

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	01-08-2024
L. dz. RN-RM	M06

Warszawa, 20.07.2024

dr hab. n. med. Katarzyna Górską

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

katarzyna.gorska@wum.edu.pl

WdW  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
zastępca przewodniczącego  
M. Podhorska-Okołów  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów  
06-08-2024

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Tytuł: **ROLA ADIPOKIN: OMENTYNY I WASPINY, JAKO POTENCJALNYCH BIOMARKERÓW CIĘŻKOŚCI PRZEBIEGU CHOROBY W ASTMIE U CHORYCH Z NADWAGĄ LUB OTYŁOŚCIĄ**

Autor: **lek. Joanna Maria Radzik-Zajęc**

Promotor: **dr hab. n. med. Wojciech Barg; prof. UR**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Krzysztof Wytrychowski**

Astma jest jedną z najczęstszych chorób układu oddechowego, której rozpowszechnienie, zgodnie z przewidywaniami, będzie nadal rosło w kolejnych latach. Astma jest chorobą heterogenną, w patogenezie której kluczową rolę odgrywa zapalenie. Różnorodność mechanizmów prowadzących do rozwoju astmy sprawia, że w konsekwencji w codziennej praktyce spotykamy różne obrazy kliniczne tej choroby.

Nadwaga i otyłość są dużym problemem zdrowotnym, w ostatnich dekadach osiągnęły rozmiary epidemii na całym świecie, co najmniej 2,8 miliona osób umiera każdego roku z ich powodu. Od dawna znany jest niekorzystny wpływ otyłości na przebieg wielu chorób, w tym astmy.

Badania nad związkiem między astmą a otyłością są intensywnie prowadzone, ponieważ te dwa stany zdrowotne często współwystępują i mogą wzajemnie na siebie oddziaływać. Badania populacyjne wykazują, że osoby otyłe mają zwiększone ryzyko rozwoju astmy. Metaanaliza badań epidemiologicznych wykazała, że ryzyko astmy wzrasta wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI). Jednocześnie wyższe BMI jest związane z cięższym przebiegiem astmy, większą liczbą zaostrzeń i hospitalizacji. Mechanizmy tych zależności są złożone, ale jedną z przyczyn jest fakt, że adipokiny, hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową mogą wpływać na stan zapalny w drogach oddechowych.

Przedstawiona do recenzji praca pt. „**Rola adipokin: omentyny i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością**” wpisuje się dobrze w ten nurt badawczy, a jednocześnie tematyka w niej podjęta nie jest jak do tej pory dostatecznie zbadana. Lekarka Joanna Radzik-Zajęc, zdecydowała się w swojej rozprawie doktorskiej na dokonanie oceny przydatności omentyny i waspiny jako biomarkerów ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością. Jako cele drugorzędowe przyjęła ocenę w

badanej grupie zależności między stężeniem omentyny i waspiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi i klinicznymi.

### **Formalna i merytoryczna ocena rozprawy**

Przedstawiona do recenzji praca liczy 115 stron, ma tradycyjny układ rozdziałów: wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, analiza statystyczna, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, zbiór piśmiennictwa. Praca została napisana starannie i przejrzysto, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń. Rozprawa doktorska uatrakcyjniona jest przez 24 ryciny, 3 tabele oraz 6 załączników.

Lekarz Joanna Radzik-Zajac w rozdziale WPROWADZENIE szczegółowo omówiła zagadnienia dotyczące astmy oraz otyłości, uwzględniając definicje i dane epidemiologiczne. Ze szczególną starannością zaprezentowała różne dostępne sposoby oceny pod kątem ustalenia rozpoznania i oceny otyłości. W dalszej części przedstawiła dotychczasową wiedzę na temat badanych adipokin, uwzględniając ich potencjalny wpływ na przebieg astmy. Tą część pracy oceniam bardzo wysoko, zawiera szczegółowe informacje wskazujące na szeroką wiedzę Doktorantki w prezentowanym obszarze oraz wyprowadza uzasadnienie wyboru tematu rozprawy doktorskiej, wskazując na pionierski charakter podjętych badań.

Cele Doktorantka sformułowała w jasny i zrozumiały sposób. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami GCP. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (opinia z dnia 5 marca 2019, nr 196/2019). Badaną grupę stanowiło 71 chorych na astmę z współistniejącą nadwagą lub otyłością, którzy byli leczeni w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lub w poradni przyklinicznej. Przedstawione zostały przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia. Doktorantka rzeczowo opisała elementy oceny pacjentów włączonych do badania oraz zakres wykonanych badań.

W pracy przyjęto poprawną metodologię statystyczną, która pozwala poprawnie wnioskować z otrzymanych wyników.

W rozdziale WYNIKI Doktorantka opisała badaną grupę pod względem danych demograficznych, antropometrycznych, szeroko pojętego składu ciała i wymiarów obwodów, i wreszcie stężenia omentyny i waspiny. Za pomocą atrakcyjnych rycin zostały przedstawione rozkłady poszczególnych ocenianych parametrów klinicznych i czynnościowych, z uwzględnieniem stopnia kontroli oraz intensywności leczenia astmy. Szczegółowo zostały zbadane zależności między zbadanymi parametrami a stężeniami adipokin. Na szczególne wyróżnienie zasługuje czytelna forma prezentacji korelacji pomiędzy stężeniami omentyny i waspiny a wybranymi wskaźnikami klinicznymi.

W rozdziale DYSKUSJA autorka skomentowała najistotniejsze wyniki, odnosząc je do wyników innych badaczy, w tym z najnowszych pozycji piśmiennictwa, co nie było łatwe z uwagi na

skąpe dotychczasowe dane z piśmiennictwa. Z tego też względu podjęte w dyskusji niektóre wątki musiały być opisane dość wizjonerko.

Wartym zauważenia jest fakt, że w pracy został umieszczony podrozdział OGRANICZENIA PRACY BADAWCZEJ, co zawsze jest cennym elementem wskazującym na dojrzałość naukową Doktorantki.

W części WNIOSKI lek. Joanna Radzik-Zajac sformułowała 5 punktów, które w mojej ocenie mogły bardziej być ukierunkowane na odpowiedź na wyznaczone sobie na początku cele.

PÍSMIENICTWO zawiera 206 pozycji. Uwzględniono najważniejsze publikacje, które odnoszą się do prezentowanej tematyki, w tym te najbardziej aktualne.

Po zapoznaniu się z lekturą zauważam pewne ograniczenia pracy, które przedstawiam poniżej:

- Głównym ograniczeniem pracy w mojej ocenie jest brak grupy kontrolnej, która by stanowiła odniesienie do grupy badanej – zdrowi dobrani wg wieku, płci i BMI lub chorzy na astmę z BMI <25 kg/m<sup>2</sup>. Grupy odniesienia brakuje szczególnie w odniesieniu do odpowiedzi na przyjęty cel pierwszorzędowy. W przypadku braku grupy odniesienia trudno ocenić czy badane adipokiny są przydatnym biomarkerem ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością, gdyż w badanej grupie byli tylko pacjenci z BMI powyżej 24 kg/m<sup>2</sup>.

Z obowiązku recenzentki chciałam zwrócić uwagę na pewne aspekty, które wymienię chronologicznie:

- Zabrakło informacji na temat okresu w jakim prowadzona była rekrutacja do badania. Można też było bardziej szczegółowo opisać przebieg rekrutacji, której opis na ten moment brzmi: *„Badanie przeprowadzono w grupie 71 chorych (40 kobiet, 31 mężczyzn) rasy kaukaskiej, w wieku 21-89 lat, leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lub w poradni przyklinicznej.”*
- Nie znalazłam informacji jak doktorantka podchodziła do zaostrzenia astmy? Czy zaostrzenie astmy było przeciwwskazaniem do włączenia do badania? Jeśli nie, to dlaczego?
- Mam zastrzeżenia co do Tabeli 1 znajdującej się na początku rozdziału WYNIKI – zaczynając od tego że nie jestem przekonana czy właściwie Tabela 1. została podpisana jako „Charakterystyka demograficzna...”, gdyż zawiera ona również dane antropometryczne – raczej wystarczyło napisać: „Charakterystyką grupy badanej”. Jednocześnie zastanawiam się co Doktorantką kierowało przy wyborze takiego, a nie tradycyjnego rodzaju opisu grupy? – w tabeli jest dużo danych ale czy podanie wartości wagi i wzrostu osobno dla kobiet i mężczyzn coś wnosi? Tym bardziej, że nie dokonano statystycznego porównania (wyliczenia wartości „p”) tych wydzielonych ze względu na płeć grup. I wreszcie dlaczego taki podział został zaproponowany? – nie znalazłam tej informacji w rozdziale MATERIAŁY I METODY. Dlaczego nie zdecydowano się na dokonanie podziału grupy wg BMI: 25-30 vs >30 kg/m<sup>2</sup> ? – co wydaje się być bardziej zgodne z tematem pracy.

- ❑ Nie uwzględniono w opisie charakterystyki grupy badanej, ale również później w analizach zależności stężeń adipokin, stosowanych leków: glikokortykosteroidów czy leków biologicznych. Dlaczego?
- ❑ W prezentacji danych w Tabelach 1-3 nie uwzględniono rozstępu międzykwartylowego, który statystycznie większe ma znaczenie niż minimum i maksimum.
- ❑ W kolejnych Tabelach 2 i 3, gdzie rozdzielono grupę badaną na mężczyzn i kobiety (podobnie jak we wcześniej wspomnianej Tabeli 1) zabrakło przedstawienia wartości „p” dla ocenianych parametrów porównywanych między grupami.
- ❑ W części DYSKUSJA niektóre zdania wydają się być nadinterpretacją, które nie do końca wynikają z uzyskanych wyników, bo nie zostały bezpośrednio zbadane. Przykładem jest zdania ze strony 68: *„Oceńłam bezpośredni wpływ dwóch mediatorów tkanki tłuszczowej, omentyny i waspiny, na przewlekły proces zapalny dróg oddechowych toczący się w astmie.”* – jak został oceniony ten bezpośredni wpływ? I jakie są wnioski? Mam wątpliwość czy rzeczywiście bez grupy odniesienia (z prawidłowym BMI lub otyłych z nadwagą bez astmy) można mówić o: *„ Obserwowane odbiegające od normy stężenia tych substancji w organizmie osób, u których rozwinął się przewlekły stan zapalny taki jak w przebiegu otyłości lub chorób alergicznych, mogą stanowić mechanizm kompensacyjny mający na celu zrównoważenie czynników nasilających stan zapalny.”* I wreszcie zdanie: *„Prezentowana praca wskazuje na istotny udział hormonów płciowych w regulowaniu surowiczych stężeń omentyny i waspiny w badanej grupie chorych na astmę z nadwagą/otyłością.”* – czy oznaczano hormony płciowe u tych chorych? Jeśli nie czy takie zdanie znajduje uzasadnienie? Co więcej jeśli nie oznaczano stężeń hormonów płciowych trudno formułować wniosek nr 5: *„Ponieważ stężenia omentyny i waspiny statystycznie istotnie różniły się w badanych grupach kobiet i mężczyzn, wydaje się, że hormony płciowe mogą mieć wpływ na aktywność obu tych adipokin u chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę.”*

Doktorantce nie udało się uniknąć pewnych błędów językowych, stylistycznych czy gramatycznych. Chciałam zwrócić również uwagę na prezentację wskaźnika FEV1/F(VC), który zapisywany przez Doktorantkę jest w sposób: FEV1%/VC lub FVC – czy nie wystarczyło napisać odpowiednio: FEV1/VC i FEV1/FVC?

oraz

na brak konsekwencji w przedstawianiu wyników raz do 1 innym razem do 2 miejsc po przecinku, wartości dziesiętne poprzedzane są raz przez „kropkę” innym razem przez „przecinek” – należy zawsze dopilnowywać jednolitego zapisu.

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy, która jest wartościowym źródłem poznawczym.

## WNIOSKI

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe kryteria (art. 13, ust. 1 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 z późn. zm.) tj.: stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest ocena zależności pomiędzy stężeniami omentyny i waspiny a badanymi parametrami klinicznymi chorych na astmę z towarzyszącą otyłością lub nadwagą. Autorka wykazała się ogólną wiedzę teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Praca jest istotnym dorobkiem naukowym, potwierdza umiejętność prowadzenia badań naukowych, szczegółowego analizowania wyników i wnioskowania a także o pracowitości i staranności autorki. Wyniki tej pracy, jeśli zostaną opublikowane, mają szansę stać się przedmiotem licznych cytowań i dają podwaliny do planowania potrzebnych dalszych badań prospektywnych, najlepiej wielośrodkowych, rozszerzonych o te elementy, które ujawniły się jako warte pogłębienia podczas analizy wyników tego projektu.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie lek. Joanny Marii Radzik-Zajac do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Katarzyna Górską

9457296 dr hab. n. med. KATARZYNA GÓRSKA  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista chorób płuc  
tel. 501 077 180