

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII NACZYŃ I ANGIOLOGII

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



CHAIR AND DEPARTMENT OF VASCULAR SURGERY AND
ANGIOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY, LUBLIN, POLAND



ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, tel: +48 81 532-57-07

Kierownik/Head: Dr hab. n. med. Piotr Terlecki

e-mail: kchnlublin@op.pl

www.chirurgianaczyn.org

Dr hab. n. med. Piotr Terlecki

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

Lublin, 5.12.2022



RPU/24738/2022
Data: 2022-12-08
UMB

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Anny Szyszkowskiej

„Znaczenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-7) jako markera diagnostycznego i prognostycznego w chorobie miażdżycowej tętnic kończyn dolnych”

Praca doktorska została przedstawiona w formie spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych o łącznej punktacji IF - 13,006 i MN - 240. Podjęty przez Doktorantkę temat dotyczący przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych ze względu na powszechność oraz postępujący charakter choroby uważam za niezmiernie aktualny i ważny z punktu widzenia klinicznego. Pomimo olbrzymiego postępu w dziedzinie diagnostyki, jak i leczenia, miażdżycy tętnic kończyn dolnych pozostaje głównym powodem amputacji nieurazowych kończyn dolnych, a śmiertelność pięcioletnia w tej grupie pacjentów wynosi 10-15%, z czego aż 75% umiera z przyczyn sercowo-naczyniowych. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba poszukiwania nowych, swoistych biomarkerów, które będą mogły stanowić wartość diagnostyczną i prognostyczną stwarzając możliwość skutecznego wdrożenia odpowiednich metod terapeutycznych już na wczesnym etapie choroby, zapobiegając w ten sposób późnym i jakże często groźnym dla życia jej następstwom. Zaproponowany przez Doktorantkę temat roli białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-7) w rozwoju miażdżycy wydają się być wyjściem naprzeciw tego oczekiwaniom.

Niewiele jest danych na temat jego roli w rozwoju miażdżycy. Z dotychczasowych badań przeprowadzonego w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wynika, iż białko to może być dobrym markerem występowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych a pacjenci po zawale mięśnia sercowego z potwierdzoną angiograficznie stabilną chorobą wieńcową wykazują wyższe stężenia IGFBP-7 w porównaniu do populacji zdrowych ochotników. Znaczenie IGFBP-7 w rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych nie zostało dotychczas zbadane. Podjęty przez Doktorantkę temat badań ma więc charakter nowatorski.

W pierwszej prezentowanej pracy pogładowej **Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7): novel, independent marker of cardiometabolic diseases?** przedstawiono dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące potencjalnej roli białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-7) w chorobach kardiometabolicznych. Przedstawiono miejsce IGFBP-7 w systemie insulinopodobnych czynników wzrostu, mechanizmy jego działania i postulowany wpływ na rozwój chorób cywilizacyjnych.

Analiza piśmiennictwa wykazała, iż podwyższone stężenia IGFBP-7 stwierdza się u pacjentów z niewydolnością serca (zarówno z zachowaną jak i z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory), z chorobą niedokrwienną serca, insulinoopornością, zespołem metabolicznym i ostrą niewydolnością nerek.

W kolejnej, tym razem pracy oryginalnej zatytułowanej - **Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP-7)—New Diagnostic and Prognostic Marker in Symptomatic Peripheral Arterial Disease?—Pilot Study.**

Doktorantka wyznaczyła sobie następujące cele badawcze:

- Ocenę znaczenia IGFBP-7 jako potencjalnego markera występowania miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz stopnia jej zaawansowania.
- Ocenę korelacji stężenia IGFBP-7 z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.
- Ocenę przydatności IGFBP-7 jako markera prognostycznego po przebytej rewaskularyzacji w obrębie tętnic kończyn dolnych.

Badania przeprowadzono w grupie 145 pacjentów hospitalizowanych w latach 2018-2021 w Klinice Chirurgii Naczyń i Transplantacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, którzy byli zakwalifikowani do rewaskularyzacji - chirurgicznej bądź endowaskularnej – z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, będącego następstwem miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Stężenie IGFBP-7 oznaczono za pomocą zestawu ELISA 7, zgodnie z instrukcjami producenta.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

- Pacjenci z chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD) mają istotnie wyższe stężenia IGFBP-7 niż osoby w populacji ogólnej.
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu IGFBP-7 między pacjentami z LEAD i pacjentami z chorobą niedokrwinną serca (IHD), co może oznaczać, że stężenie tego białka jest dobrym markerem obecności zmian miażdżycowych w łożysku tętnicznym, niezależnie od ich lokalizacji.
- Pacjenci, którzy zmarli bądź przeżyli zawał serca lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy obserwacji, mieli istotnie wyższe stężenie IGFBP-7. Jednak celem potwierdzenia tych wyników zgodnie z sugestią Autorki należy przeprowadzić dodatkowe badanie w większej kohorcie z długoterminową obserwacją.

W drugiej pracy oryginalnej pt - **IGFBP-7 concentration may reflect subclinical myocardial damage and kidney function in patients with stable ischemic heart disease** Doktorantka skoncentrowała się na określeniu związku między stężeniem IGFBP-7 a stężeniami troponiny T (TnT), N-końcowego fragmentu mózgowego propeptydu natriuretycznego (NT-proBNP) i parametrami funkcji nerek w surowicy krwi u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. Grupa badana składała się z 88 pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, będących około rok po zawale mięśnia sercowego lub przezskórnej interwencji wieńcowej. Stężenie IGFBP-7 analogicznie jak w poprzednim badaniu oznaczono za pomocą zestawu ELISA.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autorka sformułowała następujące wnioski:

- Pacjenci z IHD mają istotnie statystycznie wyższe stężenia IGFBP-7 niż osoby w populacji ogólnej.
- Podwyższone stężenie IGFBP-7 korelowało nie tylko ze znanymi czynnikami ryzyka niewydolności serca, takimi jak miażdżyca tętnic wieńcowych i zaburzenia czynności nerek, ale także z markerami uszkodzenia/przeciążenia mięśnia sercowego - TnT.
- IGFBP-7 jest nowym, obiecującym markerem w chorobach układu sercowo-naczyniowego, a jego rola powinna być dalej badana, zarówno w odniesieniu do miażdżycy jak i niewydolności serca i dysfunkcji lewej komory.

Przedstawione w obu pracach oryginalnych wnioski w pełni odpowiadają na postawione przez Autorkę w ich celach pytania i są zawarte w podsumowaniach publikacji składających się na przedstawioną mi do oceny dysertację. Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach posiadających Impact Factor. Godnym uznania jest spójność cyklu, zbliżony okres prowadzenia badań oraz ujednoczenie podstawowych aspektów metody badania, co pozwala na porównywanie wyników i wyciąganie bardziej ogólnych wniosków. Wkład pracy Doktorantki w powyższe publikacje jest bardzo wysoki, jest Ona pierwszym lub drugim Autorem odpowiedzialnym za wszystkie kluczowe elementy tworzenia publikacji, co w pełni potwierdza Jej wkład Autorski i pozwala na traktowanie cyklu jako osiągnięcia naukowego. Przedstawione w cyklu publikacje zostały poddane szczegółowej recenzji przez niezależnych ekspertów, co wynika z wymogów stawianych czasopismom recenzowanym. Aspekty związane z metodyką badań, poprawnością metod statystycznych, prezentacją wyników czy też ich dyskusją nie wymagają więc ponownej oceny a ich poprawność została już uprzednio dostatecznie zweryfikowana. Warto wspomnieć, iż publikacje te są już cytowane co jest dużym osiągnięciem Autorki. Potwierdza to również dużą wagę kliniczną zarówno poruszanych tematów jak i samych publikacji.

Uważam, iż przedstawiony mi do oceny cykl publikacji spełnia wszystkie wymagania, jakie stawiane są tego rodzaju osiągnięciom naukowym, jest zbiorem ciekawych, wartościowych i pionierskich w Polsce prac. Wybór tematu należy uznać nie tylko za słuszny, ale również ważny z punktu widzenia potrzeb klinicznych. Reasumując, nadesłaną do oceny pracę oceniam bardzo dobrze. Świadczy to o bardzo dobrym warsztacie naukowym Doktorantki i posiadaniu przez nią dużej wiedzy.

W mojej opinii, nadesłana 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 (Dz. Ust. 2017 r. poz. 1789 z późniejszymi zmianami).

Mam zaszczyt zwrócić się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz medycyny Anny Szyszkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

Piotr Terlecki

Dr hab. n. med. Piotr Terlecki