione z mocnymi stronami pracy, które mogą stanowić ostatni punkt w Dyskusji
2. Str. 58 – wykorzystanie miR-361 nie jest ograniczeniem, dowodzi że używanie jej jako kontroli w takiej grupie chorych nie jest wskazane. To wskazówka dla innych badaczy jak w przyszłości należy postępować przy projektowaniu przyszłych badań.
3. Str. 59 – sugestia o włączaniu metforminy u chorych jedynie z podwyższonym stężeniem peptydu-C chyba zbyt daleko idąca. Obserwacje te wymagają natomiast dalszych badań nad zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w ADPKD na większych grupach chorych.
4. Str. 59 – na podstawie wyników miR-17 może być wykorzystany jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie tylko w ADPKD, ale

też w CKD o innej etiologii, bo jego związek z insuliną i HOMA-IR odnotowany był w całej grupie chorych (ryc. 26, 27)

5. Zabrakło nieco pogłębienia dyskusji poszczególnych wyników z danymi piśmiennictwa, w kilku miejscach są cytowane jedynie pozycje piśmiennictwa, a nie ich omówienie.

IX. Wnioski:

1. Należy unikać powtarzania we wnioskach wyników pracy. Właściwe wnioski Autorka przedstawiła na końcu każdego z punktów.
2. Pkt. 4 – miR-17 na podstawie wyników może być jedynie potencjalnym biomarkerem insulinooporności, na rozwój cukrzycy w tym materiale brak danych.
3. Dla większej klarowności wyników pracy swoje sugestie zawarłem wyżej na stronie trzeciej niniejszej recenzji.

Całość pracy świadczy o dużym wkładzie wniesionym przez Autorkę w rozwiązanie prezentowanego zagadnienia. Doktorantka potrafi postawić przed sobą trudne zadania i konsekwentnie prowadzić badania w celu kompleksowego ich rozwiązania. Dobór tematu jest trafny, aktualny, a metodyka badań została dostosowana do celu pracy. Oceniając bardzo dobrze przedstawioną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lekarza Magdy Fliszkiewicz pt.: „Wybrane zaburzenia metaboliczne u osób z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek” stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. z 2018 roku poz. 1669 z późn. zm.), tym samym spełnia wymogi stawiane do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Marek Saracyn



dr hab. n. med. MAREK SARACYN, prof. WIM  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista nefrolog  
specjalista endokrynolog  
6953283