

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	18-01-2024
L. dz. RN-BM/	118



Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Marty Agnieszki Hetman

pt. " **Predyspozycja do wystąpienia miażdżycy u dzieci i młodzieży z Trisomią 21. Badania biochemiczne i metabolomiczne.**"

Zespół Downa to najczęstsze zaburzenie chromosomalne o globalnej częstości występowania 1:1000-1100 urodzonych noworodków. Dodatkowy chromosom 21, lub przynajmniej jego część, powoduje szereg zaburzeń klinicznych (wady serca, opóźnione wzrastanie, nieprawidłowości hematologiczne i endokrynologiczne, choroby autoimmunizacyjne, zaburzenia jelitowe, stomatognatyczne, wady wzroku i słuchu, obturacyjny bezdech senny). Dodatkowo osoby z ZD (PWDS) są narażone na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia i niewydolność układu krążenia. Do niedawna uważano ZD za zespół „wolny” od ryzyka wystąpienia zaburzeń lipidowych i ich konsekwencji, w tym chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Jednak obecny styl życia oraz nawyki żywieniowe uległy znacznej modyfikacji, a długość życia osób żyjących z ZD jest znacznie dłuższa. Osoby z ZD z powodów genetycznych narażone są na zwiększony stres oksydacyjny, który nasila procesy degeneracyjne tkanek. PWDS wykazują tendencję do otyłości, będącej wynikiem dodatniego bilansu energetycznego. We współczesnej medycynie, w tym również w aspekcie schorzeń przewlekłych, nieuleczalnych, dąży się do diagnozowania problemów zdrowotnych przed wystąpieniem ich pierwszych objawów czy powikłań, bardzo ważna jest jakość życia osoby żyjącej z nieuleczalnym problemem zdrowotnym. Obecnie uważa się, że ludzki organizm to niezwykle złożona struktura, z genomem jako fundamentem, a następnie kolejnymi warstwami jakimi jak transkrypty, proteom czy metabolom. W świetle tej wiedzy, metabolizm staje się kluczowym obszarem zainteresowania w różnych dziedzinach biologii. Rozpoznanie wczesnych czynników ryzyka wielu chorób, w tym układu krążenia i metabolicznych, ma kluczowe znaczenie dla wprowadzenia skutecznej profilaktyki i poprawy jakości życia już od najmłodszych lat. Temat rozprawy doktorskiej lekarz Marty Hetman, dotyczący wczesnej diagnostyki ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem badań metabolomicznych u dzieci i młodzieży z zespołem Downa uważam zatem za bardzo potrzebny, aktualny, a zarazem nowatorski.

Podstawę przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej stanowią cztery publikacje (1 pogładowa oraz trzy oryginalne), w formie spójnego tematycznie cyklu prac, wszystkie napisane w języku angielskim:

1. **Hetman Marta**, Mielko Karolina, Placzkowska Sylwia, Bodetko Aleksandra, Młynarz Piotr, Barg Ewa: Predisposition to atherosclerosis in children and adults with Trisomy 21: Biochemical and metabolomic studies, *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2023, vol. 29, DOI: <https://doi.org/10.5114/pedm.2023.131162>, **MNSiW 100**.
2. **Hetman Marta**, Placzkowska Sylwia, Barg Ewa: Comparative Analysis of Obesity Prevalence, Antioxidant and Oxidant Status in Children with Down Syndrome – A Sibling-Controlled Study, *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2023, vol. 29, DOI: <https://doi.org/10.5114/pedm.2023.131513>, **MNSiW 100**.
3. **Hetman Marta**, Barg Ewa: Pediatric population with Down syndrome: obesity and the risk of cardiovascular disease and their assessment using omics techniques - review, *Biomedicines*, 2022, vol. 10, nr 12, art.3219 [14 s.], DOI:10.3390/biomedicines10123219, **MNSiW 100, IF(4,7)**.
4. **Hetman Marta**, Moreira Helena, Barg Ewa: The best tool for the assessment of developmental disorders in children with down syndrome: comparison of standard and specialized growth charts - cross sectional study, *Frontiers in Endocrinology*, 2022, vol. 13, art.928151 [11 s.], DOI:10.3389/fendo.2022.928151, **MNSiW 100, IF(5,2)**.

We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem, stosowną dokumentację poświadczającą wkład w powstanie prac dołączyła do opracowania. Zarówno kolejność autorów jak i załączone oświadczenia współautorów dowodzą wiodącego wpływu lekarz Marty Hetman na przeprowadzenie projektu badawczego, którego efektem jest recenzowany cykl prac rozprawy doktorskiej. Prace zostały opublikowane w dwóch ostatnich lat kalendarzowych 2022-2023. Łączna punktacja cyklu prac wynosi 400 pkt MEIN oraz 9,9 pkt IF. Jest to imponująca punktacja rozprawy doktorskiej. Dodatkowo w rozdziale 11 rozprawy doktorantka przedstawiła inne, nie wchodzące w skład ocenianego opracowania, osiągnięcia naukowe, w tym publikacje, doniesienia zjazdowe, rozdziały w monografiach – co potwierdza wielki potencjał naukowy i publikacyjny doktorantki na przyszłość.

Zasadniczą rozprawę doktorską lekarz Marty Hetman stanowi opracowanie liczące w sumie 87 stron. Praca rozpoczyna się od krótkiego spisu treści, następnie zawiera kolejno: wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy, wykaz stosowanych skrótów, omówienie publikacji, podsumowanie, wnioski z całości opracowania, wykaz wybranego piśmiennictwa, załączone cztery publikacje oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo lekarz Marta Hetman załączyła życiorys oraz cały dorobek naukowy, a na końcu – oświadczenia współautorów o wkładzie w powstanie prac. Z uwag recenzenta dotyczących ogólnego układu rozprawy pragnę zwrócić uwagę doktorantki – na kolejność opublikowanych prac wymienionych po raz pierwszy na stronie 4 – a omawianych potem dokładnie w odwrotnej kolejności. Zwyczajowo również opublikowana praca poglądowa, która zastępuje wstęp do doktoratu jest wymieniana i omawiana jako pierwsza. Wykaz skrótów na stronach 5-6 powinien być zorganizowany w kolejności alfabetycznej. Są to uwagi czysto redakcyjno-organizacyjne, nie dotyczące merytorycznej treści publikacji i opracowania.

Wstęp opracowania jest skrótem pracy poglądowej (*Biomedicines*, 2022, vol. 10, nr 12, art.3219), w której doktorantka przedstawiła dane przeglądowe dotyczące ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, narastającego ryzyka otyłości oraz innych klasycznych i tych nietypowych (jak lipoproteina(a), czy homocysteina) czynników ryzyka miażdżycy w populacji osób z Zespołem Downa.

Doktorantka słusznie zauważyła, iż Dzieci z ZD mają wyższe prawdopodobieństwo, niż ogólna populacja, rozwoju zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych takich jak: dysfunkcja tarczycy, cukrzyca, niska wysokość ciała, niedobór witaminy D i otyłość.

Opisała również problematykę stresu oksydacyjnego oraz aktualną wiedzę na temat badań metabolomicznych dotyczących opracowywanego tematu. Krytycznie zwraca uwagę na trudność przeprowadzania badań „omicznych”, brak norm oraz standaryzacji. Sama praca pogładowa jest opracowaniem wyczerpującym, świadczy o znakomitej znajomości trudnej tematyki przed doktorantką. Cytowane piśmiennictwo w liczbie 128, w przeważającej ilości z kilku ostatnich lat, anglojęzyczne wykazuje ogrom włożonej pracy. Dodatkowym atutem pracy przeglądowej są samodzielnie opracowane ryciny, schematycznie prezentujące opisywane biochemiczne mechanizmy rozwoju procesu miażdżycowego.

Zasadniczym celem badań lekarz Marty Hetman była ocena procesów metabolicznych i metabolomicznych u osób z ZD i ich wpływu na rozwój miażdżycy w populacji pediatrycznej.

Za cele szczegółowe doktorantka przyjęła:

1. Analizę wskaźników stresu oksydacyjnego: całkowity potencjał antyoksydacyjny (TAS), całkowity potencjał oksydacyjny (TOS), współczynnik stresu oksydacyjnego (OSI), oraz ich korelację z innymi wskaźnikami metabolicznymi, takimi jak Indeks Masy Ciała (BMI), Standaryzowany Współczynnik Masy Ciała (BMI-SDS), wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR) oraz stężenie glukozy i insuliny na czczo.
2. Ocenę profili lipidowych i związanych z nimi metabolitów u osób z ZD.
3. Porównanie analizowanych parametrów między dziećmi i młodzieżą z ZD a ich rodzeństwem bez ZD,
4. Identyfikację optymalnego narzędzia do oceny rozwoju (parametrów antropometrycznych) dzieci i młodzieży z ZD.

Wyniki przedstawionych badań miały umożliwić odpowiedź na pytanie, czy osoby z ZD są bardziej narażone na rozwój miażdżycy i powiązane z nią choroby sercowo-naczyniowe. Celem badania, na podstawie uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków, było uzyskanie informacji, które mogą przyczynić się do lepszej opieki nad pacjentami z Trisomią 21 oraz do opracowania nowych strategii prewencji i leczenia miażdżycy w tej szczególnej grupie populacyjnej.

W tej części opracowania dysertacji doktorskiej lekarz Marta Hetman niejako „wymieszała” założone cele ze spodziewanymi wynikami i wnioskiem wynikającym z przeprowadzanego projektu. I podobnie jak przy wstępie – uwaga ta ma charakter czysto redakcyjno-organizacyjny, nie ma związku z prawidłowo postawionymi celami poszczególnych opublikowanych prac oryginalnych.

Kolejna część ogólna rozprawy to wspólne przedstawienie materiału i metod przeprowadzonego projektu naukowego. I tu po raz kolejny przewija się nieścisłość numeracji prac cyklu. Praca pogładowa (w spisie cyklu prac z numerem 3), tu wymieniona jako pierwsza uzyskała numer drugi, i w takiej kolejności jest w dalszej części rozprawy szczegółowo omawiana przez doktorantkę, oraz zamieszczona jako PDF publikacji ostatecznej. W tej części zwraca uwagę szeroki wachlarz metodyki stosowanej przed doktorantką w pracach oryginalnych – od pomiarów antropometrycznych (oceniane kilkoma metodami, dwoma różnymi siatkami centylowymi), poprzez kwestionariusze internetowe, pomiary laboratoryjne rutynowych pomiarów biochemicznych, wyliczane wskaźniki BMI, TMI, OSI, HOMA do skomplikowanych testów

metabolomicznych oraz zaawansowanych analiz statystycznych. Badania laboratoryjne przeprowadzane były w kilku różnych laboratoriach, co z pewnością było skomplikowanym przedsięwzięciem logistycznym.

Wreszcie w części podsumowanie wyników lekarz Marta Hetman w skondensowany sposób opisała najważniejsze wyniki prac oryginalnych oraz informacje z pracy poglądowej.

W pracy oryginalnej „The best tool for the assessment of developmental disorders in children with down syndrome: comparison of standard and specialized growth charts - cross-sectional study.” *Front Endocrinol.* 2022;13(928151):1-11. doi:10.3389/fendo.2022.928151 lekarz Marta Hetman przede wszystkim analizowała dane antropometryczne badanych pacjentów w oparciu o siatki centylowe ogólnodostępne oraz wyspecjalizowane dla osób z Zespołem Downa. Uzyskała odmienne częstości występowania niedowagi, prawidłowego stanu odżywienia oraz nadwagi i otyłości. Biorąc pod uwagę różne możliwości interpretacyjne – bardzo dobrze przedyskutowane w pracy oryginalnej – doktorantka wnioskuje o potrzebie stosowania obu narzędzi oceny rozwoju osób z zespołem Downa oraz wskazuje na konieczność szerokiej współpracy i uświadczenia w tym temacie rodziców/opiekunów osób z ZD jak również personelu medycznego sprawującego opiekę specjalistyczną nad tymi osobami. Na podkreślenie zasługuje fakt objęcia w tej pracy badaniem aż 411 osób z ZD, co wydaje się bardzo dużą grupą badaną. Rekrutacja, zgodnie z tym co pisze doktorantka, odbywała się na terenie całej Polski. Zastanawiają dane z Tabeli 2 – charakterystyka parametrów po urodzeniu w wybranej grupie dzieci karmionych piersią. Dlaczego doktorantka nie opracowała tych danych w tabeli dla całej grupy badanej? Do analizy danych jako siatki centylowe ogólnodostępne lekarz Marta Hetman użyła siatek Brytyjskich z roku 1990. Ten wybór tłumaczy w sekcji mocne strony i ograniczenia badania. Tym nie mniej zapewne w codziennej praktyce lekarze posługują polskimi siatkami centylowymi i warto było by mieć również porównanie z polskimi normami. W samej rozprawie doktorskiej – warto by zamieścić oba rodzaje siatek centylowych – ogólne i wyspecjalizowane dla pacjentów z ZD celem realnego porównania różnic.

W pracy „Comparative Analysis of Obesity Prevalence, Antioxidant and Oxidant Status in Children with Down Syndrome - A Sibling-Controlled Study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;29(3)” doktorantka zbudowała unikalny model badawczy – porównywała dzieci z ZD i ich rodzeństwem – jako zdrową grupą kontrolną. Takie porównanie umożliwiło analizę osób żyjących w jednakowym środowisku, w jednakowych warunkach rodzinnych i realne wnioskowanie o wpływie choroby zasadniczej na zaobserwowane różnice. Zdaniem recenzenta stanowi to o wyjątkowej przydatności badań wykonanych przez lekarz Martę Hetman. I tak Doktorantka wykazała, że u dzieci i młodzieży z ZD występuje znacznie częściej problem z nadwagą/ otyłością w porównaniu do rówieśników bez ZD/rodzeństwa, nawet pomimo podobnych warunków rodzinnych. PWDS wykazują podwyższone wartości wskaźników stresu oksydacyjnego, co może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka miażdżycy. Wyższe wartości stresu oksydacyjnego wskazują na specyfikę metaboliczną ZD, która może wpływać negatywnie na stan naczyń krwionośnych. Osoby z ZD wykazują wyższe wartości współczynnika HOMA-IR w porównaniu do grupy kontrolnej, pomimo braku istotnych różnic w stężeniu glukozy i insuliny na czczo.

Ostatnia praca: „Predisposition to atherosclerosis in children and adults with Trisomy 21: Biochemical and metabolomic studies. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;29(3) dotyczyła badań lipidowych oraz metabolomicznych. Precyzyjny opis metodyki oraz analiz statystycznych tej pracy świadczą o

dogłębnym poznaniu przez lekarz Martę Hetman warsztatu naukowego w każdym jego elemencie. Doktorantka wykazała w grupie badanej liczne zaburzenia lipidowe, takie jak obniżony poziom HDL oraz podwyższony poziom LDL. Dodatkowo osoby PWDS wykazują zaburzenia w stężeniach APO A1 i APO B. Analiza metabolomiczna wykazała specyficzne nieprawidłowości metaboliczne w grupie badanej, które mogą predysponować do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżyca. Niejednoznaczne profile metabolitów, zwłaszcza w kontekście lipoprotein i biomarkerów stresu oksydacyjnego, podkreślają złożoność interakcji metabolicznych w ZD. W świetle uzyskanych przez doktorantkę wyników, metabolomika wydaje się stawać kluczowym narzędziem w przyszłych badaniach nad oceną ryzyka sercowo-naczyniowego, pozwalając na identyfikację potencjalnych markerów oraz ścieżek metabolicznych związanych z patogenezą miażdżycy.

Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka wyciągnęła prawidłowe wnioski, wynikające z wyników uzyskanych w kolejnych częściach projektu i opublikowanych w trzech pracach oryginalnych.

1. Istnieje potrzeba nie tylko stworzenia jednolitego, kompleksowego narzędzia diagnostycznego, ale również zbudowania multidyscyplinarnego zespołu specjalistów (w tym dietetyków, psychologów, endokrynologów), który będzie w stanie holistycznie podchodzić do opieki nad osobami z ZD.
2. Regularne monitorowanie za pomocą narzędzi zarówno standardowych, jak i wyspecjalizowanych, powinno stać się normą w praktyce medycznej.
3. Osoby z ZD mają wyższe ryzyko nadwagi i otyłości, co wskazuje na konieczność wdrożenia zindywidualizowanych programów dietetycznych oraz promocji zdrowego stylu życia wśród tej grupy i ich rodzinach.
4. Podwyższone wartości wskaźników stresu oksydacyjnego u osób z ZD sugerują, że istnieje w tej populacji większe ryzyko wystąpienia miażdżycy i innych chorób sercowo-naczyniowych.
5. Wyraźnie zaznaczone zaburzenia lipidowe u osób z ZD (w tym obniżony poziom HDL i podwyższony poziom LDL) sugerują, że kontrola profilu lipidowego powinna być istotnym elementem opieki medycznej nad tą grupą pacjentów.
6. U pacjentów z ZD istnieje potencjalne ryzyko rozwinięcia insulinooporności, a wyższe wartości HOMA-IR sugerują konieczność monitorowania parametrów gospodarki węglowodanowej.
7. Analiza metabolomiczna podkreśla złożoność interakcji metabolicznych w ZD i wskazuje na konieczność dalszych badań w celu lepszego zrozumienia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie.
8. Metabolomika może stanowić kluczowe narzędzie do identyfikacji markerów ryzyka i zrozumienia ścieżek metabolicznych związanych z patogenezą miażdżycy, otwierając drogę do rozwoju spersonalizowanej strategii profilaktyki i leczenia.
9. Przeprowadzone badania wskazują na konieczność przybliżenia występujących zaburzeń zarówno opiekunom pacjentów z ZD jak i osobom zajmującymi się tą grupą.

Całość pracy, w tym załączone opublikowane prace tym razem jako recenzent, a nie jako zainteresowany czytelnik, przeczytałam z ogromnym zainteresowaniem, jej treść świadczy o dojrzałych umiejętnościach Doktorantki dotyczących planowania i realizacji zadań badawczych, prowadzenia merytorycznej dyskusji oraz wyciągania prawidłowych wniosków. Załączone prace oryginalne zawierają niezwykle interesujące i wyczerpujące dyskusje, tabele oraz ryciny graficznie ilustrujące opisywane wyniki, a także bogate światowe piśmiennictwo dotyczące podjętej tematyki.

Oceniana dysertacja niewątpliwie stanowi niezwykle nowatorskie rozwiązanie podjętego problemu naukowego, a wyniki uzyskane przez doktorantkę i cały zespół realizujący ten temat wskazują na realną możliwość poprawy opieki medycznej nad osobami z zespołem Downa. Wspecjalizowane badania metabolomiczne mogą dostarczyć nowych informacji o mechanizmach przyczyniających się do zwiększonego ryzyka miażdżycy w tej grupie pacjentów. Może to wpłynąć na lepsze rozumienie choroby i rozwój spersonalizowanej strategii leczenia dla PWDS.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Marty Hetman spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Marty Hetman do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Uzasadnienie

- 1) Opublikowanie wyników badań w postaci trzech, wysoko punktowanych prac, we wszystkich doktorantka jest wiodącym autorem (400 pkt MEiN oraz 9,9 pkt IF).
- 2) Bardzo pracochłonne, skomplikowane i nowoczesne techniki badawcze/ statystyczne użyte do realizacji ambitnych celów.
- 3) Oryginalny pomysł i nowatorskie opracowanie całości rozprawy.
- 4) Niezwykle istotne znaczenie kliniczne uzyskanych przez Autorkę wyników, mające realne przełożenie na postępowanie lecznicze z młodymi pacjentami z zespołem Downa.
- 5) Niezbędna we współczesnej pracy naukowej umiejętność pracy zespołowej oraz zdolności organizacyjne w ramach realizacji projektów badawczych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Barbara Głowińska-Olszewska


Prof. dr hab. Barbara Głowińska-Olszewska
Specjalista chorób dzieci
DIABETOLOG
3659751