



Recenzja 1

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
UCK CSK WUM ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel. 22-599 25 83; fax: 22-599 25 82
Kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Czupryniak

Recenzja 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***

Przedmiotem przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej lek. Anny Kurpas jest wczesna diagnostyka powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem zaawansowanej techniki ultrasonografii serca i roli czynnika wzrostu fibroblastów FGF23.

Cukrzyca typu 2, szczególnie nieoptymalnie leczona, jest chorobą prowadzącą do uszkodzenia naczyń krwionośnych i obwodowego układu nerwowego, a powikłania w tym zakresie stanowią najpoważniejsze konsekwencje choroby i prowadzą do istotnego skrócenia życia pacjentów. Skutecznymi sposobami na zapobieżenie i zahamowanie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy jest jak najlepsze leczenie cukrzycy oraz wczesne wykrywanie uszkodzenia serca i naczyń krwionośnych. Ze względu na liczbę osób z cukrzycą – a w Polsce jest ich ponad 3 mln – problem jej leczenia i prewencji jej powikłań jest jednym z najważniejszych we współczesnej medycynie. I chociaż najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest wiek – ponad 25% osób po 60. rż. w Polsce choruje na cukrzycę – to jednocześnie obserwuje się wyraźną tendencję do jej występowania u coraz młodszych osób. Ze względu na tak dużą skalę problemu i jego znaczenie dla całego społeczeństwa oraz z wszystkich opisanych wyżej powodów podjęcie przez lek. Annę Kurpas tematu związanego

z wczesnym rozpoznaniem uszkodzenia serca w cukrzycy zasługuje na wyrazy wysokiego uznania, gdyż wyniki zaplanowanych i wykonanych badań na pewno będą miały znaczenie kliniczne.

Przeprowadzając swoje badania w ramach pracy doktorskiej lek. Anna Kurpas sformułowane ich cztery cele: 1) analiza stężenia FGF23 u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 w aspekcie leczenia hipoglikemizującego i występowania innych chorób towarzyszących; 2) ocena 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) ocena 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) ocena roli FGF23 w powstawaniu dysfunkcji skurczowo-rozkurczowej lewej komory serca u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w niniejszej pracy doktorskiej w formie cyklu trzech publikacji naukowych: dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, o łącznej wartości wskaźnika wpływu IF 13,802 i sumie punktów MNiSW 270. Jest to spójny zbiór publikacji, przedstawiający związek między klinicznymi i subklinicznymi wykładnikami uszkodzenia serca w cukrzycy ze stężeniem w surowicy czynnika wzrostu fibroblastów FGF23.

Pierwsza praca cyklu pt. *FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease* (Dis. Markers, 2021; 2021: 8821292, ówczesny IF 3,464) ma charakter poglądowy i bardzo szczegółowo przedstawia rolę FGF23 w organizmie ludzkim analizując doniesienia opublikowane od momentu jego odkrycia do chwili obecnej. Jest to bardzo dobrze napisana praca, bogata merytorycznie, stanowiąca w praktyce wyczerpujące kompendium aktualnej wiedzy o FGF23, czyta się ją z przyjemnością prawdziwym zainteresowaniem.

Druga praca pt. *Fibroblast Growth Factor 23 and Cardiovascular Risk in Diabetes Patients—Cardiologists Be Aware* (Metabolites. 2022; 12(6):498, IF 5,581) zawiera wyniki badania odpowiadającego na pytanie czy FGF23 jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie osób z wieloletnią, ale dobrze wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 2. Do badania włączono 102 pacjentów z cukrzycą typu 2, których mediana wieku wynosiła 69 lat, a czasu trwania cukrzycy 19 lat; cukrzyca była powikłana chorobą niedokrwienną serca u 1/3 badanych. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wartości stężenia FGF23 w surowicy u osób z lub bez choroby wieńcowej. Ponadto nie stwierdzono zależności między FGF23 a szacowaną filtracją kłębuszkową, wartościami HbA1c czy glikemii oznaczonymi na czczo i po posiłkach. Wyniki badania sugerują, że FGF23 nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych na cukrzycę typu 2 niezależnie od współistnienia choroby wieńcowej.

W trzeciej pracy stanowiącej część cyklu pt. *Fibroblast Growth Factor 23: Potential Marker of Invisible Heart Damage in Diabetic Population* (Biomedicines. 2023; 11(6):1523, IF 4,757) oceniono rolę FGF23 jako markera uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę typu 2. Grupę badaną stanowiło 71 pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 2, którzy nie przebyli zawału mięśnia sercowego. U wszystkich pacjentów wykonano szczegółowe badania usg serca. Jednym z najbardziej interesujących wyników badania jest odnotowana pozytywna korelacja między wartością epikardialnego globalnego odkształcenia okrężnego (GCS) a stężeniem FGF23 w populacji badanej, bez związku z funkcją rozkurczową lewej komory.

Doktorantka w toku swojej pracy badawczej doszła do następujących wniosków: 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.

Cechą pracy doktorskiej przygotowanej w postaci cyklu publikacji jest to, że przeprowadzone badania i powstałe na ich bazie artykuły przeszły już proces recenzji i korekty w procesie publikacji. Niemniej w trakcie lektury prac i przygotowanej rozprawy nasuwają się następujące dwie główne uwagi i kilka drobniejszych komentarzy:

1. W pracy nr 2 interpretacja wyników byłaby pełniejsza, gdyby grupę badaną uzupełniono o grupę kontrolną osób bez cukrzycy chorujących oraz niechorujących na chorobę wieńcową - czyli zdrowych. Pozwoliłoby to m.in. na ustalenie wartości referencyjnej FGF23. W tejże pracy pada stwierdzenie (str. 31 pracy doktorskiej), że „FGF23 was elevated in all patients (253 pg/ml)”. Słowo „elevated” prawdopodobnie wynika z porównania tej wartości do podanej w opisie metodyki wartości referencyjnej dla zestawu laboratoryjnego służącego do oznaczania FGF23: 8,2-54,3 pg/ml (str. 39). Z drugiej jednak strony zarówno w tej, jak i pracy nr 3 wyraźnie stwierdzono w części opisującej ograniczenia badań, że „normal range of FGF23 has not been established yet.” Z tego powodu wniosek 1 (str. 67) całej pracy powinien być sformułowany ostrożniej, nie zaś, że „stężenie FGF23 jest istotnie podwyższone”.

2. Wniosek 2 także powinien być sformułowany oględniej, trudno bowiem twierdzić, że „rozwój choroby wieńcowej u chorych z wieloletnią, dobrze wyrównaną cukrzycą typu 2 jest niezależny od stężenia FGF23” po jednokrotnym oznaczeniu tego parametru. Podobnie wniosek 6 wydaje się być zbyt daleko idący – stwierdzenie, że „uszkodzenie mięśnia sercowego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2 zaczyna się od jego warstwy epikardialnej” w badaniu przekrojowym, a nie prospektywnym jest nie w pełni uprawnione.

Uwagi drobniejsze:

1. W ostatnim akapicie Wstępu Doktorantka słusznie zauważa, że „nie udało się dotychczas wskazać jednego, swoistego parametru pozwalającego zidentyfikować chorych na cukrzycę typu 2, u których w przyszłości z dużym prawdopodobieństwem wystąpią zdarzenia sercowo-naczyniowe.” Obecna wiedza o patogenezie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy w najmniejszym stopniu nie wskazuje, aby kiedykolwiek taki jeden swoisty czynnik zidentyfikowano; w świetle wykonanych przez lek. Annę Kurpas badań takim czynnikiem nie jest też FGF23.
2. Zwraca uwagę nietypowy układ pracy nr 2 opublikowanej w czasopiśmie *Metabolites* – wyniki i ich omówienie poprzedzają opis grupy badanej i metodyki – ale jest to zapewne spowodowane wymogami redakcyjnymi pisma.
3. W pracy nr 2 w tabeli 4 zbędne jest umieszczanie skrajnie nielicznych grup pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1 (1 pacjent) i tiazolidinedionami (4 pacjentów) – nie da się uzyskać wiarygodnych obliczeń statystycznych przy takich liczebnościach.

4. Umieszczenie w tytule pracy nr 3 słowa „invisible” brzmi nielogicznie (coś, co jest niewidzialne, nie może być zobaczone); trafniejsze byłoby sformułowanie „clinically invisible”.
5. W pracy nr 3 ryc. 1 opisująca proces rekrutacji pacjentów (od grupy liczącej 6242 osób do grupy 71 pacjentów biorących udział w badaniu) kłóci się z określeniem, że w badaniu wzięło udział 71 „consecutive patients”. Jeżeli ryc. 1 opisuje dokładniej proces identyfikacji pacjentów biorących udział w badaniu, wówczas nie byli to pacjenci „consecutive”, tylko „selected from database”.
6. W streszczeniu publikacji w języku polskim (str. 65) stwierdzono, że „nie wykazano żadnej różnicy statystycznej”. Poprawne jest określenie „...różnicy istotnej statystycznie”.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają ogólnie bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Anny Kurpas. Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wartościową analizę istotnego i złożonego problemu współczesnej medycyny – możliwości wczesnego wykrywania uszkodzenia mięśnia sercowego w wieloletniej cukrzycy typu 2 z zastosowaniem technik obrazowania ultrasonograficznego i oceny parametrów laboratoryjnych. Badania przeprowadzono rzetelnie, wnikliwie, wymagały one bardzo dużego nakładu pracy i sumarycznie stanowią one solidną podstawę do wyciągniętych – nawet jeśli chwilami zbyt odważnie – wniosków. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim wskaźniku wpływu IF i w wariantcie „open access”, są one zatem dostępne ogółowi świata medycznego i mają szansę wpłynąć na rozwój wiedzy o patogenezie i patofizjologii chorób układu krążenia u osób z cukrzycą.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska 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 (tj. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Lek. Anna Kurpas

przedstawiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazała się ogólną i szczegółową wiedzą teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, w tym zwłaszcza jej zaprojektowania, realizacji, opisanie i wyciągnięcia wniosków.

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Anny Kurpas do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na oryginalność, aktualność, kompleksowość i rzetelność przeprowadzonych badań, a także ich interdyscyplinarność oraz możliwość ich zastosowania w medycynie praktycznej wnoszę jednocześnie do Wysokiej Rady Nauk Medycznych wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Anny Kurpas.

prof. dr hab. med.
Leszek Czupryniak
specjalista chorób wewnętrznych
diabetologii
Leszek Czupryniak

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Leszek Czupryniak