



Szczecin 14.07.2023 r

Dr hab. n. med. Elżbieta Sowińska-Przepiera, prof. PUM
Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
e-mail sowprzep@pum.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
I NAUK O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI O ZDROWIU
mgr MICHALINY LUBAWY

„Ocena wybranych zaburzeń metabolicznych i mediatorów stanu zapalnego u osób z kamicią układu moczowego”

wykonanych pod kierunkiem naukowym prof. dr hab.n.med. Doroty Formanowicz z Katedry i Zakładu Chemii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej.

1. Podstawa opracowania recenzji

Recenzję opracowałam na podstawie uchwały o powołaniu mnie na recenzenta przez Kapitułę Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

2. Ocena formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem zawierającym 72 strony tekstu oraz dokumenty dodatkowe

- Orzeczenie Komisji Bioetycznej niezbędne w związku realizacją pracy badawczej zakończonej publikacją „Ghrelin and Leptin among Patients with Urolithiasis with Concomitant Hyperuricemia and Metabolic Syndrome”
- oświadczenie współautorów trzech publikacji stanowiących ciąg publikacyjny doktoratu.

Doktorantka przywołuje 35 pozycji piśmiennictwa w języku angielskim. Bibliografia jest właściwie dobrana do poruszanej tematyki pracy.

Rozprawa obejmuje:

- 1) syntetyczny wstęp (strona 9-13)
- 2) założenia pracy – określone w dwóch punktach (strona 14)
- 3) omówienia trzech prac stanowiących ciąg publikacyjny będących istotą rozprawy doktorskiej.

Szczegółowy materiał badawczy i poznawczy zawiera oryginały artykułów stanowiących cykl publikacji w języku angielskim (strona 27-72).

Rozprawa doktorska Pani Michaliny Lubawy przygotowana została jako cykl trzech prac: jednej doświadczalnej i dwóch przeglądowych opublikowanych w latach 2022-2023.

Podkreślić należy, że wszystkie te prace składające się na cykl zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z listy ICR o wysokich współczynnikach wpływu (IF) oraz dużej liczbie punktów MEiN.

Sumaryczna wartość współczynników IF wynosiła 13,985pkt. oraz 420 punktów MEiN. Praca doświadczalna została opublikowana w 2023 roku w czasopiśmie Biomedicines (IF=4,757, punkty MEiN- 140, a dwie przeglądowe w In Environ.Res.Public Health w 2022 i 2023 roku (IF-4,614, punkty MeiN-140).

We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą pracy doktorskiej, Doktorantka jest pierwszym autorem, a ponadto zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami miała duży udział w tworzeniu tych publikacji (46%, 50%, 50%).

We wszystkich pracach recenzowanego cyklu mgr Michalina Lubawa zarówno projektowała jak i nadzorowała badania, opracowywała manuskrypt i analizowała wyniki, co świadczy o dużym zaangażowaniu i samodzielności Autorki.

Wysoka jakość obu prac poglądowych świadczy o dużej wiedzy i umiejętności analizowania dostępnej literatury. Natomiast praca doświadczalna stworzyła podstawy do ustalenia wzajemnych zależności w rozwoju chorób metabolicznych towarzyszących kamicy, a wchodzących w skład Zespołu Metabolicznego (MetS), wyrażających się zarówno podwyższonym poziomem stężenia mediatorów stanu zapalnego jak i leptyny oraz wyraźnego związku między niskim poposiłkowym stężeniem greliny a otyłością.

Recenzowana rozprawa od strony edytorskiej przygotowana została starannie. Język i styl rozprawy są poprawne, napisane w sposób zrozumiały, komunikatywnym językiem medycznym.

Wskazuje to na dobre przygotowanie Doktorantki do pisania prac naukowych.

Z racji interdyscyplinarnego charakteru pracy (medycyna kliniczna, dietetyka) i nieostrości pewnych pojęć (na przykład mediatorzy stanu zapalnego, zespół metaboliczny, otyłość) wynikającej z lapidarnego sposobu ich prezentowania w pracy wymagały moim zdaniem szerszego omówienia we wstępie, by uzasadnić wybrany i przeprowadzony kierunek analiz w pracy nr 1 stanowiącej podstawę dalszych badań realizowanych w pracy 2 i 3.

Ocena merytoryczna rozprawy

We wstępie Doktorantka omawia w skondensowany sposób istotę kamicy układu moczowego, obecności kwasu moczowego w moczu oraz definicję hiperurykemi. Po stwierdzeniu o częstym występowaniu kamicy moczowej łącznie z zespołem metabolicznym (MetS) omawia kryteria rozpoznania MetS (w literaturze polskiej ZM).

Następnie omawia rolę insuliny w procesach metabolicznych i insulinooporność jako zaburzenia homeostazy glukozy (praca nr 2).

W związku z przeprowadzonym w pracy nr 1 badaniem poziomu leptyny i greliny u osób z kamicy układu moczowego Doktorantka omówiła charakter tych dwóch związków i rolę w procesach metabolicznych.

Natomiast jako uzupełnienie do publikacji nr 3 omówiła udział fruktozy w tych procesach.

Według aktualnego stanu wiedzy kamica moczowa jest uważana za chorobę ogólnoustrojową. W wielu kręgach badawczych uważana jest za chorobę cywilizacyjną, a wzrastająca częstość jej występowania związana jest z epidemią otyłości.

Kamica moczowa (kamica układu moczowego) dotyczy najczęściej górnych dróg moczowych (nerek, moczowodów). U podstaw patogenezy tej choroby leży w większości przypadków zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej i przemiany kwasu szczawowego.

Zaburzenie gospodarki purynowej i aminokwasowej następuje rzadziej. Dlatego około 40% kamieni składa się ze szczawianu i fosforanu wapnia, a około 10% z kwasu moczowego i jego związków (moczianów) (UA).

Praca Autorki dotyczy de facto kamicy wywołanej wydzielaniem moczanów, w której fazą pośrednią jest hiperurykemia.

Ta forma kamicy nazywa się w języku polskim (w medycynie) kamica moczanową. Jest oczywiste, że kamica moczowa jest pojęciem szerszym obejmującym wszystkie kamice, a więc również kamica moczanową jednak dla precyzyjnego oddania istoty podjętych badań wskazanym byłoby odnotować to w tytule rozprawy, bądź dokładnie przywołać i wkomponować fragment tytułu pierwszej publikacji „Uroliththiatis with Concomitant Hyperuricemia” (kamica moczowa z towarzyszącą hiperurykemią).

Wstęp w rozprawie doktorskiej odgrywa znacznie większą rolę niż w innych publikacjach naukowych. We wstępie autor powinien poinformować o istocie problemu będącego treścią jego rozważań. Jasne określenie zamierzeń autora pozwala na ocenę stopnia ich realizacji w pozostałej części pracy. Wymóg ten nie znika w przypadku rozprawy doktorskiej prezentowanej w formie ciągu publikacyjnego. Ułożenie z konkretnych publikacji ciągu publikacyjnego jest prezentacją zrealizowanych zamierzeń autora.

W takim przypadku znaczenie wstępu jest szczególnie ważne. Wstęp zbyt krótki i ogólny skazuje recenzenta na poszukiwanie celu pracy w poszczególnych publikacjach. Właściwie napisany wstęp powinien zwiierać uzasadnienie wybranego tematu, założenia i cel pracy, tezę, hipotezę i pytanie badawcze.

W przypadku recenzowanej pracy Autorka sformułowała jedynie założenia pracy, co zmusza do samodzielnego poszukiwania przez recenzenta celu pracy.

Zgodnie z ogólnymi wymogami dotyczącymi pracy doktorskiej musi mieć ona cel poznawczy.

Lektura trzech publikacji w wersji pełnej umożliwia uchwycenie celu podjętej pracy natomiast omówienie tych prac (strona 15-22) formułuje to w sposób niejasny.

Publikacja nr 1.

Wiadomo, że kamicy moczowej często towarzyszy zespół metaboliczny uznany dlatego od lat za czynnik ryzyka wystąpienia kamicy.

Jest to stwierdzenie ogólne, mało przydatne w praktyce klinicznej, gdyż zespół metaboliczny (ZM) nie jest chorobą lecz współistnieniem otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej.

W Polsce w 2022 roku zdefiniowano na nowo Zespół Metaboliczny przyjmując jako kryterium jego rozpoznania obecność otyłości oraz co najmniej dwóch spośród trzech objawów: podwyższonego ciśnienia tętniczego, nieprawidłowego metabolizmu glukozy lub podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL.

Otyłość jest przewlekłą chorobą metaboliczną. Zgromadzona tkanka tłuszczowa to nie tylko magazyn lipidów, ale istotny gruczoł wydzielania wewnętrznego wytwarzający cytokiny. Powstające w tkance tłuszczowej sygnały endokrynne związane są z wytwarzaniem leptyny, regulujące masę ciała, odgrywają istotną rolę w komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a tkankami obwodowymi.

Obiektywną miarą stopnia otyłości oprócz objawów klinicznych dotyczących wielkości tkanki tłuszczowej jest stężenie w organizmie pacjenta cytokin IL-6 i TNF-alfa będących mediatorami stanu zapalnego. Bowiern u osób otyłych w tzw. białej tkance tłuszczowej tworzy się przewlekły, umiarkowany stan zapalny, a produkowane w związku z tym cytokiny obniżają wrażliwość na insulinę i prowadzą do insulinooporności.

Stężenie leptyny wskazuje na zawartość tłuszczu w ustroju, a hormon ten oddziałuje z podwzgórzowymi ośrodkami sytości. W regulacji poboru pokarmu leptyna jest kontrpartnerem greliny pochodzenia żołądkowego.

Za uzasadnione zatem uznać należy podstawowe założenie Publikacji nr 1, by uchwycić zmiany stężeń oraz wzajemne zależności tych zmian (korelacje) w odniesieniu do markerów zarówno kamicy (stężenie UA) jak i otyłość – stężenie cytokin IL-6, tFTNF-alfa, leptyny oraz zależności między stężeniem leptyny a stężeniem greliny.

Uchwycono podwyższone stężenie leptyny, a niższe stężenie greliny u pacjentek z kamicy moczaniową. Poziom IL-6 i TNF-alfa u tych pacjentek był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Ogólnie poziom kwasu moczowego korelował z BMI, glukozą, TG, leptyną, IL-6 i TNF-alfa.

Autorka zwraca uwagę, że dodatnie korelacje pomiędzy leptyną a stężeniem UA może wskazywać na zależność między poziomem hiperurykemii a leptyną, a tym samym otyłością.

Z kolei silną korelacją między poziomem greliny i leptyny i korelacją między poziomem leptyny a UA może wskazywać na związek kamicy moczaniowej z nieprawidłowymi wartościami hormonów apetytu.

Wykazanie związku między hiperurykemią a oznaczonymi hormonami związanymi z MetS (ZM) pozwala na uwzględnienie tego faktu w leczeniu zachowawczym kamicy moczaniowej w obszarze zalecanej diety żywieniowej.

Nie jest zatem wystarczające stosowanie jedynie diety niskopurynowej w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego powstającego z biochemicznej przemiany puryn, ale również uwzględnienie w tej diecie zaleceń dietetycznych ustalonych dla pacjentów z otyłością.

Publikacja nr 2.

W publikacji tej oceniono zależność między insulinoopornością (IR) a kamicy moczaniową. Insulinooporność (IR) jest skutkiem (ale nie przyczyną) otyłości. Zwykle stanowi konsekwencję nieprawidłowego stylu życia (złej diety i zbyt małej aktywności fizycznej). Nieleczona IR prowadzi do rozwoju stanu przedcukrzycowego, a następnie cukrzycy.

Nadmierna ilość otrzewnowej tkanki tłuszczowej i wytworzone przez nią cytokiny (w tym TNF-alfa i IL-6) wywołują występowanie u osoby otyłej przewlekłego stanu zapalnego niskiego stopnia. Istnieją kliniczne dowody, że stan ten może mieć wpływ na wzrost hiperurykemii, a zatem kamicy moczaniowej.

Autorka zwraca uwagę, że diagnostyka insulinooporności jest trudna i niejednoznaczna.

To prawda.

Nie wystarcza bowiem jedynie oznaczenie stężenia insuliny we krwi. Przekroczenie górnego zakresu wartości referencyjnej stężenia insuliny wyznaczonej przez endokrynologów-diabetologów nie jest wystarczająca do jednoznacznego stwierdzenia, że u pacjenta występuje insulinooporność. Konieczne jest porównanie równoczesnego stężenia insuliny i glukozy.

Dopiero wykazanie zbyt dużej sekrecji insuliny w stosunku do aktualnej glikemii może być uznana za dowód insulinooporności u danego pacjenta.

Najbardziej powszechną i uznawaną metodą oceny wydzielania insuliny jest wskaźnik IR HOMA, który ocenia proporcję między stężeniem glukozy i insuliny oznaczonych na czczo. Jeżeli obliczony wskaźnik IR HOMA jest podwyższony wskazuje to na zbyt dużą ilość insuliny, która wydziela się w odpowiedzi na dane stężenie glukozy.

W literaturze podawane są różne punkty odniesienia. W Polsce uznane za kryterium rozpoznania IR najczęściej uważa się wartość IR HOMA > 2,5.

Pierwsza publikacja Doktorantki dotyczy między innymi zależności między otyłością wyrażoną za pomocą BMI, poziomem leptyny a stężeniem UA uznanym za wskaźnik hiperurykemii.

W literaturze światowej pojawiły się już publikacje, w których wykazano, że oznaczenie stężenia leptyny i ustalenie zakresu granicznego tego stężenia może być markerem insulinooporności.

Podstawową konkluzją zamykającą z publikacji nr 2 to stwierdzenie, że określenie wartości insulinooporności jako markera otyłości ma dużą wartość użytkową w planowaniu diety zarówno dla pacjentów otyłych jak i pacjentów hiperurykemią. W publikacji wykazano, że dieta zachodnia jest przeciwwskazana w takim przypadku, gdyż obniża poziom pH moczu, co może skutkować zwiększonym wydzielaniem kwasu moczowego i jego pochodnych (moczanów) w formie kamieni moczanowych.

Publikacja nr 3

Publikacja zawiera różne, dotychczas nie poruszane w literaturze dotyczące MetS zbieżności między dietą wysokofruktozową a hiperurykemią.

W oparciu o dokładne rozpoznanie literaturowe Doktorantka postawiła tezę, że samo zastosowanie diety ubogopurynowej w przypadku hiperurykemii może być nieefektywne w przypadku towarzyszącej jej otyłości.

Tradycyjne dietę ubogopurynową uzupełnia się dietą ze zwiększoną podażą tłuszczu i węglowodanów jako uzupełnianie potrzeby kalorii po usunięciu z diety produktów bogatobiałkowych będących podstawowym źródłem puryn. Może to prowadzić do pogorszenia parametrów MetS, w tym nasilenia stanu zapalnego i wzrostu insulinooporności. Okazało się również duża podaż fruktozy w zmodyfikowanej diecie wynikająca z zalecenia spożycia dużej ilości świeżych owoców może mieć wpływ na wzrost hiperurykemii.

Podsumowanie trzech publikacji składających się na pracę doktorską jest ważny wniosek dla dietetyków o dużej wartości poznawczej oraz praktycznej istotnej dla dietetyków w opracowaniu indywidualnej diety dla każdego pacjenta, u którego hiperurykemia współistnieje z otyłością. Jest to kompozycja dietetyczna oparta na diecie śródziemnomorskiej oraz diecie DASH.

Zakończenie

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Michaliny Lubawy stanowi rozwiązanie istotnego w dietetyce problemu poznawczego doboru diety żywieniowej w złożonych problemach klinicznych kiedy występuje zespół kilku metabolicznych zakłóceń, w tym przypadku kamicy moczanowej oraz otyłości.

Prace spełniają wymogi art.14 ust.2 pkt 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003r.o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jednolity Dz.U.z 2017r., poz.1789) w związku z art.179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 2018r.,poz1669), a stopień doktora może być nadany w dziedzinie i dyscyplinie określonej w przepisach wydanych na podstawie art.5 ust.3 tej ustawy.

W związku z powyższym przedstawiam Kapitułe Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie Pani mgr Michaliny Lubawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. prof. PUM
Elżbieta Sowińska-Przepiera
specjalista ginekolog-położnik
ENDOKRYNOLOG
tel. 606 104 866; ejsowprzep@wp.pl
PWZ 1717637