

Zabrze, 21.11.2023

dr hab. med. Katarzyna Nabrdalik, prof. SUM
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-800 Zabrze, ul. 3-go Maja 13-15

KIEROWNIK

Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Katedry Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii

Prof. dr hab. n. med.
Janusz Gumprecht

ul. 3 Maja 13-15
41-800, Zabrze

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32)370 44 88

diabnefro@sum.edu.pl
www.diabnefro.sum.edu.pl
www.sum.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Norberta Kwella

**pt. „Przewlekła choroba nerek: występowanie, wybrane czynniki
ryzyka jej rozwoju oraz konsekwencje kliniczne u pacjentów
żywionych pozajelitowo”**

Podjęty przez lek. Norberta Kwella temat rozprawy doktorskiej dotyczy oceny pacjentów żywionych pozajelitowo w aspekcie przewlekłej choroby nerek. Przewlekła choroba nerek jest współcześnie istotnym, światowym problemem. Spowodowane jest to z jednej strony powszechnym, wręcz epidemicznym, jej występowaniem, a z drugiej strony częstym klinicznie przebiegiem choroby utrudniającym jej wczesne rozpoznanie i efektywne leczenie ograniczające progresję do stadium terminalnego wymagającego leczenia nerkozastępczego.

Omawiany temat rozprawy doktorskiej jest ciekawy z punktu widzenia naukowego oraz istotny z punktu widzenia implikacji klinicznych w odniesieniu do szczególnej populacji osób wymagających żywienia pozajelitowego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest monografią liczącą 101 numerowanych stron, która posiada układ typowy zawierający: objaśnienie skrótów, spis treści, wstęp, cele pracy, metodykę badań, wyniki badań, dyskusję, wnioski a także streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel, rycin i piśmiennictwo.

We wstępie Doktorant w sposób szczegółowy wprowadza czytelnika w tematykę pracy wskazując uzasadnienie dla podjętych celów pracy, które precyzyjnie przedstawił.

W rozdziale dotyczącym metod badania Doktorant charakteryzuje grupę badaną podając kryteria kwalifikacji pacjentów do badania oraz kryteria dyskwalifikacji z udziału w nim. Grupę pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu stanowiły 53 osoby z typem III niewydolności jelit leczone w ramach programu domowego żywienia pozajelitowego w Ośrodku Żywienia Klinicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Po uwzględnieniu osób zdyskwalifikowanych z udziału w badaniu do ostatecznej analizy zakwalifikowano 38 osób, które poddano procedurom określonym protokołem badania. Uzyskane wyniki Doktorant poddał analizie statystycznej i przedstawił w szczegółowy sposób obrazując je licznymi tabelami i rycinami.

W dyskusji Doktorant konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z obserwacjami innych Badaczy oraz krytycznie potrafi wskazać ograniczenia pracy, takie jak m.in. niewielka liczebność grupy badanej oraz brak grupy kontrolnej, jak również brak dostępności wartości referencyjnych dla stężeń białka Klotho i sklerostyny w surowicy krwi.

Niewątpliwie nowym podejściem naukowym jest analiza stężeń białka Klotho i sklerostyny w surowicy krwi w aspekcie przewlekłej choroby nerek w tak trudnej klinicznie grupie pacjentów jaką są osoby żywione pozajelitowo. Doktorant ujawnił wysoką częstość występowania przewlekłej choroby nerek w badanej grupie osób.

Z obowiązku Recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na nieścisłości, które wymagają korekty.

W rozdziale I. dotyczącym wstępu:

- W opisie tabeli 8 widnieje rozpoznanie „niezłśliwa niewydolność jelit”, które nie było wcześniej wytłumaczone.

W rozdziale II. dotyczącym celów pracy:

- w punkcie 7 Doktorant wymienia próbę analizy średniookresowego (3-letniego) przeżycia pacjentów żywionych pozajelitowo, jednak nie jest jasnym dla Recenzenta dlaczego analizie poddano okres 3-letni skoro badanie trwało 4 lata (2016-2019 r.).

W rozdziale III.2 dotyczącym grupy badanej:

- We wstępnym opisie grupy Doktorant informuje, że osoby kwalifikowane do badania stosowały mieszaninę żywieniową o stałym składzie w ciągu 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania oraz że okres od ostatniej resekcji jelita wynosił rok, zatem informacje te warto dodać do listy kryteriów kwalifikacji do badania.

- Warto uzupełnić monografię o informację czy wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu byli poddani resekcji jelita w przeszłości, ponieważ Doktorant zwraca uwagę na to, że okres od ostatniej resekcji jelita wynosił rok. Ponadto nie jest jasnym czy minimum roczny okres od resekcji jelita jest kryterium kwalifikacji do badania.

- Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji nie uwzględniają osób w wieku 18 lat co wymagałoby komentarza.

W rozdziale III.3 dotyczącym protokołu badania:

- Nie są wymienione wszystkie badania laboratoryjne krwi, których wyniki widnieją w dalszych częściach dysertacji doktorskiej (witamina D, gazometria, AST, ALT, GGTP, albuminy, bilirubina, PTH, ALP) i nie jest wiadomym czy są to badania rutynowo oznaczane czy wykonane dodatkowo na potrzeby przeprowadzonego badania.

- W punkcie 8 Doktorant powinien uściślić, że badanie dotyczy gęstości mineralnej kości (podobnie na stronie 58 rozdział IV.7).

- W punkcie 9 Doktorant informuje, że w latach 2017-2019, na podstawie dokumentacji medycznej, zebrano dane dotyczące kreatyniny w surowicy krwi (3 pomiary u każdego chorego) jednak pozostały tekst dysertacji doktorskiej wskazuje, że były to lata 2016-2019 - co wymaga ujednoczenia. Z kolei w rozdziale III.8, dotyczącym analizy statystycznej, Doktorant wskazuje, że ocenie poddano 4 pomiary stężenia kreatyniny w surowicy krwi dla każdego pacjenta badanego co 6 miesięcy w latach 2016-2019. Należy zatem uściślić czy analizowano 3 czy 4 pomiary stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Ponadto informację o pomiarach stężenia kreatyniny co 6 miesięcy warto dodać do rozdziału dotyczącego metod badania. Wyjaśnienia wymaga z czego wynika 4-letni okres obserwacji (lata 2016-2019) pacjentów, skoro chorzy mieli wykonywane badania jedynie czterokrotnie co 6 miesięcy.

- Należałoby uzupełnić informacje, że badanie ma charakter obserwacyjny oraz czy było to badanie prospektywne czy retrospektywne. Brak informacji także, w którym roku kalendarzowym rozpoczęła się obserwacja pacjentów – czy wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani w jednym roku czy byli kwalifikowani kolejno w czasie rutynowych wizyt ciągu 4 lat? Kiedy miała miejsce analiza zebranych danych klinicznych? W dalszych częściach dysertacji Doktorant wskazuje, że gromadził dane dotyczące stężenia kreatyniny w surowicy krwi na podstawie dokumentacji medycznej – czy były to rutynowe oznaczenia kreatyniny krwi pacjentów leczonych żywieniowo analizowane retrospektywnie?

W rozdziale III.5 dotyczącym badań laboratoryjnych:

- Nie są wymienione wszystkie wykonywane badania laboratoryjne, których wyniki Doktorant przedstawia w dalszych częściach Dysertacji.

- Doktorant informuje, że częstość rozpoznania przewlekłej choroby nerek ustalono przy zastosowaniu definicji KIDGO 2012 wskazując jednocześnie, że jednym z kryteriów była dobową utratą albumin z moczem wynosząca >30 mg, podczas gdy zgodnie z tą definicją dobową utratą wynosi ≥ 30 mg. Ponadto warto także w tym miejscu dodać informację o okresie utrzymywania się nieprawidłowości w badaniu krwi i/lub moczu przez minimum 3 miesiące, o którym Doktorant wspomina w dyskusji.

W rozdziale III.8 dotyczącym analizy statystycznej:

- Doktorant informuje, że wszystkie testy umożliwiają obliczenie prawdopodobieństwa p jednak w dalszych rozdziałach Dysertacji nie jest podana wartość p dla obliczanego ryzyka względnego ani też przedział ufności.

- Obecna jest informacja o tym, że dla zmiennych o rozkładzie normalnym porównywano średnie a dla zmiennych, które nie spełniały kryteriów rozkładu normalnego porównywano mediany, jednak w dalszych częściach dysertacji doktorskiej prezentowane są jednocześnie mediany jak i średnie zarówno dla parametrów spełniających kryteria rozkładu normalnego jak i dla zmiennych niespełniających tych kryteriów co wymaga korekty.

- w punkcie 7 Doktorant wymienia próbę analizy średniookresowego (3-letniego) przeżycia pacjentów żywionych pozajelitowo, jednak nie stosuje do tego odpowiednich metod statystycznych.

W rozdziale IV.4 dotyczącym pozostałych danych uzyskanych w trakcie badania lekarskiego:

- Z nieznanego powodu nie są uwzględnione osoby z BMI = 25 a cyfry 8 i 5 odpowiednio przy chorobie nowotworowej i chorobie sercowo-naczyniowej wymagają dodania wyjaśnienia czego dotyczą.

W rozdziale IV.5 dotyczącym badań laboratoryjnych:

- Doktorant informuje, że „Średnie i mediany wybranych parametrów morfologii krwi oraz wyników badań biochemicznych surowicy, w tym badań gospodarki wapniowo-fosforanowej były w zakresach normy, z wyjątkiem wartości SOST, Klotho i stężenia witaminy D3 (25OH D3) w surowicy”, jednak kilka zdań poniżej cytowanego tekstu Doktorant wskazuje, że wartości SOST nie różniły się istotnie w odniesieniu do wartości stwierdzanych u osób zdrowych, co wymaga korekty lub szerszego omówienia. Ponadto przy zakresach wartości wskazujących na zakres sodu powyżej wartości referencyjnej w surowicy krwi zamiast wartości <145 powinna być wartość > 145 mmol/l. Z kolei przy wartości referencyjnej fosforu wskazującej na górny zakres wartości referencyjnej powinna być liczba 4,5 mg/d a nie 45 mg/dl.

- Ponadto wymieniony zakres albuminurii nie uwzględnia wartość równej 30 mg.

W rozdziale IV 6. dotyczącym parametrów czynności nerek:

- Nieprecyzyjnie podane są wartości dotyczące wydalania albumin z moczem (podobnie w tabeli 18) oraz wartości eGFR.

- W tabeli 19 przy wartości eGFR brak informacji o jednostkach, w których wynik jest wyrażony; z kolei określenie „n(%) G1-G5” pod kolumną nazwaną „stopień” i kolumną „GFR” nie jest potrzebne. Słowo „stopień” powinno zostać zamienione określeniem „stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek”.

W rozdziale IV.10. dotyczącym porównania wartości parametrów ocenianych w podgrupach podzielonych ze względu na przeżycie w latach 2016-2019:

- Niezbędne jest podanie wartości p oraz przedziału ufności.

W rozdziale IV.11. dotyczącym pozostałych porównań i korelacji:

- Doktorant wskazuje, że dokonał analizy korelacji badanych parametrów z czasem pozostawania w programie żywienia pozajelitowego, jednak nie wiadomo jakie parametry poddawał korelacji. Ponadto Doktorant informuje, że średni czas pozostawania w programie wynosił ponad 4 lata, jednak brak dokładnych danych liczbowych dotyczących tego parametru.

W Rozdziale V.2 dotyczącym kamicy nerkowej, oceny przesączania kłębuszkowego i częstości PCHN:

- Nie jest zrozumiałe dla Recenzenta zdanie „Jednak w badaniu ogólnym moczu 2 pacjentów bez rozpoznanej kamicy nerkowej stwierdzono kryształy szczawianów i fosforany, co łącznie z jawną kamicy nerkową dawałoby częstość 13,6% (5/38).” Czy Doktorant zwiększa ilość osób z rozpoznaną kamicy nerkową uwzględniając te, u których w jednorazowym badaniu punktowym moczu ujawniono kryształy szczawianów i fosforany?

W rozdziale V.4. dotyczącym osteoporozy:

- Doktorant nie badał oceny poziomu aktywności fizycznej, jednak wysuwa przypuszczenie, że była ona niska na podstawie braku zgłoszenia się 13 osób na badanie densytometryczne wykonywane poza Wojewódzkim Szpitalem Specjalistycznym w Olsztynie.

W opinii Recenzenta wnioszek ten wynika z błędnych przesłanek.

- Na stronie 74 w zdaniu „Obniżenie GFR < 90 ml/min./1,73m² nie jest wystarczające do rozpoznania PChN jeśli nie towarzyszą mu zmiany w morfologii nerek, białkomocz czy zmiany w osadzie moczu.” - warto doprecyzować, że chodzi o wartość mieszczącą się w zakresie 60-89 ml/min.

W rozdziale V.5. dotyczącym śmiertelności w czasie żywienia pozajelitowego:

- Warto wskazać przyczyny zgonu pacjentów.

- Doktorant informuje, że stężenie wapnia w surowicy krwi było istotnie wyższe, jednak nie obrazuje tego liczbowo, podobna uwaga dotyczy stężenia białka Klotho w surowicy krwi.

- Doktorant wskazuje, że ryzyko zgonu dla wartości białka Klotho < 15 percentyla w grupie badane było istotnie wyższe niż dla stężenia białka Klotho > 15 percentyla, jednak w opinii Recenzenta niezbędne jest przedstawienie w tym aspekcie wartości *p* i przedziału ufności.

W rozdziale V.6 dotyczącym podsumowania dyskusji:

- Doktorant wskazuje, że pacjenci nie mieli cech uszkodzenia wątroby co pozostaje w sprzeczności z tabelą 14, w której zakres aktywności aminotransferazy alaninowej mieści się w przedziale 8.0 - 366 U/l, aktywności aminotransferazy asparaginianowej w przedziale 17 - 207 U/L a wartości gammaglutamylotranspeptydazy w przedziale 9.0 - 957 U/L, z których górne granice przedziałów przekraczają wartości referencyjne, co może wskazywać na obecność uszkodzenia wątroby.

- Doktorant wskazuje, że nie znaleziono żadnych parametrów czynności nerek, które różniłyby istotnie osoby zmarłe od tych, które przeżyły, co pozostaje w sprzeczności z informacjami zawartymi w rozdziale IV.10. oraz wnioskiem nr 5 dysertacji doktorskiej wskazującym na to, że rozpoznanie PCHN z wykorzystaniem równań opartych o stężenie CysC w surowicy ma wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu pacjentów żywionych pozajelitowo, a także wnioskiem nr 7 wskazującym na to, że podwyższone stężenie mocznika w surowicy wiąże się z wysokim względnym ryzykiem zgonu pacjentów żywionych pozajelitowo.

W rozdziale VI. Obejmującym wnioski dysertacji doktorskiej:

- w punkcie 3 wniosków Doktorant wskazuje, że diagnostyka przewlekłej choroby nerek odbywała się na podstawie wartości eGFR, albuminurii, USG i osadu moczu, jednak badanie USG nie jest wymienione wśród metodach badawczych, ponadto nie jest sprecyzowane jakiej okolicy ciała USG dotyczy.

- Doktorant nie odniósł się do punktu 5 celów pracy, którym była ocena częstości występowania powikłań przewlekłej choroby nerek takich jak: niedokrwistość, hiperkalemia, hiperfosfatemia, podwyższone stężenie PTH i obniżone stężenie HCO₃⁻ w surowicy krwi oraz obecność osteopenii i osteoporozy, pomimo że część tych informacji jest przedstawiona w tabeli 29.

- W punkcie 6 Doktorant wskazuje na częste występowanie osteoporozy w całej grupie osób badanych a nie jako powikłania przewlekłej choroby nerek co byłoby zgodne z celem nr 5 dysertacji doktorskiej.

W rozdziale VII. obejmującym streszczenie dysertacji:

- Doktorant wskazuje na to, że średnie i mediany wybranych parametrów morfologii krwi i wyników badań biochemicznych surowicy krwi, w tym badań gospodarki fosforanowej były w zakresie normy co pozostaje w sprzeczności z wynikami zaprezentowanymi w tabeli 14 i 15.

- Doktorant informuje, że w latach 2016-2019 średnie wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi pozostawały niezmienione, jednak warto w tym miejscu dodać informację dotyczącą porównania median stężeń kreatyniny w poszczególnych latach wraz z uwzględnieniem zmniejszonej ilości badanych osób w kolejnych latach okresu obserwacji.

W rozdziale XI. Obejmującym piśmiennictwo:

- W pozycji nr 23 Doktorant cytuje podręcznik – warto zaznaczyć jakiego rozdziału i jakich stron dotyczy cytacja.

Ponadto nie są wyjaśnione następujące skróty:

Na stronie 42: dot., na stronie 45: Cukrzyca t 2, na stronie 58: mean3, na stronie 72: KN+, na stronie 76: DMt2, na stronie 77: Pis

Brak wytłumaczenia skrótów w tabeli nr 13, 16, 17, 21.

Rycina 10 i Rycina 14 – nie jest wytłumaczony skrót PU.

Podpis pod tabelą 17 wymaga korekty - istnieje informacja o ml/min zamiast ml/min/1.73 m²

W tabeli 12 słowo „waga” warto zamienić na „masa ciała”.

Ponadto, począwszy od strony 1 dysertacji doktorskiej, na każdej stronie, poniżej numeracji strony znajdują się niewyjaśnione ciągi cyfr.

Powyższe sugestie wynikają z zainteresowania z jakim Recenzent zapoznawał się z pracą i są jedynie formą zwrócenia uwagi na szczegóły pracy i dyskusji z Doktorantem.

Na podstawie przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej stwierdzam, że Doktorant prezentuje wystarczającą ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie, której dotyczy dysertacja doktorska, wykazał się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, analizy zgromadzonych danych oraz wykorzystania danych literaturowych. Uzyskane wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i mają wymiar praktyczny gdyż zwracają uwagę na konieczność przeprowadzania oceny funkcji nerek w tej trudnej klinicznie grupie pacjentów.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Norberta Kwella spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz.U. z 2021 r. poz.478 ze zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Norberta Kwella do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. med. Katarzyna Nabrdalik, prof. SUM