



Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Dr hab. n. med. Jolanta Nowak
Znak: ZOL/ 426 /2024

Zabrze 25.03.2024 rok

III Katedra i Klinika
Kardiologii SUM

III Katedra i Klinika Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Śląskie Centrum Chorób Serca
41-800 Zabrze, ul. Curie – Skłodowskiej 9

41-800 Zabrze,
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
www.sum.edu.pl

www.kardiologiazabrze.sum.edu.pl

Kierownik Kliniki
prof. dr hab. n. med. Mariusz Gašior
tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

kardiologiazabrze@sum.edu.pl

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej

lek. Marcina Drozda pt.:

" Wpływ dożylniej suplementacji karboksymaltozy żelazowej na funkcjonowanie i metabolizm mięśni szkieletowych u mężczyzn z niedoborem żelaza i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory "

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska

Uwagi wstępne

Niedobór żelaza, który może występować z niedokrwistością lub bez niedokrwistości, dotyczy ponad połowy pacjentów z przewlekłą i ostrą niewydolnością serca i wiąże się ze zmniejszeniem wydolności fizycznej, zwiększeniem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i złym rokowaniem.

Pomimo znacznego postępu jaki dokonał się w leczeniu niewydolności serca na przestrzeni ostatnich lat, efekty leczenia są wciąż niezadawalające. Wciąż trwają poszukiwania nowych metod i opcji terapeutycznych, które korzystnie mogłyby wpłynąć na długość i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Ostatnio wiele badań dotyczyło zagadnienia związanego z niedoborem żelaza i korzystnego wpływu jakie miało uzupełnienie jego niedoborów w tej grupie pacjentów.

Żelazo w naszym ustroju jest jednym z kluczowych komponentów związanych z transportem tlenu i metabolizmem energetycznym. Jest ono mikroskładnikiem uczestniczącym w wytwarzaniu energii wewnątrzkomórkowej i bierze aktywny udział w metabolizmie zarówno mięśni szkieletowych jak i mięśnia sercowego. Ponad 2/3 całkowitego zapasu żelaza w organizmie jest zgromadzone w postaci ferrytyny i hemosyderyny, białek stanowiących rezerwuar tlenu w mięśniach szkieletowych i w wątrobie. Dysfunkcja mięśni szkieletowych obserwowana u pacjentów z niewydolnością serca przyczynia się do upośledzenia tolerancji wysiłku i nasilenia męczliwości. Badania eksperymentalne wykazały, że niedobór żelaza w niewydolności serca związany z wyczerpaniem się wewnątrzkomórkowych zapasów żelaza tak mitochondrialnego jak i pozamitochondrialnego, zmniejszeniem dostępności żelaza ogólnoustrojowego i zaburzoną homeostazą wewnątrz komórek o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, skutkowało upośledzeniem metabolizmu energetycznego komórek mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych, a dożylna uzupełnianie jego niedoboru poprawiało efektywność energetyczną. Dotyczyło to pacjentów z niewydolnością serca zarówno ze zredukowaną (HF_rEF) jak zachowaną (HF_pEF) frakcją wyrzutową lewej komory.

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Prace stanowiące recenzowaną dysertację doskonale wpisują się w ten niezwykle aktualny i ważny krąg naukowych badań i dociekań. Obydwie prace zostały opublikowane w czasopiśmie o dobrym współczynniku oddziaływania (Impact Factor, IF).

Analiza dotychczasowych badań nad niedoborem żelaza u pacjentów z niewydolnością serca przedstawiona w pierwszej pracy poglądowej, bardzo dokładnie przybliżyła i porządkuje wiedzę z tego zakresu w kontekście obowiązujących wytycznych z zakresu niewydolności serca, uzupełnionych i zaktualizowanych w 2023 roku. Podjęta w pracy tematyka związana z dysfunkcją mięśni szkieletowych stanowi wstęp do drugiej oryginalnej pracy, będącej doskonale zaprojektowanym badaniem klinicznym.

Pomimo, że dożylna suplementacja żelaza wpisała się na trwale w leczenie niewydolności serca, nadal nie są znane dokładne mechanizmy wpływu niedoboru i suplementacji żelaza na funkcję mięśni szkieletowych. W drugiej pracy, Doktorant ocenił, czy dożylna suplementacja żelaza w porównaniu do placebo, zapobiegnie adaptacyjnym reakcjom beztlenowym w mięśniach szkieletowych, poprawi metabolizm energetyczny i przywróci optymalne funkcjonowanie mięśni szkieletowych oraz czy wpłynie na ich wydolność, stan zapalny i stres oksydacyjny. Gratuluję zarówno wyboru celu badania, jego założeń, doboru oryginalnych metod badawczych i sposobu ich realizacji. Badania przedstawione w pracy są nowatorskie i niezwykle wartościowe.

Praca badawcza Doktoranta stanowi cenne uzupełnienie aktualnej wiedzy i ma istotne implikacje naukowe i kliniczne. Stanowi również kontynuację badań z tego zakresu prowadzonych od lat przez znakomitych ekspertów w tej dziedzinie we wrocławskim Ośrodku Klinicznym, których wynikiem są kolejne publikacje i rozprawy doktorskie.

Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska została oparta o cykl dwóch spójnych tematycznie publikacji – jednej poglądowej i drugiej oryginalnej, opublikowanych w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania.

1. Praca poglądowa:

Tkaczyszyn Michał, Drozd Marcin, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Iron deficiency in heart failure: a 2020 update. *Kardiologia Polska*, 2019, vol. 77, nr 12, s. 1134-1139, DOI: 10.33963/KP.15089

IF: 1.874; MNiSW 100

Została sfinansowana w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki pt.: Zaburzenia metaboliczne a efektywność pracy mięśni szkieletowych u mężczyzn z zaawansowaną, skurczową niewydolnością serca (2014-2018) nr rej. DEC-2013/09/N/NZ5/00811. Konkurs PRELUDIUM dla młodych naukowców.

2. Praca oryginalna:

Drozd Marcin, Tkaczyszyn Michał, Kasztura Monika, Węgrzynowska-Teodorczyk Kinga, Flinta Irena, Banasiak Waldemar, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Intravenous iron supplementation improves energy metabolism of exercising skeletal muscles without effect on either oxidative stress or inflammation in male patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiology Journal*, 2023, DOI: 10.5603/cj.97253; [Online, ahead of print]

IF 2.9; MNiSW 100

Została sfinansowana w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki pt. Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych w niewydolności serca (2013-2016), nr rej. DEC-2012/05/E/NZ5/00590 (konkurs SONATA BIS), kierownik grantu – Prof. dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska, główny wykonawca grantu – lek. Marcin Drozd.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania obu prac wynosi 4,874, a liczba punktów MNiSW 200. Zostały one opublikowane w renomowanych czasopismach i przeszły wnikliwy proces recenzji przez ekspertów zajmujących się tematyką gospodarki żelazowej w niewydolności serca, spełniając wymagania pod względem merytorycznym, edytorskim i językowym. Poziom obu publikacji jest wysoki.

Obydwie prace powstały w ramach grantów naukowych i wpisują się trwale w tematykę związaną z występowaniem i znaczeniem uzupełniania niedoborów żelaza u chorych z niewydolnością serca. Co ważne, Doktorant był głównym wykonawcą grantu, dotyczącego wpływu niedoboru żelaza na dysfunkcję mięśni szkieletowych w niewydolności serca, co zaowocowało przeprowadzeniem nowatorskiego, randomizowanego badania w grupie 23 mężczyzn z HFrEF z niedoborem żelaza, badającego wpływ suplementacji karboksymaltozy na funkcję mięśni szkieletowych.

Podstawą do przeprowadzenia eksperymentu, przedstawionego w drugiej publikacji, była hipoteza, że zaburzenia metabolizmu żelaza prowadzą do zmian w mięśniach szkieletowych i upośledzenia tolerancji wysiłku fizycznego w tej grupie chorych. Dzięki zastosowaniu innowacyjnych metod badawczych oceniających wydolność energetyczną i funkcjonalną pracujących mięśni szkieletowych, stężenie biomarkerów związanych z pracą mięśni szkieletowych oraz parametrów oceniających stan zapalny i stan oksydacyjny, udało się Doktorantowi wnieść istotny wkład w poszerzenie wiedzy z zakresu wpływu suplementacji żelaza na pracę mięśni szkieletowych. Okazało się, że dożylna suplementacja żelazem poprawiła energetyczny metabolizm pracujących mięśni szkieletowych ograniczając beztlenową przemianę materii, na co wskazywała niższa produkcja mleczanów przez aktywne podczas wysiłku mięśnie. Odnotowano też istotny wzrost stężenia ferrytyny i saturacji transferrytyny w surowicy w grupie mężczyzn otrzymujących żelazo. Jednocześnie nie wykazano wpływu dożylnego podawania karboksymaltozy na stężenie w surowicy hemoglobiny, stężenie biomarkerów takich jak iryzyna i hemojuwelina, czy zmian w parametrach stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego.

Praca ta, stanowiąc uzupełnienie nielicznych prac z tego zakresu, wnosi cenny wkład do poznania mechanizmów związanych z upośledzeniem tolerancji wysiłku w grupie chorych z HFrEF. Próbuje wyjaśnić w jaki sposób suplementacja żelazem wpływa na poprawę funkcjonowania mięśni szkieletowych i wytycza kierunki dalszych badań. Wpisuje się trwale w naukowe dociekania nad rolą suplementacji żelaza w funkcjonowaniu mięśni szkieletowych.

Z kolei pierwsza publikacja poglądowa jest cennym i potrzebnym wprowadzeniem do przeprowadzonego badania klinicznego i stanowi wyczerpujące podsumowanie obecnej wiedzy

z zakresu niedoboru żelaza u chorych z niewydolnością serca w świetle aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Pozwala na zapoznanie się z przeprowadzonymi i toczącymi się badaniami z tego zakresu. Uwzględniając prace dotyczące dysfunkcji mięśni szkieletowych i wpływu suplementacji żelaza na ich pracę, jest ona tematycznie ściśle związana z drugą oryginalną pracą i uzasadnia wybrany temat badania klinicznego.

Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Jest to 68-stronicowa monografia, która została podzielona na 12 rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z podziałem na wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, obszernie wprowadzenie, cele prac, materiał i metody badawcze, podsumowanie i wnioski z uwzględnieniem ograniczeń i wartościowych aspektów obu prac. W monografii zostały przedstawione w całości dwie publikacje cyklu, opublikowane wcześniej w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. W drugiej oryginalnej pracy znajdują się dwie tabele i jedna rycina, które szczegółowo podają charakterystykę grupy badanej i kontrolnej oraz pozwalają na szczegółową analizę otrzymanych wyników. Piśmiennictwo składa się z aktualnych i tematycznie dobranych 58 pozycji (w pracach cyklu jest to odpowiednio 58 i 31 pozycji piśmiennictwa). Całość rozprawy doktorskiej obejmuje również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załączniki.

Dorobek naukowy Doktoranta jest imponujący i niezwykle spójny. W jego skład wchodzi: 16 prac pełnotekstowych o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania stanowiącym 79,074 oraz 1145,0 punktów ministerialnych (w tym w dwóch publikacjach jako pierwszy i drugi autor - prace włączone do cyklu), 3 publikacje bez IF [16 MNiSW], 4 rozdziały w książkach i aż 44 abstrakty przedstawiane głównie na zagranicznych kongresach. Całość dorobku [IF 79,074; MNiSW 1186,0] świadczy o dużej aktywności naukowej i potencjale badawczym Doktoranta.

Pozostałe załączniki stanowią oryginalne dokumenty opinii komisji bioetycznej i oświadczenia Doktoranta oraz wszystkich Współautorów o wkładzie w przygotowaniu obu publikacji cyklu. Z przedstawionych oświadczeń wynika, że wkład Doktoranta w powstanie i opublikowanie obu prac cyklu jest największy.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Rozprawa doktorska została napisana poprawnym tekstem w sposób zwarty, jasny i przejrzysty. Została zredagowana bardzo starannie. Nie budzi zastrzeżeń pod względem językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym. Całość pracy pod względem edytorskim oceniam bardzo wysoko.

Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Tytuł rozprawy doktorskiej właściwie określa cel badawczy i odzwierciedla treść całej pracy. Również tytuły obu publikacji odpowiadają podjętej tematyce, a w odniesieniu do drugiej pracy oryginalnej wskazują również na uzyskane rezultaty.

Wprowadzenie jest bardzo cennym elementem rozprawy. Doktorant przedstawił w nim aktualny stan wiedzy dotyczącej gospodarki żelazem w niewydolności serca oraz omówił aktualne i toczące się badania nad wpływem dożylną suplementacji żelaza w niewydolności serca. Pokrywa się to z celem i treścią pierwszej pracy poglądowej.

Cele obu prac zostały przedstawione oddzielnie co uważam za słuszne, ponieważ pierwsza to praca poglądowa, druga zaś jest pracą oryginalną opisującą przeprowadzone badanie kliniczne.

Skupiając się na zagadnieniu dysfunkcji mięśni szkieletowych, Doktorant uzasadnił nowe kierunki badań mających na celu wykazanie związku patofizjologicznego pomiędzy niedoborem żelaza a dysfunkcją mięśni szkieletowych w niewydolności serca. Dowodzi to dogłębnej znajomości tematu i poznania skomplikowanych mechanizmów gospodarki żelazem w warunkach fizjologii i patologii. Wiedza ta pozwoliła Doktorantowi na sformułowanie jakże ciekawej hipotezy badawczej związanej z wpływem zaburzeń metabolizmu żelaza na zmiany w mięśniach szkieletowych u chorych z HFrEF związanych z wytwarzaniem i wykorzystaniem energii.

Doktorant podąża tym tropem i projektuje swoje badanie w sposób niezwykle ciekawy, nowatorski i oryginalny.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Materiał i metody zostały opisane przejrzysto i zwięźle. Metody statystyczne zostały szczegółowo opisane i zrecenzowane w drugiej publikacji.

Praca poglądowa była syntezą 58 prac obejmujących lata 2009-2019 w których przedstawiono najnowsze osiągnięcia dotyczące badań nad niedoborem żelaza w niewydolności serca.

W pracy oryginalnej, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, badaniem objęto 23 mężczyzn z HFrEF i towarzyszącym niedoborem żelaza. Było to badanie jednośrodkowe, losowe, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Precyzyjnie przedstawione zostały kryteria włączenia do badania i wyłączenia. Szczegółowo przedstawiono parametry oceniane na początku (tydzień 0) i na końcu okresu obserwacji (tydzień 24). Znalazły się wśród nich badania laboratoryjne oceniające: stan żelaza i niedokrwistość krwi obwodowej (stężenie w surowicy krwi ferrytyny, TSAT, żelaza, hemoglobiny); biomarkery związane z pracą mięśni szkieletowych (stężenie iryzyny i hemojuweliny); parametry stanu zapalnego (stężenie w surowicy CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6,

IL- 22) i stanu oksydacyjnego (aktywność w surowicy GST-glutathione S-transferase, katalazy, SOD- superoxide dismutase).

Na szczególną uwagę zasługuje oryginalność metodyki badania energetyki ćwiczących mięśni szkieletowych in vivo, polegająca na pomiarze stężenia mleczanów pobieranych z żył okolicy dołu łokciowego, odzwierciedlająca metabolizm ćwiczących mięśni szkieletowych przedramienia podczas obciążenia treningowego związanego z rytmicznym ściskaniem dynamometru. Wydolność funkcjonowania mięśni szkieletowych i ogólna wydolność wysiłkowa była badana siłą mięśni czworogłowych obu kończyn dolnych podczas maksymalnego, izometrycznego wyprostu kolana i odległością uzyskaną w teście 6-minutowego marszu. Opis zastosowanych, niewątpliwie nowatorskich, metod badawczych został przedstawiony niezwykle dokładnie i precyzyjnie, co świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym Doktoranta.

Podsumowanie i Wnioski

Wyniki pracy zawarte w rozdziale 'Podsumowanie i Wnioski' są opisane bardzo dokładnie i szczegółowo. Wyniki oryginalnej pracy w publikacji zostały ujęte w tabele i ryciny co sprawia, że układ ten jest bardzo przejrzysty i czytelny.

Zarówno w artykule oryginalnym, jak i w 'Podsumowaniu i Wnioskach' otrzymane wyniki badania zostały odniesione do danych z najnowszych pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza bardzo dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych i dogłębną znajomość tematyki badawczej. Doktorant wnikliwie przedstawia problem dotyczący wpływu zaburzeń gospodarki żelazowej na funkcjonowanie mięśni szkieletowych w niewydolności serca, wykazując, że uzyskane przez niego rezultaty badania, wpisują się na trwałe do naukowych rozważań nad korzystnym wpływem dożylniej suplementacji żelazem na metabolizm energetyczny i pracę mięśni szkieletowych.

Wnioski również zostały przedstawione oddzielnie dla obu publikacji. Są sformułowane zwięźle i rzeczowo. Wynikają i odnoszą się do wyników przeprowadzonej pracy badawczej. Odpowiadają w całości na postawione na wstępie cele i założenia badania, weryfikując postawione wcześniej hipotezy. Potwierdzają nie tylko aspekt poznawczy prowadzonych badań, ale wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania i zastosowania ich w praktyce klinicznej. Ten praktyczny aspekt badania chciałabym najbardziej podkreślić.

Jednocześnie Doktoranta cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonego badania, co wykazał w rozdziale 'Ograniczenia i mocne strony pracy'. Uwagi tam zawarte świadczą o dojrzałości naukowej i rzetelności Doktoranta jako badacza.

Dobór literatury, umiejętności wykorzystania źródeł

Większość cytowanych przez Doktoranta pozycji zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego w pracy świadczy fakt, że niektóre z cytowanych pozycji piśmiennictwa stanowiły podstawę do powstania i uaktualnienia ostatnich wytycznych z zakresu niewydolności serca. Inne są nowatorskimi pracami nad patofizjologią upośledzonej tolerancji wysiłku i związkami pomiędzy niedoborami żelaza a pracą i funkcjonowaniem mięśni szkieletowych w niewydolności serca i innych schorzeniach przewlekłych.

Uwagi i komentarze

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka uwag, które mają jedynie charakter techniczny i edytorski i nie wpływają na wysoką ocenę merytoryczną rozprawy.

1. Pierwsza z nich dotyczy zamiennego używania terminu „poziom” dla opisu stężenia w odniesieniu do żelaza (str. 8), rozpuszczalnego receptora transferyny (str. 9, 16), czy hepcydyny (str. 9, 16). Moim zdaniem konsekwentne trzymanie się terminu „stężenie”, używanego w większości tekstu, byłoby właściwe.
2. Druga odnosi się do stosunkowo małej liczebności badanej grupy i jej ograniczenia tylko do osób tej samej płci. Rozszerzenie badania na homogeną grupę kobiet byłoby cennym uzupełnieniem badania i zobiektywizowałoby jego wyniki.
3. W odniesieniu do drugiej publikacji – proszę o wytłumaczenie, dlaczego w grupie badanej z HFREF ze średnią frakcją wyrzutową około 30%, tylko 36% pacjentów miało implantowany kardiowerter-defibrylator lub urządzenie resynchronizujące z opcją kardiowertera-defibrylatora, podczas gdy w grupie placebo stanowili oni 92%.

Wniosek końcowy (konkluzja)

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lekarza Marcina Drozda pt.: „Wpływ dożylniej suplementacji karboksymaltozy żelazowej na funkcjonowanie i metabolizm mięśni szkieletowych u mężczyzn z niedoborem żelaza i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i może być skierowana do publicznej obrony. Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lekarza Marcina Drozda do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uwzględniając nowatorski, oryginalny i szeroki aspekt badań z uwzględnieniem zastosowanej metodologii oraz istotność kliniczną podjętego tematu i potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam prace badawcze prowadzone przez lekarza Marcina Drozda. Przygotowana przez niego rozprawa doktorska jest wartościowa pod względem naukowym i wnosi elementy poznawcze w zakresie wpływu dożylniej suplementacji żelaza na funkcjonowanie i metabolizm mięśni szkieletowych. Jednocześnie zachęcam Doktoranta do kontynuacji rozpoczętych badań i rozszerzenie ich na większą populację pacjentów z niewydolnością serca.

7471336 dr hab. n. med.
Jolanta Urszula Nowak
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog