

VIDI  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Halon

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	09-01-2024
L. dz. RN-BM/	58

Dr hab. n. med. Renata Stawerska, prof. Uczelni

Łódź, 05.01.2024

Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego

Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

uniwersytet medyczny  
we Wrocławiu



RPW/497/2024 P  
Data:2024-01-09

## Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Marty Hetman

### pt. „Predyspozycja do wystąpienia miażdżycy u dzieci

### i młodzieży z Trisomią 21. Badania biochemiczne i metaboliczne”

Z wielką przyjemnością przedstawiam moją recenzję pracy doktorskiej zatytułowanej „Predyspozycja do wystąpienia miażdżycy u dzieci i młodzieży z Trisomią 21. Badania biochemiczne i metaboliczne”, której autorką jest lekarz Marta Hetman.

Pracę doktorską tworzy cykl 4 prac, opublikowanych w latach 2022 i 2023, z czego dwie prace zostały opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach zagranicznych (Biomedicines i Frontiers in Endocrinology), zaś dwie kolejne w polskim czasopiśmie Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, które pomimo braku IF, cieszy się dużą poczytnością i wysoką punktacją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Trzy z wymienionych artykułów są pracami oryginalnymi, zaś jedna – pracą poglądową. Łączna punktacja, która lekarz Marta Hetman uzyskała za cykl swoich publikacji to: 9,9 punktów – jeśli chodzi o IF, zaś 400 jeśli chodzi o punkty MNiSW. Stanowi to bardzo wysoki wynik. Wszystkie prace zostały zrecenzowane przed publikacją, a zatem przypada mi w udziale jedynie podsumowanie dokonań Doktorantki.

Pani Marta Hetman podjęła się niezwykle ważnej – zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i naukowego – analizy, albowiem dotyczącej stanu zdrowia pacjentów z zespołem Downa. Dzieci z trisomią 21 rodzą się raz na 1000 porodów, a zatem jest to najczęstsze zaburzenie chromosomalne i - z całą pewnością - każdy z lekarzy pediatrów styka się z dziećmi z tym zaburzeniem. Obecność dodatkowego chromosomu 21, lub nawet jego części, powoduje szereg zaburzeń: m.in. występowanie wad serca, wzroku, słuchu czy wad stomatognatycznych, zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, niedorozwoju płuc, hipotonii mięśniowej i obturacyjnego bezdechu sennego, chorób autoimmunizacyjnych czy zapalenia stawów. U pacjentów tych obserwuje się niedobór wzrostu oraz narastającą otyłość. Osoby z tym zespołem są zatem narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i cukrzycy. A ponieważ ich długość życia poprawia się i obecnie przekracza 50 lat, to należy liczyć się z coraz częstszym występowaniem u nich różnych powikłań. Być może

niektórych z nich można by uniknąć stosując działania prewencyjne już w dzieciństwie. Jak dotąd nie było jednak jasne, jakie zaburzenia metaboliczne dominują u osób z ZD i jaka jest korelacja pomiędzy stężeniem lipidów a rozwojem zmian miażdżycowych u pacjentów z ZD. Wiadomo również, że u osób z ZD jest zwiększony poziom stresu oksydacyjnego, co również może przyczyniać się do rozwoju miażdżycy, ale od jakiego wieku zaczynają się te zaburzenia i jakiego są typu – to wymaga wyjaśnienia. Najnowsze badania wskazują również na obecność zaburzeń nie tylko metabolicznych, ale również metabolomicznych u pacjentów z ZD, trwają badania zmierzające do powiązania tych wyników z obrazem klinicznym.

Próba znalezienia odpowiedzi na powyższe pytania stała się celem badań lekarz Marty Hetman i przedmiotem jej cyklu prac, stanowiących rozprawę doktorską. Dzięki wynikom swoich badań Autorka zamierzała ustalić wzajemne zależności pomiędzy zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz zaburzeniami oksydacyjnymi i metabolomicznymi u dzieci z ZD. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w poszczególnych badaniach, można by ustalić niezbędny zakres narzędzi diagnostycznych, które wykrywałyby zaburzenia na wczesnym ich etapie i dawały możliwość opracowania nowych strategii prewencji w tej szczególnej grupie pacjentów. Rozważanie na ten temat Doktorantka przedstawiła w pracy nr 2, będącą niezwykle cennym i rzetelnym, a zarazem przejrzystym przeglądem dotychczasowej wiedzy na temat stanu zdrowia pacjentów z zespołem Downa, a opartym o wyniki aż 128 publikacji. W tym niezwykle ciekawym artykule uwzględniono ze szczególną starannością właśnie takie aspekty jak poziom stresu oksydacyjnego oraz wyniki badań metabolomicznych u pacjentów z ZD.

Jeśli chodzi o badania własne, to Doktorantka analizowała u dzieci z trisomią 21 następujące parametry: wzrost, masę ciała i wyliczone na ich podstawie wartości BMI oraz BMI SDS, profil lipidowy (triglicerydy, cholesterol całkowity oraz jego frakcje HDL i LDL, apolipoproteinę A1 i B (i ich stosunek), lipoproteinę(a), homocysteinę, stężenie glukozy i insuliny na czczo (i obliczony na ich podstawie wskaźnik insulinooporności HOMA), jak również całkowity potencjał antyoksydacyjny, całkowity potencjał oksydacyjny (i wyliczany z nich współczynnik stresu oksydacyjnego). Doktorantka wykonała również testy metabolomiczne, analizujące 31 metabolitów w surowicy krwi. Wszystkie te badania wykonano u 42 dzieci z ZD i 20 dzieci będących ich rodzeństwem, stanowiących grupę porównawczą. Ten bardzo interesujący pomysł na grupę porównawczą zaowocował możliwością właściwej i dogłębnej analizy wymienionych parametrów i uzyskania odpowiedzi czy występowanie ZD wpływa na podwyższone ryzyko miażdżycy, albowiem dzieci dobrane do grupy kontrolnej pochodziły z tych samych środowisk co dzieci z grupy badanej.

Wyniki badań Doktorantka zaprezentowała w pracy 3 i 4. W pracy 3 porównywała wartości BMI ze stężeniem glukozy, insuliny, wartością HOMA oraz parametrami stresu oksydacyjnego w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Wykazała, iż zarówno całkowity potencjał antyoksydacyjny, jak i całkowity potencjał oksydacyjny, lecz również współczynnik stresu oksydacyjnego są istotnie wyższe u dzieci z ZD niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdziła natomiast, aby dzieci z ZD miały wyższe BMI czy też wartości glukozy, insuliny i

HOMA-IRI niż dzieci z grupy kontrolnej. Nie zgadzają mi się wyniki z tego badania z wynikami przedstawionym w streszczeniu – gdzie Autorka napisała omawiając wyniki, że wartości HOMA nie różniły się pomiędzy grupami (str. 68), ale we wnioskach umieściła informację, iż wartość ta jest wyższa u dzieci z ZD (str. 69), podobną informację podała we wniosku 6 na stronie 19.

W pracy nr 4 z kolei Autorka analizowała tri ponderal mass index, profil lipidowy oraz stężenie 31 różnych metabolitów w próbce krwi u dzieci z ZD i z grupy kontrolnej. Również w tym przypadku Autorka dowiodła, iż u dzieci z ZD występuje szereg zaburzeń, które mogą prowadzić do rozwoju miażdżycy i dalszych powikłań sercowo-naczyniowych. Stwierdzono w tej grupie wyższe wartości triglicerydów i frakcji LDL oraz niższe frakcji HDL cholesterolu i apolipoproteiny A1. Spośród metabolitów – część z nich różniła się znamienne pomiędzy grupami (a były to substancje o istotnym znaczeniu dla rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych). Autorka w pracy 4 dyskutowała nad możliwością wpływu tych zmian na predyspozycję do rozwoju wystąpienia zmian miażdżycowych u pacjentów z ZD. Zastanawiam się jednak czy wniosek 8 (strona 19) nie jest postawiony zbyt odważnie, albowiem jak na razie są to przypuszczenia.

Dodatkowo Marta Hetman, dzięki metodzie ankietowej, dokonała analizy problemów zdrowotnych w naprawdę dużej populacji dzieci z ZD, gdyż obejmującej aż 411 przypadki. Zajęła się również ważnym problemem wykorzystania w gabinetach POZ specjalnych siatek centylowych dedykowanych dla dzieci z trisomią 21 dla oceny ich wzrostu, masy ciała i BMI.

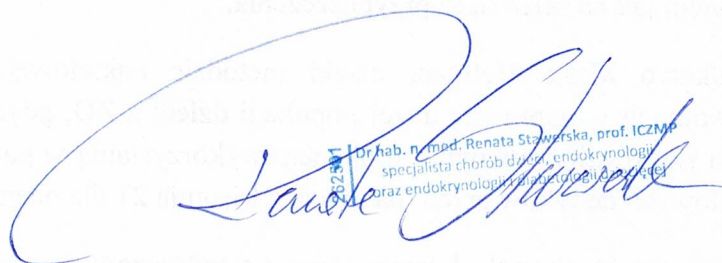
Okazało się, iż niewielu lekarzy stosuje standaryzowane siatki centylowe dla dzieci z ZD, a niestosowanie tych siatek może powodować zafałszowanie danych, zarówno w zakresie niedoboru, jak i nadmiernej masy ciała. Autorka wykazała, że rodzice chcieliby, aby lekarze korzystali z siatek centylowych dedykowanych dla tej grupy pacjentów, a wyniki badań potwierdziły sens takiego postępowania. Autorka wykazała również dużą częstość leczenia L-tyroksyną w tej grupie dzieci (65%). Ciekawe, iż niedoczynność tarczycy jako przyczynę leczenia wymieniono tylko w 52,98% przypadków. Kolejnymi problemami zdrowotnymi u dzieci były wady wzroku 41,8% oraz wady serca – 23,9%. Okazało się również, że masa urodzeniowa koreluje dodatnio (a nie ujemnie) z aktualną masą ciała dzieci z ZD (co przeczy teorii wpływu niskiej masy urodzeniowej na rozwój w przyszłości otyłości w tej grupie pacjentów), natomiast nie wykazano zależności pomiędzy aktualnym BMI dzieci a BMI rodziców oraz karmieniem piersią.

Należy podkreślić, że Doktorantka jest pierwszym autorem każdej z przedstawionych prac, a przedstawiony cykl jest niezwykle spójny, analizuje niepowtarzające się dane i przedstawia bardzo szerokie spectrum problemów zdrowotnych u dzieci z ZD. Doktorantka prawidłowo zaprojektowała swoje badania, użyła właściwych metod statystycznych, zaprezentowała w piękny graficzny sposób uzyskane wyniki badań, a następnie właściwie i rzetelnie przedyskutowała je. Problem naukowy, który postawiła przed sobą Doktorantka jest oryginalny, nowatorski i został on prawidłowo rozwiązany.

Na koniec muszę podkreślić, że zachwycała mnie szata graficzna okładki „Rozprawy Doktorskiej” i wzruszyły niezwykle oryginalne podziękowania zawarte na stronie 2.

A zatem stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarz Marty Hetman spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Marty Hetman do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na nowatorski, kompleksowy i niezwykle wartościowy cykl prac opublikowany w czasopismach o wysokim wskaźniku oddziaływania, wnoszę wniosek o **wyróżnienie pracy.**



Dr hab. n. med. Renata Stawarska, prof. ICZMP  
specjalista chorób dyż. endokrynologii  
oraz endokrynologii i diabetologii