Dr hab. med. Jacek Lewandowski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet medyczny
Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Zapory-Kurel zatytułowanej: ,,Ocena roli wybranych czynników wpływających na metabolizm żelaza w cukrzycowej chorobie nerek''.

Cukrzyca, przede wszystkim typu 2 pozostaje jedną z najważniejszych chorób cywilizacyjnych. Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się istotny wzrost zachorowalności na tę chorobę jak i częstszy rozwój groźnych powikłań cukrzycy. Wśród powikłań oprócz angiopatii naczyniowej do głównych problemów medycznych zalicza się cukrzycową chorobę nerek. Warto podkreślić, że w Polsce, uszkodzenie nerek wtórne do cukrzycy jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek, która wymaga leczenia nerkozastępczego. Obecnie cukrzycowa choroba nerek występuje u około 40% z cukrzycą typu 2. Uważa się, że przewlekła choroba nerek, może w przeciągu dwóch kolejnych dekad stać się jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. W celu ograniczenia chorobowości i śmiertelności z powodu niewydolności nerek, w tym z powodu nefropatii cukrzycowej konieczna jest poprawa profilaktyki, ograniczenie rozwoju choroby i skuteczne leczenie jej powikłań. Ważnym powikłaniem współistniejącym z cukrzycową niewydolnością nerek pozostaje niedokrwistość. Ocenia się, że niedokrwistość występuje w tej grupie chorych dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej i może pojawić się już we wczesnych stadiach choroby. Niedokrwistość pogarsza przebieg schorzenia, przyspiesza uszkodzenie nerek, zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i ryzyko zgonu. Z drugiej strony jej wyrównanie poprawia stan ogólny chorych, stabilizuje czynność nerek, ogranicza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność z ich powodu. Wśród przyczyn niedokrwistości u chorych z nefropatią cukrzycową wymienia się: zmniejszoną syntezę erytropoetyny, przewlekły stan zapalny oraz niedobór żelaza. Ostatnia z przyczyn dotyczy blisko połowy chorych. W diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza wykorzystywane są liczne

wskaźniki biochemiczne, w tym najczęściej stężenie ferrytyny oraz saturacja transferryny (TSAT). W ostatnim okresie poznano nowe wskaźniki wywierające wpływ na metabolizm żelaza. Należą do nich między innymi: hepcydyna, czynnik indukowany hipoksją (HIF), receptor transferyny (TfR) oraz czynnik wzrostu i różnicowania 15 (GDF-15) zwany również cytokiną 1 hamującą makrofagi (MIC-1). Ich znaczenie w diagnostyce niedokrwistości u chorych z nefropatią jest dopiero badane. Dysertacja przedstawiona przez Doktorantkę dotyczy właśnie badań przedstawionych wskaźników w grupie chorych z cukrzycową niewydolnością nerek. Nie dziwi zatem, że Doktorantka mając na uwadze wymienione dane odnoszące się do nefropatii cukrzycowej i niedokrwistości wybrała właśnie ten kierunek swoich badań. Jest on aktualny naukowo i uzasadniony klinicznie.

Na przedstawioną do oceny pracę doktorską lekarz Agnieszki Zapory-Kurel zatytułowanej: „Ocena roli wybranych czynników wpływających na metabolizm żelaza w cukrzycowej chorobie nerek" składa się omówienie dwóch opublikowanych prac. Pierwsza to praca oryginalna pt. „ Novel Iron Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Relation to Kidney Function" opublikowana w Journal of Clinical Medicine. 2021 Aug 22;10(16):3732. o IF-4.241; MNiSW-140pkt. A druga to praca przeglądowa pt. "Novel Iron Biomarkers in chronic kidney disease. opublikowana w Wiadomościach Lekarskich 2021;74(12 p.1):3352-3355. MNiSW-20pkt. W obu publikacjach Doktorantka występuje jako pierwsza autorka.

W dysertacji zamieszczono 8 rozdziałów, w których Doktorantka przedstawiła kolejno: wykaz publikacji, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wstęp, omówienie prac stanowiących treść dysertacji, opublikowane prace, wreszcie streszczenie po polsku i po angielsku oraz wykaz piśmiennictwa. Dysertacja przedstawiona jest na 43 stronach i zawiera 3 tabele.

We wstępie Doktorantka przedstawia szczegółowe dane dotyczące definicji i epidemiologii cukrzycowej niewydolności nerek oraz dane dotyczące niedokrwistości i jej przyczyn w tym przede wszystkim niedoborów żelaza. W tym rozdziale znalazło się także szczegółowe omówienie funkcji i znaczenia czynników wpływających na metabolizm żelaza czyli hepcydyny, czynnika indukowanego hipoksją (HIF), receptora transferyny (TfR) oraz czynnika wzrostu i różnicowania 15 (GDF-15). W rozdziale rzeczowo omówiono kliniczne podstawy problemu i uzasadniono cel podjęcia badań. W kolejnym rozdziale Doktorantka omówiła obie prace, przedstawiając cele badań, materiał i metodykę, analizę statystyczną oraz

wyniki. Na końcu rozdziału znalazło się podsumowanie i wnioski. Ponieważ rozdział ten jest opisem pracy już recenzowanej, bo opublikowanej w bardzo dobrym czasopiśmie pozwolę sobie tu tylko na drobne uwagi i pytania. W opisie celów Doktorantka pisze, że celem pracy jest „ocena wybranych czynników wpływających na metabolizm żelaza w cukrzycowej chorobie nerek". Należałoby by tu dodać: w odniesieniu do funkcji nerek. Zresztą tak sformułowany jest cel w opublikowanej pracy oryginalnej. Nie mam uwag co do materiału i metodyki badania. Interesujące jest jednak, że chorzy włączeni do badania byli hospitalizowani w Klinice Kardiologii Inwazyjnej z OIOK i Pracownią Hemodynamiki. Źródłem chorych do badań mogą być oczywiście różne ośrodki kliniczne i ambulatoryjne. Ale hospitalizacja chorych w tym oddziale była zapewne nieprzypadkowa. Dlatego z uwagi na cele badania w charakterystyce chorych uwzględnił był zapewne stosowanie leczenia przeciwpłytkowego i zapewne przeciwzakrzepowego, gdyż prawie 1/3 chorych miała migotanie przedsionków. W tym, miejscu zwrócę również od razu uwagę na chorych z niewydolnością serca, którzy stanowili ponad 1/3 badanych. W tej grupie chorych również często obserwuje się niedobór żelaza o niejasnej zresztą przyczynie. Chociaż w porównywanych grupach odsetek chorych z niewydolnością serca był podobny warto byłoby odnieść się w dyskusji do potencjalnego wpływu takiego rozpoznania na wyniki badania. W charakterystyce nie podano odsetka chorych leczonych erytropoetyną. Być może informacje te przydatne byłyby w dyskusji. Wreszcie nie znalazłem informacji jak i czy szacowano wielkość próby do analizy statystycznej?

Wyniki badania są czytelnie przedstawione w tekście i w dwóch tabelach. Wynika z nich, że niedokrwistość występowała u 65% badanych pacjentów. Grupa kontrolna miała znacznie wyższe stężenie hepcydyny, stężenie receptora transferryny i czynnika wzrostu i różnicowania GDF 15 oraz niższe stężenie hemoglobiny i żelaza. Względem chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m2 chorzy z wyższym eGFR mieli wyższe stężenie hemoglobiny, ferrytyny i czynnika indukowanego hipoksją oraz niższe stężenie BNP i byli młodsi. Stwierdzono, że stężenia HIF-1 alfa są znikome w badanej populacji i zależą od wieku tylko u chorych z wartościami eGFR ≥60 ml/min/1,73 m2. W podsumowaniu Doktorantka omawia krytycznie uzyskane wyniki i dyskutuje je w oparciu o wyniki we wcześniej opublikowanych badaniach. Uważam, że dyskusja wyników badania jest rzetelna, są one omówione krytycznie i w oparciu o aktualną literaturę dotyczącą badanego tematu.

We wnioskach Doktorantka podkreśla, że „opisane parametry metabolizmu żelaza nie są generalnie związane z funkcją nerek" oraz, że „potrzebne są dalsze badania czy HIF-1 alfa będzie markerem skutecznej terapii niedokrwistości w PCHN za pomocą HIF-PHIs. Nie do końca natomiast jest jasny wniosek pierwszy mówiący, że „kompleksowa ocena parametrów żelaza w DKD jest rzadko wykonywana". Tego Doktorantka nie dowodzi w swoich badaniach.

W dalszych rozdziałach przedstawione zostały streszczenia i piśmiennictwo dotyczące zagadnienia.

W całej przedstawionej pracy Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów literowych i gramatycznych. Brak także w dysertacji kilku stron opublikowanych artykułów, ale są one dostępne online.

Podsumowując, z pozycji Recenzenta uważam, że tematyka badań, jakich podjęła się Doktorantka jest bardzo ważna klinicznie i wpisuje się w aktualny trend dociekań naukowych. Uzyskane wyniki są ciekawe i mogą znaleźć w niedługim czasie praktyczne zastosowanie w diagnostyce i leczeniu chorych. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym warsztatem badawczym. Zaplanowanie badania, jego realizacja, wykonanie analiz i ich omówienie zasługuje na uznanie.

Wniosek końcowy:

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Zapory-Kurel zatytułowanej: ,,Ocena roli wybranych czynników wpływających na metabolizm żelaza w cukrzycowej chorobie nerek'' w pełni odpowiada wymogom art. 13 ustawy z dnia 14. 03. 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust z dn. 03 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r, poz.1669 z późn. zm.). Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, dowodzi wiedzy kandydatki do stopnia naukowego doktora oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Uwagi zawarte w powyższej recenzji nie wpływają na moją wysoką, pozytywną ocenę przedstawionej pracy. W związku z tym wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Jacek Lewandowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego

i Angiologii Warszawskiego Uniwersytety Medycznego.

Warszawa 12.04.2022