

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/14154/2024_P
Data: 2024-08-07

Białystok, dnia 04.08.2024

Sz. P. Profesor

Marzena Podhorska-Okołów

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska
Klinika Pediatrii, Endokrynologii,
Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok
tel: 857450737

BTDI

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

13-08-2024

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Szanowna Pani Profesor,

Niniejszym przesyłam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Joanny Marii Radzik-Zając, pt.: „**Rola adipokin: omentyny i waspiny, jako potencjalnych
biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością**”

Łączę wyrazy szacunku

Barbara Głowińska-Olszewska

Vidi:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

13-08-2024



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpt. dnia	07-08-2024
L. dz. RN-BM/	M21

Białystok, dnia 04.08.2024

Prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska
Klinika Pediatrii, Endokrynologii,
Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Joanny Marii Radzik-Zajac

pt.: „Rola adipokin: omentyny i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością”

promotor: dr hab. n. med. Wojciech Barg, Prof. UR

promotor pomocniczy: dr n med. Krzysztof Wytrychowski

Astma jest chorobą obejmującą ponad 250 milionów chorych w każdym wieku. Cechą charakterystyczną choroby jest przewlekłe zapalenie w drogach oddechowych. Drugą cechą astmy jest jej heterogenność wynikająca z licznych endotypów i fenotypów astmy, które mogą się na siebie nakładać i zmieniać przebieg choroby. Fenotyp astmy związanej z otyłością charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem zaostrzeń i gorszą odpowiedzią na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami, co powoduje trudności w uzyskaniu kontroli astmy. Otyłość osiągnęła rozmiary ogólnoświatowej epidemii. Choroba może dotyczyć około 2,5 miliarda dorosłych. Otyłość może znacząco wpływać na mechanikę oddychania powodując zmniejszenie natężonej pojemności życiowej, wydechowej objętości rezerwowej i natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej. Komórki tkanki tłuszczowej uwalniają bioaktywne substancje, zwane adipokinami, które powodują powstanie tzw. „niskiego stopnia stanu zapalnego” w otyłości. Dwie spośród adipokin, omentyna i waspina, wydają się szczególnie istotne. Wykazano, że ich stężenia w surowicy i tkankach ulegają zmianom w przebiegu różnych chorób o podłożu zapalnym. Wiadomo, że na wytwarzanie omentyny i waspiny mogą mieć wpływ hormony płciowe, natomiast dokładna funkcja i mechanizm ich działania nie zostały jak dotąd poznane. Potencjalnie, omentyna i waspina mogą zmieniać aktywność zapalenia toczącego się w drogach oddechowych w astmie oskrzelowej. Badania dotyczące omentyny u osób chorujących na astmę są bardzo nieliczne, a waspina nie była badana w tej grupie chorych. Praca lekarz Joanny Marii Radzik-Zajac dotyczy zatem bardzo ważnego i aktualnego tematu, jakim jest próba oceny przydatności

wybranych adipokin: omentyny i waspiny jako biomarkerów ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością.

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozprawy na stopień doktora. Rozprawa liczy w sumie 115 stron, w tym 3 tabele i 24 ryciny w tekście podstawowym. Obejmuje szczegółowy spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody, omówienie wyników, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz aneks z 6 załącznikami, zawierającymi zgodę komisji bioetycznej, wzory oświadczenia badacza oraz wzory zgody pacjenta na badanie, które stosowała doktorantka w trakcie powstawania rozprawy. W „załącznikowej” części zabrakło „informacji o badaniu” – opisanego jako wzór nr 1, natomiast test kontroli astmy powinien być przypisany jednemu, 6 załącznikowi (a nie dwóm załącznikom 6 i 7). Lekarka Joanna Radzik-Zając powołuje się na 206 pozycji aktualnego i w znacznym stopniu anglojęzycznego piśmiennictwa. Swoje wyniki omawia również w oparciu o bogate piśmiennictwo krajowe.

W obszernym wstępie, liczącym 30 stron, Doktorantka w bardzo przejrzysty i usystematyzowany sposób opisuje na początku podstawy współczesnej wiedzy o astmie zaczynając od definicji, endotypów, fenotypów, stopniach ciężkości oraz leczenia. W dalszej części wstępu dużo miejsca poświęca otyłości i nadwadze oraz związkowi namiaru masy ciała z problemami w układzie oddechowym, oraz wspólnemu dla obu chorób stanowi zapalnemu. Wreszcie opisuje adipokiny będące zasadniczym tematem doktoratu, wyczerpująco wprowadzając czytelnika w aktualną wiedzę na temat omentyny i waspiny – zaczynając od badań „in vitro” aż do badań wykonanych w populacji ludzi z różnymi stanami chorobowymi, ze szczególnym uwzględnieniem badań zaburzeń metabolicznych. Wstęp stanowi doskonale uzasadnienie podjętej tematyki dysertacji doktorskiej. Warto podkreślić, że cały ten rozdział może stanowić odrębny materiał na bardzo ciekawą pracę pogładową.

Za pierwszorzędowy cel pracy Autorka przyjęła ocena przydatności omentyny i waspiny jako biomarkerów ciężkości astmy u chorych z nadwagą lub otyłością. Celami drugorzędowymi było ocenienie, czy w astmie z towarzyszącą nadwagą lub otyłością występuje zależność stężenia omentyny i waspiny: od wybranych parametrów antropometrycznych pacjentów z grupy badanej, od etiologii astmy, od stopnia kontroli astmy, od stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu oraz od płci.

Kolejno Doktorantka omawia grupę badaną, zastosowane metody badawcze i statystyczne. Klarownie opisane są kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Badanie przeprowadzono w grupie 71 chorych (40 kobiet, 31 mężczyzn) w wieku 21-89 lat, leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lub w poradni przyklinicznej. Kryteriami włączenia do badania były: nadwaga lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), wg WHO, astma oskrzelowa rozpoznana wg kryteriów GINA 2018, co najmniej 18 miesięcy przed włączeniem do badania, oraz leczenie co najmniej II stopnia wg GINA 2018. W projektowanym badaniu zabrakło moim zdaniem grupy porównawczej kontrolnej. Badania znacznie zyskałyby na wartości, gdyby można było badać grupę porównać z grupą osób otyłych bez astmy, czy osób szczupłych z astmą, czy też po prostu osób zdrowych szczupłych.

W metodyce na uwagę i podkreślenie zasługuje duża ilość przeprowadzonych badań i procedur. Doktorantka nie skupiła się jedynie na ocenie we krwi badanych adipokin, ale analizowała liczne możliwe powiązania z parametrami związanymi z masą ciała, metabolizmem oraz chorobą zasadniczą (zgodnie z przyjętymi celami pracy).

Zastosowane metody statystyczne są stosunkowo proste, autorka oceniła prawdopodobieństwa rozkładu zmiennych liczbowych do rozkładu normalnego wykonano przy użyciu testu Kolmogorov-Smirnov. Opis metod statystycznych jest trochę nieprecyzyjny, zdaniem recenzenta wymieszane w opisie zostały testy do oceny porównania dwóch grup (mediany, czy średnich), wg podziału zgodnego z analizowanymi celami np. wg dychotomicznego podziału BMI na nadwaga-otyłość, stopień ciężkości astmy czy kategoria leczenia, - nieparametryczny test U Manna-Whitney'a oraz test istotności dla dwóch średnich (paired t test), z analizą korelacji dwóch zmiennych ilościowych - korelacja rang Spearmana.

Opis i analiza wyników są przejrzyste, pozwoliły na podążanie za myślą naukową autorki. Lekarka Joanna Radzik-Zajac opisała w oddzielnych podrozdziałach analizy dotyczące omentyny, a następnie waspiny. Uwagę zwraca oryginalny układ rycin 1-6. W rycinie 5 – nie ustrzegła się edytorskiego błędu - legenda przy osi pionowej jest pomyłona, co jednak nie uniemożliwia właściwej interpretacji ryciny, skądinąd prawidłowo opisanej w tekście głównym. W analizie wyników należałoby również zwrócić uwagę na większą precyzję opisu, zgodnie z użytymi testami statystycznymi i tak np. w rozdziale 4.2.1. autorka pisze o korelacji pomiędzy stężeniem omentyny, a wskaźnikiem BMI. Prawidłowy opis wyników powinien zawierać dane o różnicy lub jej braku między medianą stężeń omentyny w grupach podzielonych ze względu na BMI, płęć o następnie inne podziały. Korelacja powinna być zastrzeżona do analizy korelacji „sensu stricto” – czyli analizy zależności liniowej dwóch zmiennych ilościowych, nie zaś do porównania dwóch grup względem zmiennej jakościowej.

Doktorantka nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniami omentyny w surowicy badanych a wskaźnikiem $25 \leq \text{BMI} < 30$ vs $\text{BMI} \geq 30$ zarówno w całej grupie badanej ($n=71$) jak i w podgrupach kobiet ($n=40$) i mężczyzn ($n=31$), ani pomiędzy płcią. Stężenie omentyny było wyższe ($p=0,02$) u kobiet niż u mężczyzn zarówno w grupie astmy alergicznej jak i niealergicznej. Stężenie omentyny było wyższe u kobiet niż u mężczyzn zarówno w II-III stopniu leczenia astmy jak i IV-V stopniu leczenia astmy. Istotną statystycznie dodatnią korelację stężenia omentyny w surowicy a FeNO wykazano w podgrupie mężczyzn. Lekarka Joanna Radzik-Zajac nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy badanych a wskaźnikiem $25 \leq \text{BMI} < 30$ versus $\text{BMI} \geq 30$ w grupie badanej jak w podgrupie kobiet) i podgrupie mężczyzn, ani pomiędzy płcią. Wykazano istotne statystycznie niższe stężenia waspiny w surowicy w astmie niealergicznej niż alergicznej w podgrupie mężczyzn, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w podgrupie kobiet. Stwierdziła istotne statystycznie niższe stężenie waspiny w surowicy u kobiet z astmą na IV-V stopniu leczenia w porównaniu do kobiet z astmą na II-III stopniu leczenia. W grupie badanej ($n=49$) nie stwierdziła statystycznie istotnej różnicy w stężeniu waspiny w surowicy pomiędzy chorymi z astmą częściowo i źle kontrolowaną oraz z astmą dobrze kontrolowaną. Natomiast wykazała istotną statystycznie różnicę w stężeniu waspiny w surowicy pomiędzy podgrupami kobiet i mężczyzn z astmą częściowo i źle kontrolowaną a z astmą dobrze kontrolowaną. Doktorantka zaobserwowała istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem waspiny w surowicy a FeNO w podgrupie mężczyzn.

W bardzo ciekawej, aczkolwiek krótkiej, liczącej sześć stron, dyskusji lekarka Joanna Radzik-Zajac odnosi uzyskane przez siebie kolejne wyniki do danych innych badaczy. Stara się tłumaczyć uzyskane, nieraz kontrowersyjne rezultaty. Adipokiny omentyna i waspina, będące przedmiotem ocenianej dysertacji ciągle pozostają w fazie badań, i nie ma dużo prac opublikowanych na ich temat, szczególnie w populacji ludzi. Dyskusję kończy podrozdział ograniczenia pracy badawczej – w którym doktorantka

tłumaczy „niedociągnięcia” napisanej przez siebie pracy. Umiejętność krytycznego spojrzenia na własne badania świadczy o naukowej dojrzałości doktorantki. Równocześnie rozdział ten tłumaczy dlaczego być może grupa badana została ograniczona tylko do grupy osób chorych – pandemia COVID-19, w czasie której trwały badania do obecnej rozprawy doktorskiej, pokrzyżowała wiele naukowych planów, nie tylko młodym naukowcom.

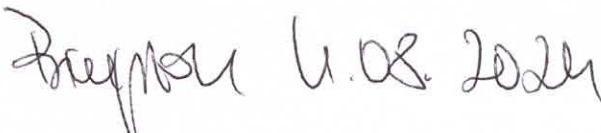
Rozprawę kończy pięć prawidłowo sformułowanych wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań i stanowią klarowną odpowiedź na podstawowe cele dysertacji.

1. U chorych z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę alergiczną lub niealergiczną wykazano istotne statystycznie wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn, a także wyższe stężenie omentyny u kobiet niż u mężczyzn w podgrupach leczonych na stopniu intensywności II-III i IV-V, wg GINA.
2. U kobiet z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę wykazano istotne statystycznie wyższe stężenie waspiny w podgrupie leczonych na stopniu intensywności II-III, wg GINA w porównaniu z podgrupą leczonych na stopniu intensywności IV-V, wg GINA. Natomiast u mężczyzn z nadwagą lub otyłością chorujących na astmę statystycznie istotnie wyższe stężenie waspiny wykazano u chorujących na astmę alergiczną niż astmę niealergiczną.
3. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem zarówno omentyny jak również waspiny a FeNO w podgrupie mężczyzn.
4. Nie wykazano związku stężenia w surowicy omentyny i waspiny ze wskaźnikiem BMI, z endotypem alergicznym i niealergicznym astmy ani ze stopniem kontroli astmy i intensywności jej leczenia w całej badanej grupie.
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.

Poczynione uwagi krytyczne nie umniejszają wartości pracy, którą przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Całość pracy świadczy o dużej wiedzy teoretycznej oraz o umiejętnościach Doktorantki w planowaniu i przeprowadzeniu badań oraz wyciąganiu prawidłowych wniosków. Pragnę potwierdzić wysoką jakość merytoryczną, kliniczną i naukową ocenianej przeze mnie pracy.

Podsumowując, stwierdzam że rozprawa **lekarz Joanny Marii Radzik-Zajac** pt.: „**Rola adipokin: omentyny i waspiny, jako potencjalnych biomarkerów ciężkości przebiegu choroby w astmie u chorych z nadwagą lub otyłością**” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazała ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz potwierdziła umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z póź. zm.). Mam więc zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Joanny Radzik-Zajac do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab n. med. Barbara Głowińska-Olszewska


11.08.2024

