

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana Bartosza Jerzego Sosnowskiego

Tytuł rozprawy: „Ocena białka Klotho i FGF23 w surowicy pacjentów z niewydolnością serca z uwzględnieniem jej etiologii oraz stopnia zaawansowania”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Sławomir Dobrzycki

Niewydolność serca stanowi ogromny problem kliniczny i epidemiologiczny oraz jest coraz większym obciążeniem ekonomicznym dla budżetów ochrony zdrowia na całym świecie. Dlatego uzasadnione jest poszukiwanie nowych czynników patofizjologicznych i markerów ryzyka niewydolności serca, które jak słusznie podkreślił Doktorant mogą mieć znaczenie rokownicze i stanowić cel dla interwencji terapeutycznej. Dlatego uważam, że w pełni uzasadnione było przeprowadzenie przez Doktoranta badania oceniającego przydatność kliniczną nowych biomarkerów u pacjentów z niewydolnością serca.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań – składa się z 6 rozdziałów: wstępu, uzasadnienia podjęcia tematu, celów pracy, materiałów i metodyki dyskusji oraz wniosków. Zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bogate piśmiennictwo.

We wstępie Doktorant w sposób zwięzły i przejrzysty przedstawił aktualny stan wiedzy dotyczącej etiologii, epidemiologii i historii naturalnej niewydolności serca. Bardzo dobrze opisał rolę mechanizmów neurohormonalnych, w tym peptydów natriuretycznych, w patofizjologii niewydolności serca. Odniósł się również do możliwości terapeutycznych ukierunkowanych na przeciwdziałanie aktywacji układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Szczegółowo omówione, z licznymi odniesieniami do literatury przedmiotu, zostało zagadnienie potencjalnych nowych biomarkerów niewydolności serca. Po zapoznaniu się z przedstawionymi przez Doktoranta danymi dotyczącymi roli białka Klotho oraz FGF23 w patofizjologii chorób układu krążenia oraz nerek zgadzam się, że przeprowadzenie badania dotyczącego roli obu biomarkerów u chorych z niewydolnością serca jest uzasadnione. Mogą one mieć znaczenie w diagnostyce i w przyszłości stanowić punkt uchwytu farmakoterapii szczególnie u chorych z problemami kardionefrologicznymi,

ponieważ układ białko Klotho-FGF 23 jest odpowiedzialny między innymi za gospodarkę wapniowo-fosforanową zaburzoną u pacjentów z niewydolnością nerek.

Obecnie stosowane biomarkery jak NT-proBNP są bardzo przydatne, ale nadal niedoskonałe – np. wartość stężenia peptydów natriuretycznych jest zaniżona u chorych z otyłością, co Doktorant słusznie podkreślił we wstępie do Rozprawy. Zatem w mojej ocenie cele pracy zostały jasno i prawidłowo sformułowane jako:

1. Ocena stężenia białka Klotho i czynnika wzrostu fibroblastów 23 w surowicy pacjentów z niewydolnością serca w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz typu rozpoznanej niewydolności serca.
2. Ocena stężenia białka Klotho i czynnika wzrostu fibroblastów 23 w surowicy pacjentów z niewydolnością serca w zależności od jej etiologii (choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, kardiomiopatia rozstrzeniowa).
3. Badanie wzajemnych korelacji pomiędzy stężeniem białka Klotho i czynnika wzrostu fibroblastów 23 w surowicy pacjentów z niewydolnością serca a wybranymi parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i echokardiograficznymi
4. Analiza śmiertelności pacjentów uczestniczących w badaniu w okresie obserwacji odległej.

Grupa badana zebrana prospektywnie obejmuje dużą populację 250 kolejnych pacjentów (194 mężczyzn) hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku z rozpoznaniem niewydolności serca. Interesujący jest fakt, że aż 77% badanej populacji stanowili mężczyźni. U wszystkich pacjentów przeprowadzono pełną diagnostykę przyczyn niewydolności serca zgodną z obowiązującymi standardami, włącznie z badaniem koronarografii. Diagnostyka została poszerzona w ramach protokołu badawczego zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o pobranie próbek krwi w celu oceny stężenia białka Klotho oraz białka FGF 23. Próbkę została pobrana, odwirowana i zabezpieczona w temperaturze -80 stopni C w sposób standardowy u wszystkich pacjentów. Z opisu metodyki wynika, że próbki były pobrane u wszystkich pacjentów na początku hospitalizacji, przed wykonywaniem dalszych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Gratuluję Doktorantowi zebrania tak dużej grupy badanej, ponieważ jej wielkość

pozwała na przeprowadzenie dalszych analiz przewidzianych w ocenianej pracy. W szczególności dotyczy to analiz przeżycia w trakcie długotrwałej obserwacji, trwającej średnio prawie 5 lat. Zaobserwowano, że stężenie białka FGF 23 miało bardzo wysoką wartość predykcyjną w odniesieniu do ryzyka zgonu w trakcie odległej obserwacji. W szczególności dotyczyło to pacjentów z niewydolnością serca w przebiegu wady zastawkowej. Dla całej badanej populacji ryzyko zgonu dla pacjentów w czwartym kwartylu stężenia FGF 23 było ponad 8-krotnie wyższe niż w kwartylu pierwszym, i 7-krotnie wyższe w modelu skorygowanym o wiek i wartość LVEF oraz GFR. Nie stwierdzono natomiast, aby niższy poziom białka Klotho był predyktorem śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca.

Ponieważ jednym z celów pracy jest próba znalezienia nowych biomarkerów pozwalających na ocenę rokowania u chorych z niewydolnością serca wskazane byłoby porównanie wartości diagnostycznej stężenia FGF 23 z wartością rutynowo stosowanych biomarkerów takich jak BNP – czyli dołączenie do modelu analizy wieloczynnikowej stężenia BNP. W rozprawie doktorskiej stwierdzono istotną pozytywną korelację pomiędzy stężeniem FGF 23 oraz BNP. Nasuwa się zatem pytanie czy wartość predykcyjna stężenia białka FGF23 w odniesieniu do rokowania była niezależna od stężenia BNP? Bardzo ciekawe byłoby porównanie wartości predykcyjnej uznanego markera jakim jest BNP oraz nowego kandydata jakim wydaje się być FGF 23.

Dane dotyczące śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej niezbędne do obserwacji odległej uzyskano z bazy Wydziału Udostępniania Danych i Certyfikacji Departamentu Systemów Państwowych Ministerstwa Cyfryzacji w Warszawie. Liczba pacjentów utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*) wyniosła 42 (17,2%). Czy oznacza to, że we w/w bazie danych Ministerstwa Cyfryzacji brak było danych dotyczących 17,2% pacjentów z badanej grupy 250? Odsetek 17,2% pacjentów utraconych z obserwacji w grupie badanej jest dość spory. Nie przekracza jednak uznanej za krytyczną dla tego typu badań wartości 20%.

Grupę kontrolną stanowiło 20 chorych, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania niewydolności serca ani kryteriów wyłączenia z badania. Warto byłoby dodać więcej informacji dotyczących sposobu zbierania grupy kontrolnej – czy byli to kolejni chorzy hospitalizowani w Klinice?, w jakim przedziale czasu grupa kontrolna była zbierana? Niewątpliwie populacja grupy kontrolnej mogłaby być większa, ale już przy obecnym jej rozmiarze zaobserwowano różnicę w stężeniu FGF23, które było istotnie wyższe w badanej populacji chorych z niewydolnością serca. W odniesieniu do białka Klotho obserwowano jego numerycznie wyższe stężenie w grupie kontrolnej, ale różnica nie osiągała znamienności statystycznej; możliwe że znamienność byłaby osiągnięta gdyby grupa kontrolna była większa.

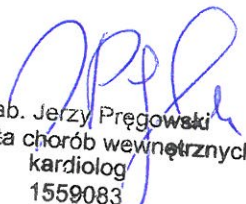
Zastosowane przez Doktoranta metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo, a sposób przeprowadzenia analizy statystycznej świadczy o jego dużej dojrzałości w projektowaniu i realizacji badań naukowych.

Dyskusja wyników jest bardzo wszechstronna i głęboka. Uzględnia najważniejsze wcześniejsze publikacje oraz wyniki uzyskane przez Doktoranta. Sposób przedstawienia własnych wyników w kontekście wcześniejszych publikacji wskazuje na dobry warsztat naukowy Doktoranta. Podkreślony został brak w dostępnej literaturze analiz dotyczących wpływu etiologii niewydolności serca na stężenia białka Klotho i FGF23. Uzyskane przez Doktoranta wyniki wskazujące, że najwyższe stężenie FGF 23 obserwowane było u chorych z niewydolnością serca o etiologii zastawkowej, stanowią cenne uzupełnienie obecnego stanu wiedzy.

Wnioski, stanowiące w części podsumowanie wyników, odpowiadają na postawione cele pracy. W szczególności ważny w mojej ocenie jest całkowicie uprawniony wniosek, że zaobserwane zależności wskazują na możliwość potencjalnego zastosowania oznaczeń stężenia FGF23 w codziennej praktyce klinicznej. Częścią rozprawy doktorskiej są streszczenia w języku polskim i w języku angielskim. Zawarta została w nich w zwięzłej formie kwintesencja całej pracy.

Wniosuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza  
Bartosza Jerzego Sosnowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII**  
**Stefana kardynała Wyszyńskiego**  
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel.: +48 22 343 46 00, tel. +48 22 815 30 11  
NIP: 525-000-85-25; REGON: 000837583

  
dr hab. Jerzy Piegowski  
specjalista chorób wewnętrznych  
kardiolog  
1559083