

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko:

Jan Skupień

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- tytuł zawodowy *Master of Public Health*, nadany przez Uniwersytet Harvarda w Cambridge, Massachusetts, USA w 2010 roku
- stopień naukowy *doktora nauk medycznych*, nadany przez Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski w Krakowie w 2007 roku – rozprawa doktorska pod tytułem „Podłoże genetyczne i charakterystyka kliniczna cukrzycy MODY3 w regionie małopolskim”
- tytuł zawodowy *lekarza* nadany przez Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski w Krakowie w 2004 roku

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych:

- od 1 października 2012 roku zatrudniony jestem w Uniwersytecie Jagiellońskim - Collegium Medicum w Katedrze Chorób Metabolicznych w Krakowie na stanowisku adiunkta
- od 21 stycznia 2008 roku do 30 września 2012 roku zatrudniony byłem w Joslin Diabetes Center, Section on Genetics and Epidemiology oraz Harvard Medical School w Bostonie, MA, USA na stanowisku postdoctoral research fellow

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Historia naturalna zaawansowanej przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1. Jan Skupien, James H. Warram, Adam M. Smiles, Monika A. Niewczas, Tomohito Gohda, Marcus G. Pezzolesi, Diego Cantarovich, Robert Stanton, Andrzej S. Krolewski. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney International*. 2012; 82: 589-597.
2. Jan Skupien, James H. Warram, Per-Henrik Groop, Andrzej S. Krolewski. Cystatin-Based Estimated GFR Versus Creatinine-Based and Creatinine- and Cystatin-Based Estimated GFR for ESRD and Mortality Risk in Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013; 62: 184-186.
3. Jan Skupien, James H. Warram, Monika A. Niewczas, Tomohito Gohda, Maciej Malecki, Josyf C. Mychaleckyj, Andrzej T. Galecki, Andrzej S. Krolewski. Synergism Between Circulating Tumor Necrosis Factor Receptor 2 and HbA1c in Determining Renal Decline During 5–18 Years of Follow-up in Patients With Type 1 Diabetes and Proteinuria. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2601–2608.
4. Jan Skupien, James H. Warram, Adam M. Smiles, Andrzej T. Galecki, Robert C. Stanton, Andrzej S. Krolewski. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014; 25: 2916-2925.
5. Jan Skupien, James H. Warram, Adam M. Smiles, Robert C. Stanton, Andrzej S. Krolewski. Patterns of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Leading to End-Stage Renal Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; doi: 10.2337/dc16-0950.

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Część mojego dorobku naukowego, którą przedstawiam jako osiągnięcie w niniejszym postępowaniu habilitacyjnym jest efektem mojej pracy naukowej w USA, w Bostonie w *Joslin Diabetes Center* w Sekcji Genetyki i Epidemiologii kierowanej przez profesora Andrzeja Królewskiego. Moje prace naukowe wchodzące w skład osiągnięcia oparte są przede wszystkim na analizie wyników wieloletniej (sięgającej nawet 25 lat) obserwacji kohorty pacjentów *Joslin Clinic* (klinicznej części *Joslin Diabetes Center*) z cukrzycą typu 1 i jawnym białkomoczem.

Zanim omówię znaczenie moich prac wchodzących w skład osiągnięcia, przedstawię pokrótce wcześniejszą pracę stanowiącą pierwszy epidemiologiczny opis wspomnianej kohorty pacjentów. Stanowi ona wstęp i tło dla moich kolejnych prac. Praca ta, *Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection* została opublikowana w najważniejszym amerykańskim piśmie nefrologicznym, *Journal of the American Society of Nephrology* w 2011 roku. Jestem jej drugim autorem i miałem znaczący wkład w jej powstanie. W pracy tej opisano 423 pacjentów z *Joslin Clinic* z cukrzycą typu 1 i jawnym białkomoczem (definiowanym jako iloraz albuminy do kreatyniny w moczu ≥ 300 mg/g, co odpowiada albuminurii ≥ 300 $\mu\text{g}/\text{min}$, w przynajmniej 2 z 3 oznaczeń w ciągu 2 lat), którzy obserwowani byli przez 15 i więcej lat. Kohorta ta charakteryzowała się znacznym ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. U chorych z wyjściowo prawidłową funkcją nerek, czyli z eGFR wyliczonym ze stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru MDRD ≥ 90 ml/min/1.73m² 15-letnie ryzyko schyłkowej niewydolności nerek wyniosło blisko 25%. Było ono znacznie wyższe u chorych rozpoczynających obserwację z upośledzoną funkcją nerek. Co więcej, pomimo iż rekrutacja do badania miała miejsce w latach, w których nastąpił bardzo znaczący postęp leczenia nefroprotektynego – upowszechnienie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny i blokerami receptora angiotensyny, a także poprawa standardów wyrównania cukrzycy, przede wszystkim w związku z ogłoszeniem wyników badania *Diabetes Control and Complication Trial*, nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego pomiędzy pacjentami rekrutowanymi na początku lat 90-tych XX wieku, w drugiej połowie lat 90-tych i po roku 2000. Opisywana praca, szeroko cytowana, wykazała, że zaawansowana nefropatia (z białkomoczem) w przebiegu cukrzycy typu 1 jest powikłaniem częstym, bardzo ciężkim, obciążonym wysokim ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek, a dostępne obecnie opcje terapeutyczne pozostają dramatycznie nieefektywne. Śmiertelność dializowanych pacjentów z cukrzycą typu 1 sięga 10% rocznie, a śmiertelność u chorych z białkomoczem jest trzykrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Moje kolejne publikacje naukowe miały na celu odpowiedzieć na pytania: jaki jest przebieg kliniczny zaawansowanej nefropatii cukrzycowej prowadzącej do schyłkowej niewydolności nerek, jakie mechanizmy leżą u podstaw opisanej niewystarczającej efektywności leczenia i prewencji zaawansowanej nefropatii cukrzycowej, czy można przewidzieć kto i w jakim czasie będzie wymagał leczenia nerkozastępczego, a także jakie są aktualne

możliwości poprawy rokowania pacjentów oraz co należy zmienić, aby w przyszłości efektywniej wprowadzać do praktyki klinicznej nowe metody leczenia.

Pierwsza z moich publikacji wchodzących w skład prezentowanego osiągnięcia została opublikowana w *Kidney International* w 2012 roku (Skupien J et al. *The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. Kidney International*, 2012). Pismo to jest szanowanym i szeroko dystrybuowanym periodykiem nefrologicznym. Opublikowane zostały tam między innymi międzynarodowe wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). Moja praca z 2012 roku została zarekomendowana czytelnikom przez redakcję pisma jako jedna z najciekawszych w wydaniu („*In this issue*”, strona 503) i stanowi pierwszy na świecie kompleksowy opis zmian funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1 i jawnym białkomoczem. W pracy tej opisałem podgrupę 244 chorych należących do wspomnianej wcześniej *Joslin Proteinuria Cohort*, u których funkcja nerek nie była na początku istotnie upośledzona, tj. eGFR (CKD-EPI) był ≥ 60 ml/min/1.73m². Chorzy rekrutowani byli jako wieloletni pacjenci *Joslin Clinic* w Bostonie w latach 1991-2004 i obserwowani przez okres 6-18 lat. *Joslin Proteinuria Cohort* jest jedną z kilku na świecie tak licznych kohort pacjentów z zaawansowaną nefropatią cukrzycową obserwowanych prospektywnie przez tak długi okres czasu. U pacjentów wykonywane były regularne pomiary kreatyniny w surowicy, co pozwoliło na określenie trajektorii zmian funkcji filtracyjnej nerek. U ponad jednej trzeciej pacjentów utrata funkcji nerek odbywała się wolno, zbyt wolno, aby skutkować ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek w spodziewanym okresie życia pacjenta. U pozostałych chorych utrata funkcji nerek przebiegała w bardzo zmiennym międzypersonalnie tempie, skutkując rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego w okresie 2-15 lat, jednak u danego chorego tempo utraty funkcji nerek pozostawało stałe w czasie. W związku z tym obserwacja początkowego okresu utraty funkcji nerek, w okresie gdy funkcja ta pozostawała jeszcze prawidłowa, pozwalała z dużą pewnością przewidzieć ryzyko schyłkowej niewydolności nerek. Predykcja oparta o wczesną obserwację eGFR była bardziej precyzyjna niż dokonywana przy użyciu pomiaru albuminurii.

Uzyskane wyniki tłumaczą mechanizm utrzymującego się nadal wysokiego ryzyka schyłkowej niewydolności nerek. W porównaniu z pacjentami obserwowanymi w okresie od lat 40-tych do 80-tych XX wieku, w czasie gdy kształtowało się tradycyjne rozumienie przebiegu nefropatii cukrzycowej, nastąpiła redukcja ryzyka o około połowę. Według klasycznego opisu historii naturalnej nefropatii cukrzycowej autorstwa Carla Erika Mogensena i wsp. jawny białkomocz był nieomal synonimem zagrażającej schyłkowej niewydolności nerek, która rozwijała się w ciągu kilku lub kilkunastu lat. Podobne dane pochodzą z *Joslin Clinic*, gdzie ryzyko schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1 i jawnym białkomoczem sięgało wówczas 80% w ciągu 15 lat. Moja praca wskazuje na to, że istnieje obecnie grupa pacjentów, beneficjentów postępu naukowego medycyny, a także poprawy dostępności ochrony zdrowia, którzy dzięki intensywniejszej kontroli glikemii, nefroprotekcji i być może innym czynnikom, pomimo utrzymującego się białkomoczu nigdy nie będą wymagać leczenia nerkozastępczego. Oprócz nich nadal są pacjenci, wobec których dostępne

obecnie metody zapobiegawczo-lecznicze pozostają nieskuteczne, a ich liczba pozostaje wysoka. U takich chorych utrata funkcji filtracyjnej nerek może przebiegać bardzo gwałtownie – mogą utracić ponad połowę funkcji nerek w ciągu roku bez uchwytnej pozacukrzycowej przyczyny. U innych pacjentów choroba rozwijać się będzie wolniej, a schyłkowa niewydolność nerek wystąpi nieuchronnie w ciągu kilku lub kilkunastu lat. Dostępne opcje terapeutyczne mogą najwyżej opóźnić ten proces, ale nie zahamować go. Bardzo ważną obserwacją jest to, że postęp choroby przez nawet dwie dekady pozostaje u większości chorych liniowy. Tempo spadku eGFR jest niezmiennie w czasie. Przebieg tego procesu wskazuje na osobniczo stały, konstytutywny mechanizm nefropatii cukrzycowej, tylko w nieznacznym stopniu modyfikowany przez czynniki środowiskowe. Moja praca wskazuje, że wczesna obserwacja zmian eGFR dostarcza informacji pozwalających stratyfikować pacjentów na grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. To stopniowa utrata funkcji nerek jest głównym fenotypem nefropatii cukrzycowej, natomiast albuminuria nie jest tak silnym czynnikiem prognostycznym jak niegdyś. Silna korelacja między wczesną utratą funkcji nerek a ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek sugeruje, że pomiar tempa spadku eGFR przez okres 3-5 lat mógłby stanowić punkt końcowy badań klinicznych nowych interwencji nefroprotekcyjnych.

Odchodząc od chronologii omówię teraz ostatnią z moich prac naukowych, gdyż stanowi ona domknięcie i uzupełnienie opisu utraty funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1. Opublikowana została ona w piśmie *Diabetes Care*, najważniejszym klinicznym amerykańskim periodyku naukowym poświęconym cukrzycy. Wydawany jest on przez *American Diabetes Association*, największą na świecie profesjonalną organizację diabetologów. Publikowane są tu, między innymi, amerykańskie standardy medyczne postępowania w cukrzycy. Moja praca, Skupien J, et al. *Patterns of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Leading to End-Stage Renal Disease in Type 1 Diabetes* ukazała się w 2016 roku. Podobnie jak przedstawiona wcześniej, podejmuje się skatalogowania różnych trajektorii utraty funkcji nerek obserwowanych u pacjentów z cukrzycą typu 1. Tym razem badaną grupę stanowi 364 pacjentów, przede wszystkim z *Joslin Proteinuria Cohort*, a także uczestników innych badań epidemiologicznych prowadzonych w *Joslin Diabetes Center*, przy czym wszyscy oni rozwinęli schyłkową niewydolność nerek. Pacjenci pozostawali w obserwacji nawet przez 25 lat. Jest to największa na świecie grupa chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycy typu 1, u których prowadzono regularną obserwację eGFR aż do momentu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego lub zgonu z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Dzięki prospektywnej i kompletnej obserwacji pacjenci ci są reprezentatywni dla chorych z nowo rozpoznawaną schyłkową niewydolnością nerek. Są to osoby wobec których dostępne współcześnie metody zapobiegania i spowalniania progresji cukrzycowej choroby nerek okazały się z różnych powodów nieskuteczne. Spadek funkcji nerek w tej grupie był u zdecydowanej większości pacjentów liniowy, czyli stały w czasie i wynosił od 2 do 70 ml/min/1.73m² w ciągu roku. Sugeruje to, że u podstawy utraty funkcji nerek leży jeden proces patofizjologiczny, rozpoczynający się wcześnie, często przed wystąpieniem jawnego białkomoczu i trwający z niezmienną intensywnością aż do całkowitej

utrąty funkcji nerek. Pacjenci różnią się znacznie tempem spadku eGFR, co może wskazywać znaczne różnice genetyczne i środowiskowe, być może też mnogość indywidualnych czynników ryzyka. Niezależnie od jego podłoża i intensywności, proces wydaje się być niemal nie do zatrzymania. Praktyczną konkluzją z tej obserwacji jest możliwość użycia stosunkowo krótkiego wycinka trajektorii eGFR w celu dość precyzyjnego określenia jej początku i końca. Moja praca jest kolejną, wspierającą użycie seryjnych oznaczeń eGFR do predykcji klinicznej oraz jako punkt końcowy w badaniach klinicznych.

Jeśli utrata funkcji nerek jest głównym fenotypem nefropatii cukrzycowej, konieczne jest pilne poszukiwanie biomarkerów tego procesu. Obserwacja pacjentów w kierunku wczesnej utraty eGFR może nie pozostawić wystarczającego czasu na interwencję leczniczą. Przykładem poszukiwania biomarkerów utraty funkcji nerek jest mój list do redakcji pisma *American Journal of Kidney Diseases* pod (dość długim) tytułem *Cystatin-Based Estimated GFR Versus Creatinine-Based and Creatinine- and Cystatin-Based Estimated GFR for ESRD and Mortality Risk in Diabetes*. Pismo to, tak jak w przypadku mojej publikacji, przyjmujące do druku między innymi krótkie oryginalne doniesienia naukowe w formie recenzowanych listów do redakcji wydawane jest przez *National Kidney Foundation*, amerykańską organizację skupiającą się na prewencji i leczeniu chorób nerek. Fundacja ta doprowadziła między innymi do powstania wytycznych *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*. Mój list do redakcji nawiązuje do wcześniejszej publikacji w *Diabetes Care* (Krolewski et al. *Diabetes Care*, 2012), której jestem także współautorem. Konkluzją pracy w *Diabetes Care* jest, że stratyfikacja ryzyka schyłkowej niewydolności nerek za pomocą stadiów CKD (*chronic kidney disease*) na podstawie cystatyny C silniej różnicuje pacjentów niż taka sama stratyfikacja według poziomu kreatyniny w surowicy. W moim liście do redakcji przedstawiam reanalizę wyników w oparciu o nowo opublikowane przez konsorcjum CKD-EPI równanie estymujące eGFR z poziomu cystatyny C oraz z cystatyny C wraz z kreatyniną. Mimo iż estymacja eGFR przy pomocy cystatyny C i kreatyniny łącznie z większą precyzją oddaje zmierzony GFR, cystatyna C osobno pozwala na lepszą stratyfikację ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, a także ryzyka zgonu. Wyniki zostały potwierdzone w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1, cukrzycą typu 2 z Joslin Diabetes Center oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1, uczestników badania FinnDiane. Zatem cystatyna C, ale nie kreatynina, jest markerem nie tylko aktualnej funkcji nerek (GFR), ale także utraty tej funkcji w przyszłości. Poziom cystatyny C wzrasta w osoczu u chorych zagrożonych szybkim spadkiem GFR zanim nastąpi wzrost poziomu kreatyniny. Estymowany z cystatyny C eGFR dyskontuje przyszły spadek funkcji nerek u chorych wysokiego ryzyka.

W kolejnej pracy wchodzącej w skład mojego osiągnięcia, opublikowanej w 2014 roku w *Diabetes Care*, skupiam się na ewaluacji ważnego biomarkera nefropatii cukrzycowej, receptora czynnika martwicy nowotworów. Receptory czynnika martwicy nowotworów TNFR1 i TNFR2 są aktualnie najlepiej przebadanymi nowymi biomarkerami choroby. Po raz pierwszy w kontekście nefropatii cukrzycowej zostały opisane w dwóch pracach opublikowanych w 2012 roku w czołowym piśmie nefrologicznym na świecie, *Journal of the American Society of Nephrology*. Jestem współautorem obu tych publikacji. Kolejnym, trzecim

doniesieniem naukowym na temat TNFR2 jest moja praca z *Diabetes Care* opisująca przydatność tego biomarkera u pacjentów stanowiących centrum moich naukowych zainteresowań – z cukrzycą typu 1 i zaawansowaną nefropatią cukrzycową (Skupien J et al. *Synergism Between Circulating Tumor Necrosis Factor Receptor 2 and HbA(1c) in Determining Renal Decline During 5-18 Years of Follow-up in Patients With Type 1 Diabetes and Proteinuria. Diabetes Care, 2014*). W pracy tej, przygotowanej z użyciem zaawansowanego modelu statystycznego łączącego analizę przeżycia z analizą pomiarów wielokrotnych, potwierdziłem silny związek TNFR2 zarówno z funkcją nerek w momencie rozpoczęcia obserwacji, jak i jej zmianami w czasie (tempo utraty funkcji filtracyjnej), co przekłada się na silny związek z czasem do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. W tym badaniu, tak jak i w poprzednich, TNFR2 (lub silnie z nim skorelowany TNFR1) okazał się najsilniejszym predyktorem schyłkowej niewydolności nerek. Dodatkowo, poziom hemoglobiny glikowanej okazał się silnym czynnikiem modyfikującym efekt TNFR2: tempo utraty funkcji nerek było w znacząco mniejszym stopniu zależne od poziomu tego markera przy dobrym wyrównaniu metabolicznym. Sugeruje to, że receptory TNF mogą odpowiadać konstytutywnym mechanizmom osobniczej podatności na cukrzycową chorobę nerek, a podatność ta może ulegać modyfikacji pod wpływem interwencji, takich jak dobre wyrównanie glikemii. Należy podkreślić, że prace nad receptorami TNF pozwoliły zidentyfikować pierwszy od czasu albuminurii marker cukrzycowej choroby nerek o wysokim potencjale komercjalizacji i klinicznej przydatności.

Opisana wyżej praca pozostawia otwartym pytania: Czy hemoglobina glikowana zmierzona na początku obserwacji jest miarą uszkodzenia hiperglikemicznego działającego na wczesnych, subklinicznych etapach cukrzycowego uszkodzenia nerek? Czy tempo progresji do schyłkowej niewydolności nerek jest skutkiem wczesnych uszkodzeń i „pamięci”, jak sugeruje badanie DCCT/EDIC? A zatem, czy w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej, gdy utrata funkcji filtracyjnej jest już w toku – mamy do czynienia z punktem poza którym nie ma już odwrotu? Odpowiedzi dostarcza moja kolejna praca, którą uważam za swoje najważniejsze, jak dotąd, naukowe osiągnięcie. Opublikowana została w *Journal of the American Society of Nephrology* w 2014 roku (Skupien J et al. *Improved Glycemic Control and Risk of ESRD in Patients with Type 1 Diabetes and Proteinuria.*) i została wyróżniona przez edytorów jako jedna z najbardziej interesujących w tym wydaniu pisma (*This Month's Highlights*). Kontekst tej pracy został doskonale przedstawiony w artykule poglądowym *Can improved glycemic control slow renal function decline at all stages of diabetic nephropathy* opublikowanym w *Seminars in Nephrology*. W artykule tym Goel i Perkins dokonali przeglądu współcześnie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność interwencji hipoglikemizujących w zapobieganiu i leczeniu nefropatii cukrzycowej. Autorzy zidentyfikowali szereg badań interwencyjnych, które wykazały, że poprawa glikemii u pacjentów bez nefropatii lub na jej wczesnych etapach zapobiega lub odsuwa w czasie początek mikroalbuminurii i początek utraty funkcji nerek. Jednak randomizowane badania w populacji chorych z jawnym białkomoczem były zbyt małe i zbyt krótkie, aby doprowadzić do jednoznacznych wyników. Z kolei badania obserwacyjne nie pozwalały na odróżnienie efektu wyrównania metabolicznego w trakcie trwania

proteinurii z poprzednią ekspozycją na wcześniejszych etapach nefropatii. Brak dowodów na skuteczność poprawy glikemii w leczeniu zaawansowanej nefropatii cukrzycowej doprowadził do przyjęcia poglądu na istnienie takiego cukrzycowego uszkodzenia nerek, które staje się nieodwracalne i od tego momentu przebieg nefropatii staje się samonapędzającym mechanizmem (błędny koło). Tymczasem brakowało badań nie tylko potwierdzających skuteczność wyrównania metabolicznego, ale również tych jednoznacznie stwierdzających nieskuteczność takiego leczenia. Autorzy wspomnianej pracy poglądowej użyli określenia „research gap”. Moja praca z *Journal of the American Society of Nephrology* jest próbą wypełnienia tej naukowej pustki. Jest to kolejna praca powstała w oparciu o *Joslin Proteinuria Cohort*. Opisałem grupę 349 pacjentów z cukrzycą typu 1, jawnym białkomoczem i wyjściową funkcją nerek odpowiadającą stadium CKD 1-3. Są to ci sami pacjenci, u których badałem TNFR2 i jego interakcję z hemoglobina glikowaną (Skupien et al. *Diabetes Care*. 2014), a obserwacja tej interakcji stanowiła inspirację do bardziej szczegółowego zbadania wpływu wyrównania metabolicznego na trajektorię eGFR. Dzięki temu, że pacjenci przez wiele lat leczenia byli w *Joslin Clinic*, byłem w stanie uzyskać pomiary hemoglobiny glikowanej w ciągu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie obserwacji. Kolejne pomiary wykonane już w trakcie badania (w ciągu pierwszej 1/2 okresu obserwacji) były miarą ekspozycji na hiperglikemię po rozwinięciu jawnego białkomoczu. U większości pacjentów poziom hemoglobiny glikowanej był stabilny: podobny w okresie przed jak i po rozpoczęciu badania. U około 1/3 chorych nastąpiła poprawa wyrównania metabolicznego, a u niewielkiej grupy uległo ono pogorszeniu. U pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny glikowanej na poziomie $\geq 8\%$ ryzyko schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 15 lat wynosiło około 40%. U chorych z hemoglobina glikowaną na stabilnym poziomie $< 8\%$ ryzyko to wynosiło jedynie 20%. U pacjentów, których wyrównanie metaboliczne było niezadowalające przed rozpoczęciem badania, a następnie uległo poprawie, ryzyko leczenia nerkozastępczego w początkowym okresie obserwacji było wyraźnie wyższe niż u chorych stale dobrze wyrównanych, lecz po 15 latach przekraczało tylko nieznacznie 20%. Poprawa wyrównania metabolicznego w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej doprowadziła do zmniejszenia ryzyka schyłkowej niewydolności nerek. Odbywało się to w sposób niezależny od wyjściowego poziomu hemoglobiny glikowanej zmierzonego w okresie przed rozpoczęciem badania. Jeszcze lepiej efekt ten widać gdy prześledzimy trajektorie utraty funkcji nerek. U chorych ze stabilnym poziomem hemoglobiny glikowanej spadek funkcji nerek przebiega liniowo pomimo, że użyty model matematyczny miał postać funkcji nieliniowej. Poprawa wyrównania metabolicznego wiązała się natomiast z wyraźną nieliniowością – spowolnieniem tempa utraty funkcji nerek o 0.17 ml/min/1.73m²/rok. W tym momencie można dokonać syntezy poprzednich obserwacji: liniowa utrata funkcji nerek obserwowana u większości chorych wydaje się być związana z brakiem istotnych zmian wyrównania metabolicznego u przeważającej większości pacjentów, niezależnie czy jest ono zadowalające, czy nie. Tylko w obrębie mniejszości, u której obserwujemy poprawę wyrównania, widzimy też wyhamowanie tempa utraty filtracji kłębuszkowej i odsunięcie w czasie leczenia nerkozastępczego. Czy wyniki te mogą zostać potwierdzone

eksperymentalnie? Wydaje się, że w tym momencie będzie to trudne. Nie istnieją żadne interwencje, farmakologiczne i behawioralne, które dawałyby w cukrzycy typu 1 wieloletni, silny i trwały efekt hipoglikemizujący. Wręcz przeciwnie, przeciętny poziom wyrównania metabolicznego pozostaje u chorych niemal niezmienny mimo postępu technologicznego i farmakologicznego. Moja publikacja sugeruje, że progresywne obniżenie eGFR w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej nie jest procesem nieodwracalnym, jednak sukces terapeutyczny wymaga nowych, bardziej intensywnych metod leczenia. Bardzo ważną implikacją praktyczną moich badań jest to, że zmiana tempa utraty funkcji nerek (druga pochodna funkcji eGFR w czasie) może być w przyszłości punktem końcowym badań klinicznych oceniającym skuteczność nowych leków nefroprotektoryjnych. Przykładem toczącego się badania wykorzystującego w swojej metodologii trajektorię eGFR jako punkt końcowy jest badanie *PERL: A Multicenter Clinical Trial of Allopurinol to Prevent GFR Loss in T1D* (NCT02017171) prowadzone przez prof. Alessandro Dorię z *Joslin Diabetes Center*.

W podsumowaniu, moje osiągnięcie naukowe stanowi niemal kompletny i wyczerpujący opis epidemiologiczny progresji (historii naturalnej) zaawansowanej nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 1. Przedstawia alternatywne i uzupełniające w stosunku do albuminurii biomarkery utraty funkcji filtracyjnej nerek (receptory TNF, cystatyna C). Podejmuję próbę zrozumienia patomechanizmów choroby, tłumaczących stałe tempo spadku eGFR u danego pacjenta oraz ogromną międzyosobniczą jego zmienność. Identyfikuje najważniejszy w cukrzycy typu 1 czynnik ryzyka – hiperglikemię i wskazuje na niewykorzystany w pełni obszar poprawy rokowania nawet w przypadku znacznego zaawansowania choroby. W końcu, poprzez zmianę metodologii przyszłych badań klinicznych może pozwolić na bardziej efektywne badania nowych leków. Każda z przedstawionych prac jest nowatorska i unikatowa w skali światowej. Mój dorobek jest owocem szerokiej współpracy międzynarodowej z naukowcami z *Joslin Diabetes Center*, *FinnDiane Study Group* i *University of Michigan*. O unikatowym charakterze materiału badawczego świadczy fakt, że *Joslin Proteinuria Cohort* jest jedną z zaledwie 4 na świecie prospektywnych kohort pacjentów z cukrzycą typu 1 i zaawansowaną nefropatią cukrzycową (obok *FinnDiane*, *Steno Diabetes Center* i francuskich badań *GENEDIAB/GENESIS*). Moje prace zostały opublikowane w najbardziej szanowanych pismach naukowych z dziedziny diabetologii i nefrologii, wydawanych przez znaczące międzynarodowe organizacje naukowe i kliniczne – *American Diabetes Association*, *American Society of Nephrology* i *National Kidney Foundation*.

Według analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za 5 publikacji wchodzących w skład mojego osiągnięcia habilitacyjnego wynosi 230, a „punktacja Impact Factor” 40,369.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

Oprócz pięciu prac przedstawionych powyżej jako osiągnięcie, jestem współautorem 63 oryginalnych artykułów naukowych. W tej liczbie mieści się 50 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej, 9 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w czasopismach spoza listy filadelfijskiej 3 recenzowane listy do redakcji czasopism prezentujące oryginalne wyniki badań oraz 1 recenzowana praca kazuistyczna.

Poniżej przedstawiam listę oryginalnych prac naukowych, których jestem pierwszym autorem lub drugim autorem z odnotowanym równym z pierwszym autorem wkładem w powstanie pracy:

1. **Skupien J**, Malecki MT, Mlynarski W, Klupa T, Wanic K, Gach A, Solecka I, Sieradzki J. Assessment of insulin sensitivity in adults with permanent neonatal diabetes mellitus due to mutations in the KCNJ11 gene encoding Kir6.2. *Rev Diabetic Stud.* 2006; 3: 17-20.
2. Malecki MT, **Skupien J**, Klupa T, Wanic K, Mlynarski W, Gach A, Solecka I, Sieradzki J. Transfer to sulphonylurea therapy in adult subjects with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 activating mutations: evidence for improvement in insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2007; 30: 147-149.
3. **Skupien J**, Kepka G, Gorczynska-Kosiorz S, Gebcka A, Klupa T, Wanic K, Nowak N, Borowiec M, Sieradzki J, Malecki MT. Evaluation of Apolipoprotein M Serum Concentration as a Biomarker of HNF-1alpha MODY. *Rev Diabet Stud.* 2007; 4: 231-235.
4. Klupa T, **Skupien J**, Gorczynska-Kosiorz S, Wanic K, Kusnierz-Cabala B, Solnica B, Sieradzki J, Malecki MT. Pancreatic exocrine insufficiency is not common in HNF-1alpha MODY. *Diabet Med.* 2008; 25: 627-630.
5. **Skupien J**, Gorczynska-Kosiorz S, Klupa T, Wanic K, Button EA, Sieradzki J, Malecki MT. Clinical application of 1,5-anhydroglucitol measurements in patients with HNF-1{alpha} MODY. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1496-1501.
6. **Skupien J**, Gorczynska-Kosiorz S, Klupa T, Cyganek K, Wanic K, Borowiec M, Sieradzki J, Malecki MT. Molecular background and clinical characteristics of HNF1A MODY in a Polish population. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 524-528.
7. Cyganek K, **Skupien J**, Kutra B, Hebda-Szydlo A, Janas I, Trznadel-Morawska I, Witek P, Kozek E, Malecki MT. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine.* 2016; doi: 10.1007/s12020-016-1134-z.

Wśród wymienionych prac znajdują się publikacje w czołowym klinicznym periodyku diabetologicznym, *Diabetes Care*, a także szanowanych pismach z dziedziny diabetologii i endokrynologii, *Diabetic Medicine*, *Endocrine* i *Diabetes & Metabolism*.

Oryginalne publikacje w moim dorobku dotyczą szerokiego spektrum zagadnień naukowych z dziedziny diabetologii, nefrologii, genetyki i diagnostyki laboratoryjnej.

Na uwagę zasługują prace związane z moją rozprawą doktorską. Jestem współautorem pierwszego na świecie opisu występowania wad układu moczowo-płciowego jako elementu fenotypu cukrzycy monogenowej MODY związanej z mutacjami genu HNF1A. Opisałem też pierwszy na świecie marker diagnostyczny cukrzycy monogenowej, HNF1A MODY, 1,5-anhydroglucitol w surowicy. Jestem też autorem pierwszej w Polsce charakterystyki klinicznej i genetycznej pacjentów z cukrzycą HNF1A MODY. Brałem udział w badaniach innych biomarkerów cukrzycy monogenowych, na przykład apolipoproteiny M, ghreliny, cystatyny C w surowicy i elastazy w stolcu. Miałem ponadto znaczący udział w badaniach pacjentów z cukrzycą noworodkową. Jestem autorem opisu poprawy wrażliwości na insulinę u pacjentów z mutacjami genu KCNJ11 po zmianie sposobu leczenia z insuliny na doustną pochodną sulfonilomocznika. Miałem też udział w badaniach innych cukrzyc monogenowych, cukrzycy mitochondrialnej oraz zespołu insulinooporności z częściową lipodystrofią związanego z mutacjami genu laminy (LMNA).

Oprócz cukrzycy monogenowej, kolejnym ważnym obszarem moich badań było i jest leczenie i monitorowanie cukrzycy u kobiet w ciąży. Jestem współautorem charakterystyki klinicznej kobiet z cukrzycą typu 1 i typu 2 w ciąży pozostających w opiece Poradni Diabetologicznej Oddziału Klinicznego Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Do najważniejszych publikacji dotyczących ciąży należą opis zmian wyrównania metabolicznego i masy ciała po zakończeniu ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1, ewaluacja 1,5-anhydroglucitolu, markera hiperglikemii, jako predyktora ryzyka makrosomii oraz opis związku poziomu hemoglobiny glikowanej z ryzykiem makrosomii (masa urodzeniowa >4000 g).

Ważne publikacje, których jestem współautorem dotyczą genetyki, epidemiologii i biomarkerów nefropatii cukrzycowej. Miałem udział w powstaniu pionierskich publikacji dotyczących receptorów TNF jako markerów progresji wczesnej i zaawansowanej nefropatii cukrzycowej. Wśród innych biomarkerów nefropatii, które badałem są KIM-1 w osoczu i moczu, immunoglobuliny w moczu, FGF-23 oraz cystatyna C. Jestem współautorem kilku ważnych publikacji dotyczących epidemiologii i nefropatii cukrzycowej. Oprócz pracy przedstawionej we wstępie do opisu mojego osiągnięcia habilitacyjnego, dotyczącej ryzyka schyłkowej niewydolności nerek i śmiertelności u pacjentów z *Joslin Proteinuria Cohort*, jestem współautorem bardzo ważnej publikacji na temat wczesnego spadku eGFR u chorych przed wystąpieniem białkomoczu, a nawet mikroalbuminurii.

Posiadam bogaty dorobek naukowy w dziedzinie genetyki cukrzycy. W Polsce brałem udział w badaniach nad związkiem polimorfizmów kilku genów z ryzykiem cukrzycy typu 2 i jej powikłań oraz okołocukrzycowych fenotypów. W USA jestem współautorem kilku prac dotyczących genetyki nefropatii cukrzycowej. Aktualnie pracuję w ramach międzynarodowego konsorcjum zajmującego się poszukiwaniem genetycznych polimorfizmów (w tym rzadkich mutacji) odpowiadających za ryzyko lub ochronę przed nefropatią cukrzycową.

Wiele z opisanych powyżej publikacji ukazało się w najważniejszych pismach naukowych z dziedziny diabetologii i nefrologii: *Diabetes*, *Diabetes Care*, *Diabetologia*, *Journal of the American Society of Nephrology* i *Kidney International*

i jest owocem szerokiej współpracy międzynarodowej z naukowcami z USA, Wielkiej Brytanii, Danii, Finlandii i Francji.

Wyniki moich projektów prezentowane były w czasie krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych. Jestem współautorem 123 publikowanych streszczeń zjazdowych, w tym 97 to streszczenia na konferencje międzynarodowe. Jestem regularnym i aktywnym uczestnikiem najważniejszych naukowych konferencji w dziedzinie diabetologii, organizowanych przez *American Diabetes Association* oraz *European Association for the Study of Diabetes*, a także konferencji *American Society of Nephrology* i *American Society of Human Genetics*. Od 4 lat jestem członkiem *European Diabetic Nephropathy Study Group* (jako jedyny przedstawiciel Polski), a także wieloletnim członkiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz *European Association for the Study of Diabetes*. W ostatnich latach wyniki moich badań prezentowałem w formie ustnej na międzynarodowych kongresach *American Diabetes Association*, *European Association for the Study of Diabetes* i *European Diabetic Nephropathy Study Group*.

Z sukcesem ubiegałem się o krajowe i międzynarodowe granty naukowe. Byłem lub jestem kierownikiem czterech projektów, ponadto miałem istotny udział jako wykonawca w 11 kolejnych projektach. Dotychczas żadna z moich aplikacji grantowych nie została rozpatrzona negatywnie.

Recenzowałem oryginalne artykuły naukowe, między innymi w czołowych pismach diabetologicznych – *Diabetologia* oraz *Diabetes Care*, a także projekt naukowy ubiegający się o finansowanie przez Narodowe Centrum Nauki.

Jestem laureatem kilku nagród naukowych, w tym nagród państwowych: Nagrody Prezesa Rady Ministrów za wyróżniającą rozprawę doktorską oraz Naukowej Nagrody Zespołowej przyznanej w 2009 roku przez Ministra Zdrowia.

Mam też szereg osiągnięć dydaktycznych i popularyzatorskich. Jestem współautorem 14 prac poglądowych (w tym jedna opublikowana w ramach suplementu pisma) oraz 2 rozdziałów podręczników i rozdziału monografii. Wygłaszałem referaty na sympozjach naukowych, między innymi podczas zjazdu *EASD Study Group on Genetics of Diabetes* oraz kongresu *Joint European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, European Union of Medical Specialists*. Do osiągnięć dydaktycznych mogę zaliczyć prowadzenie zajęć ze studentami na najlepszym uniwersytecie świata. W 2010 roku byłem asystentem na kursie dla studentów *Harvard School of Public Health EPI 222 Genetic Epidemiology of Diabetes and its Complications* prowadzonego przez profesorów Franka Hu, Alessandro Dorię oraz Lu Qi. Do moich obowiązków należało między innymi przygotowanie zadań i poprowadzenie ćwiczeń, przygotowanie zadań domowych i egzaminów oraz sprawdzenie i ocena prac studenckich.

Według analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za mój dorobek naukowy z wyłączeniem 5 publikacji wchodzących w skład mojego osiągnięcia habilitacyjnego wynosi 1529, a „punktacja Impact Factor” 226,51. Liczba cytowani moich publikacji według ISI

wynosi 892, liczba cytowań bez autocytowań 825, a współczynnik Hirscha (wszystkich publikacji) 16.

Vinakias, dnia 22. 11. 2016

Jan Skrzypni