



NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa (Anin)
www.ikard.pl

Centrum Telekardiologii
Dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz
Kierownik Centrum
tel. :+48 22 343 46 64,
e-mail: e.piotrowicz@ikard.pl

Warszawa, 20.09.2023

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Anny Kurpas

pt.

**„Wartość diagnostyczna stężenia czynnika wzrostu fibroblastów
FGF23 w ocenie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych
z wieloletnią cukrzycą typu 2”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marzenna Zielińska

**Katedra Kardiologii Interwencyjnej i Elektrokardiografii, Klinika
Kardiologii Interwencyjnej, Centralny Szpital Kliniczny
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Poradnia Nowa w Łodzi**

Wprowadzenie do recenzji

Rozwój cywilizacji poza wieloma zaletami powoduje niestety wzrost zachorowalności między innymi na choroby układu krążenia i cukrzycę typu 2. Często pierwszy okres choroby przebiega skąpoobjawowo i opóźnia postawienie rozpoznania co skutkuje wystąpieniem powikłań o charakterze mikro

i makroangiopatii. Według danych z Framingham Heart Study wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość występowania choroby wieńcowej była dwukrotnie większa u mężczyzn i prawie trzykrotnie większa u kobiet w porównaniu z osobami bez cukrzycy. W kontekście tych danych niezwykle ważne byłoby znalezienie wskaźnika predykcyjnego dla wstąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Pomimo, że w dostępnej literaturze podjęto liczne próby odpowiedzi na to pytanie, jednak jak dotąd temat jest przedmiotem analiz i dyskusji. Jednym z badanych parametrów jest czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23). Według opublikowanych danych podwyższony poziom FGF23 jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz przewlekłą niewydolnością serca. Istnieją również doniesienia wskazujące na korelację podwyższonych wartości FGF23 ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych na cukrzycę. Jednak pomimo rozwoju kardiodiabetologii nie ma jednolitego stanowiska na temat przydatności FGF23 w aspekcie przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2.

Kolejnym zagadnieniem jest rozwój technik obrazowych przydatnych we wczesnej diagnostyce zaburzeń kurczliwości serca u pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Technika śledzenia markerów akustycznych wykorzystująca echokardiografię dwuwymiarową umożliwia pomiar odkształcenia miokardium (ang. strain) w trzech kierunkach przestrzennych (odkształcenie podłużne, okrężne i poprzeczne). Ponadto można dość precyzyjnie analizować czy uszkodzenie dotyczy warstwy endokardium, miokardium czy epikardium. Zatem technika ta może okazać się przydatna we wczesnej diagnostyce zaburzeń kurczliwości serca u chorych z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Aktualnie nie ma zdefiniowanego zakresu tej techniki w aspekcie użyteczności klinicznej w tej populacji chorych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Kurpas dotyczy zatem tematu jak najbardziej aktualnego i odnosi się do nowatorskiego zagadnienia diagnostyki i wczesnego przewidywania powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 będących w kręgu zainteresowań współczesnych badaczy. Podjęty przez Doktorantkę temat jest niezwykle istotny gdyż zarówno cukrzyca typu 2

jak i choroby układu krążenia stanowią istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny we współczesnym świecie.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska opiera się na trzech ściśle powiązanych tematycznie publikacjach: dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, które ukazały się w renomowanych, impaktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

1. Kurpas A, Supel K, Idzikowska K, Zielinska M. *FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. Dis Markers.* 2021;2021:8821292. Published 2021 May 17. doi:10.1155/2021/8821292; (IF 3.464; MEiN 70)
2. Kurpas A, Supel K, Wieczorkiewicz P, Bodalska Duleba J, Zielinska M. *Fibroblast Growth Factor 23 and Cardiovascular Risk in Diabetes Patients- Cardiologists Be Aware. Metabolites.* 2022; 12(6):498
<https://doi.org/10.3390/metabo12060498> (IF 5.581; MEiN 100)
3. Kurpas A, Supel K, Wieczorkiewicz P, Bodalska Duleba J, Zielinska M. *Fibroblast Growth Factor 23: Potential Marker of Invisible Heart Damage in Diabetic Population. Biomedicines.* 2023; 11(6):1523
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11061523> (IF 4.757; MEiN 100)

Łączna punktacja cyklu prac to IF - 13.802; MEiN - 270 punktów

Warto podkreślić, że Doktorantka jest pierwszą Autorką wszystkich artykułów co jednoznacznie wskazuje na Jej wiodący wkład w ich powstanie.

Rozprawa ma układ typowy, dla pracy opartej na opublikowanych artykułach.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do poruszanych w kolejnych publikacjach zagadnień. Doktorantka przeanalizowała istotne dla podjętego tematu zagadnienia w stosownie zredagowanych podrozdziałach:

1. Cukrzyca i jej wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych
2. Rola FGF23 w organizmie człowieka
3. Fizjologia mechaniki skurczu i rozkurczu lewej komory
4. Echokardiograficzna technika śledzenia markerów akustycznych 2D.

Autorka trafnie podsumowała obecny stan wiedzy w omawianym temacie, zdefiniowała hipotezę, na której oparto koncepcję kolejnych publikacji i uzasadniła podjęcie określonych w celach pracy szczegółowych kierunków badań.

Cele pracy doktorskiej powiązane są z celami trzech publikacji wchodzących w skład cyklu i obejmują:

1. Analizę stężenia FGF23 u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 w aspekcie leczenia hipoglikemizującego i występowania innych chorób towarzyszących.
2. Ocenę funkcji mięśnia sercowego metodą klasycznej echokardiografii 2D w połączeniu z badaniem dopplerowskim u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2 bez przebytego zawału mięśnia sercowego.
3. Ocenę funkcji miokardium, z uwzględnieniem jego podziału na warstwy, za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych 2D, u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2 bez przebytego zawału mięśnia sercowego.
4. Ocenę roli FGF23 w powstawaniu dysfunkcji skurczowo-rozkurczowej lewej komory serca u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2.

Omówienie poszczególnych publikacji ujętych w cykl prac

Pierwsza praca pt. „FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease” stanowi obszerny i wnikliwy przegląd wiedzy na temat roli FGF23. Doktorantka opisała szczegółowo mechanizm działania FGF23, metody jego pomiaru, choroby związane z podwyższonym poziomem FGF23 oraz potencjał terapeutyczny FGF23. W sposób bardzo kompetentny opisała rolę FGF23 w metabolizmie wapniowo-fosforanowym i szlakach sygnalizacji między organami. Przedstawiając wiele dowodów z piśmiennictwa wskazała na fakt, że FGF23 może być czynnikiem patofizjologicznym wielu chorób a jego podwyższony poziom związany jest z szybszą progresją przewlekłej choroby nerek, przerostu mięśnia sercowego i zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak wpływ FGF23 na schorzenia sercowo-naczyniowe nie został w pełni wyjaśniony. Konieczne są dalsze badania nad podstawowymi mechanizmami

patofizjologicznymi, w których udział bierze FGF23 zwłaszcza w nefrologii i kardiologii.

W przedstawionej pracy poglądowej Doktorantka wykazała się szeroką znajomością tematu i wyczerpująco przedstawiła rolę FGF23 zarówno w mechanizmach fizjologicznych jak i patofizjologicznych wielu chorób. Zwróciła również uwagę, że zastosowanie FGF23 w praktyce klinicznej w celu diagnostycznym bądź terapeutycznym wymaga dalszych badań.

Druga praca pt. „Fibroblast Growth Factor 23 and Cardiovascular Risk in Diabetes Patients-Cardiologists Be Aware” miała na celu odpowiedź na pytanie czy określone wartości FGF23 można uznać za potencjalny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie osób z wieloletnią cukrzycą typu 2. Grupa badana składała się ze 102 pacjentów z cukrzycą typu 2 trwającą średnio 19 lat, którzy objęci byli stałą opieką jednego diabetologa. Pacjenci w zależności od obecności lub braku choroby wieńcowej przydzieleni byli do grupy non-IHD (bez choroby niedokrwiennej serca) liczącej 68 chorych i grupy IHD (z chorobą niedokrwinną serca) liczącej 34 chorych. Kryteria włączenia zakładały m.in. dobre wyrównanie cukrzycy mierzone hemoglobiną glikowaną (HbA1c \leq 8%) i czas trwania cukrzycy >10 lat.

Przyjęte przez Doktorantkę kryteria włączenia i wyłączenia jak również opisana metodyka pracy nie budzą zastrzeżeń.

Wykorzystane w pracy metody analizy statystycznej są prawidłowo dobrane. Zastosowanie tych metod pozwoliło na uzyskanie wyników, które Doktorantka przedstawiła w sposób przejrzysty i szczegółowy w odnośnym rozdziale uwzględniając imponującą liczbę analiz ujętych w czterech tabelach i sześciu rycinach.

Zdefiniowane grupy różniły się w analizie wstępnej pod względem płci, częstości występowania nadciśnienia tętniczego, poziomu kreatyniny, eGFR, i HDL-C. W badanej populacji średnia wartość HbA1c wynosiła 6.85%, szacowana eGFR (ang. glomerular filtration rate) 80 mL/min/1.73m² i średnia LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) 56% wskazując na zadowalające wyrównanie cukrzycy, prawidłową funkcję nerek i zachowaną funkcję skurczową lewej komory. Odnotowano natomiast podwyższony poziom FGF23 (253 pg/mL IQR 218.0-531.0). Jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w aspekcie stężenia FGF23. Dodatkowo, nie stwierdzono korelacji pomiędzy FGF23 a HbA1c,

Wnioski

Doktorantka zakończyła dysertację następującymi wnioskami, które są wynikiem przeprowadzonych analiz w omawianych pracach

1. U chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 stężenie FGF23 jest istotnie podwyższone niezależnie od funkcji nerek i rodzaju leczenia hipoglikemizującego.
2. Rozwój choroby wieńcowej u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 jest niezależny od stężenia FGF23.
3. U części chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 bez przebytego zawału mięśnia sercowego funkcja skurczowo-rozkurczowa lewej komory, oceniana klasyczną echokardiografią 2D w połączeniu z badaniem dopplerowskim, pozostaje prawidłowa.
4. Rozwój dysfunkcji rozkurczowej u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 jest niezależny od stężenia FGF23.
5. Ocena odkształcenia miokardium metodą śledzenia markerów akustycznych 2D pozwala na wczesne wykrycie uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 i prawidłową funkcją lewej komory w echokardiogramie 2D.
6. Uszkodzenie mięśnia sercowego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2 zaczyna się od jego warstwy epikardialnej.
7. FGF23 może odgrywać rolę w inicjowaniu uszkodzenia miokardium u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2. Obserwacja ta wymaga dalszych badań.

Powyższe wnioski są zasadne, rzeczowe, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym. Dysertacja stanowi cykl trzech prac stanowiących logiczną całość i źródło cennych, unikalnych informacji o badanych zjawiskach, czego najlepszym dowodem jest ich opublikowanie w recenzowanych czasopismach z wysokimi wskaźnikami wpływu co pozwala na obiektywne uznanie zrealizowania celów jakie postawiła sobie Doktorantka. Nie mam istotnych uwag co do przedstawionej mi dysertacji.

Pytania i uwagi

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Anny Kurpas nasuwają mi się następujące pytania, wynikające przede wszystkim z zainteresowania podjętym tematem:

1. Dane z literatury wskazują na możliwość oznaczania dwóch form FGF23: intact FGF23 (iFGF23) i C-terminal FGF23 (cFGF23). Dodatkowo cFGF23 uważany jest za bardzo dobry wskaźnik progresji miażdżycy u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi jak również może mieć znaczenie rokownicze. Do analiz w pracy 2 i 3 wybrano jednak iFGF23. Jakie przesłanki zaważyły na tym wyborze?
2. Wiele zjawisk może wpływać na stężenie FGF23. Czy równoczesne oznaczenie innych parametrów np. wskaźników prozapalnych i gospodarki żelaza ułatwiłoby interpretację wyników FGF23?
3. W drugiej publikacji w grupie chorych without IHD u 10% pacjentów stwierdzono retinopatię a u 7% neuropatię, są to powikłania mikroangiopatyczne i często współistnieją ze zmianami w obrębie drobnych (o średnicy poniżej 100 nm) naczyń krwionośnych nerek i serca. Zważywszy, że istotnym problemem w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca w przebiegu cukrzycy jest neuropatia czuciowa, z powodu której część pacjentów nie odczuwa typowych dolegliwości stenokardialnych czy u wyżej wymienionych pacjentów poszerzano diagnostykę np. poprzez wykonanie badania SPECT w celu obrazowania perfuzji serca tak aby precyzyjnie potwierdzić lub wykluczyć chorych z IHD?

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze tematyki. Praca badawcza wnosi nowe poznawcze i praktyczne przesłanki kliniczne. Rozprawa przygotowana jest starannie, temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec nowych możliwości diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej w ocenie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2. Wyniki badań

doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących istotnym przyczynkiem do wzbogacenia aktualnej wiedzy na ten temat.

Należy podkreślić, że powyższa dysertacja powstała na podstawie cyklu monotematycznych artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych o wysokim wskaźniku wpływu IF - 13,802 i wysokiej punktacji MEiN - 270.

Wnioski końcowe


Rozprawę doktorską lek. Anny Kurpas oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka wykazała przygotowanie do planowanych badań naukowych, analizy ich wyników i właściwego wnioskowania. Otrzymane wyniki mają unikalną wartość naukową i kliniczną.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa lek. Anny Kurpas spełnia warunki stawiane pracom naukowym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018r. poz 1668 z późn.zm.).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Anny Kurpas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie uwzględniając wysoką wartość kliniczną cyklu prac i rozprawy, jak również ich dojrzałość naukową, wnioskuję o nagrodzenie rozprawy wyróżnieniem.

Dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz


Dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz
.KARDIOLOG
SPECJALISTA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH
1368365