

Katowice, 31.12.2015 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza Magdaleny Titz-Bober z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych SPSK nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca w Katowicach pt: „Porównanie metabolizmu kości otyłych mężczyzn i kobiet w wieku > 54 lat”.

Układ rozprawy doktorskiej to 79 stron o typowym układzie, która zbudowana jest z przejrzystego spisu treści, jednostronicowego wykazu skrótów, tabel i rycin, zwartego wstępu, założeń i celów pracy, opisu metodyki badawczej, w końcu klarownych wyników. Całość uwieńczona została dyskusją podzieloną na rozdziały, a podsumowaną wnioskami, które w sposób dobitny i wyczerpujący odpowiadają na wcześniej postawione założenia. I w końcu, zgodnie z metodyką pisania rozpraw doktorskich, na samym końcu znajduje się piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W treści rozprawy Autorka powołuje się na 122 pozycje piśmiennictwa, z których 15 (czyli około 12%) zostało opublikowanych w ostatnich 5 latach. Najprawdopodobniej świadczy to o nowatorstwie projektu realizacji którego podjęła się Doktorantka. Rozprawa doktorska zawiera też 5 niezwykle syntetycznych i przez to czytelnych, a wydrukowanych w kolorze rycin, jak również pracę wzbogaca 11 przejrzystych tabel. Warto też wspomnieć o początkowej stronie pełnej serdecznych podziękowań Autorki skierowanych do Promotora, ale również i do Profesorów, którzy umożliwi realizację niniejszego projektu poprzez udostępnienie zaplecza laboratoryjnego.

Fundamentem stanowiącym istotę niniejszej dysertacji, na którym nadbudowano charakterystykę laboratoryjną i odpowiednią ocenę kliniczną, stanowiły otyłe kobiety oraz otyli mężczyźni, z których część dodatkowo obciążona była zespołem metabolicznym. Zgodnie z założeniami dotyczącymi prawidłowej konstrukcji tego typu badań tłem umożliwiającym właściwą interpretację wyników stanowili zdrowi ochotnicy. Tak przygotowana baza oceniona została pod względem ogólnych parametrów biochemicznych (np. lipidogram, kreatynina), ale przede wszystkim po względem zmienności wskaźników obrotu kostnego, hormonów kalcytropowych oraz czynników fosfaturycznych. Uzyskane dane zostały następnie odniesione po części do wartości antropometrycznych, a po części do kalkulatora FRAX, który umożliwia oszacowanie 10-letniego bezwzględnego ryzyka głównego złamania osteoporotycznego. Końcowym efektem tak precyzyjnie zaplanowanego projektu stała się możliwość określenia ryzyka złamań w obrębie grup chorych biorących udział w badaniu, jak również korelacji obserwowanych zaburzeń w patologicznym metabolizmie kości osób tylko otyłych lub otyłych z towarzyszącym zespołem metabolicznym.

Temat badawczy wybrany przez lek. Magdaleny Titz-Bober wydaje się Recenzentowi nad wyraz ważny, ponieważ zarówno otyłość jak i osteoporoza stanowią choroby dotykające ludzkość w sposób epidemiczny. Jednak co najważniejsze, oba wymienione schorzenia niosą

za sobą wysokie ryzyko powikłań, które w znaczącej części obniżają jakość życia chorujących, niejednokrotnie wiążą się z trwałą utratą sprawności, a w końcu doprowadzić mogą do śmiertelnych powikłań, co wobec faktu, że żyć mamy coraz dłużej, jest szczególnie zasmucające. Również i optyka ściśle naukowa pozwala zauważyć, że poza aspektem epidemiologicznym patofizjologiczna istota współwystępowania obu tych schorzeń do tej pory nie została jednoznacznie wyjaśniona, co jest o tyle istotne, że poglądy na temat ogniwa łączącego owe choroby pozostają niejednokrotnie rozbieżne. Dla Recenzenta interesującego się farmakologią kliniczną i endokrynologią podniesiony aspekt badawczy wpisuje się dodatkowo w przemyślenia prowokowane codzienną obserwacją społecznie występującego niedoboru witaminy D, zarówno u pacjentów z prawidłowym BMI, ale głównie u osób otyłych, a zwłaszcza gdy towarzyszy im zespół metaboliczny.

Rozpoczynając analizę niniejszej dysertacji Recenzent pragnie nadmienić, że poniższe uwagi nie mają na celu krytyki merytorycznej istoty, ani ducha naukowego ocenianej pracy. Formulowane na tych stronach stwierdzenia mają jedynie sprowokować Autorkę do niewielkiej dyskusji i sprawić, aby ten manuskrypt, który mam nadzieję, doczeka się metamorfozy w elegancką publikację naukową, stał się jeszcze bardziej gładki i przejrzysty. Zatem z obowiązku Recenzent czyni swoją powinność.

Wstęp rozpoczyna krótka, ale rzeczowa informacja uświadamiająca czytelnikowi zagrożenia, jakie wiążą się z epidemią otyłości i osteoporozy. W kolejnych częściach wstępu Autorka w sposób prosty, ale niezwykle logiczny konstruuje poszczególne akapity, których złożenie w całość, co nastąpi w kolejnych częściach rozprawy, umożliwi czytelnikowi zrozumienie istoty tematu, doboru takich, a nie innych narzędzi badawczych, a w końcu ułatwi zrozumienie wyciągniętych wniosków.

W kolejnej części rozprawy, w oparciu o aktualny stan wiedzy, Autorka formułuje Założenia pracy, które przedstawia jednak wraz z jej Celami. Nie jest to błędem, jednak w ocenie Recenzenta zabieg taki jest mało czytelny, ponieważ zaciemnia obraz obu wspomnianych. Według oceniającego Wstęp powinna kończyć przesłanka, która poinformowałaby czytelnika z jakiego powodu właściwie Autorka zainteresowała się takim problemem naukowym i co ją właściwie do tego skłoniło. Następnie powinny pojawić się syntetycznie wyodrębnione Hipotezy, czy też Założenia rozprawy, których numeryczne zobrazowanie znacznie ułatwiłoby dokonywany osąd, czy aby na pewno Wnioski postawione na końcu pracy odpowiadają na Hipotezy postawione właśnie w tym miejscu. W aktualnym układzie taka ocena jest dość kłopotliwa. W końcu w tej części manuskryptu, ale osobno, powinny zostać krótko opisane Cele, które kolejno pokazałyby, jakimi metodami badawczymi założone wcześniej Hipotezy byłyby sprawdzane. Przedstawienie Celów w formie pytającej, co właśnie obserwuje się w niniejszej dysertacji, jest dość nietypowe i stosunkowo rzadko spotykane.

W rozdziale metodycznym Doktorantka niezwykle umiejętnie przedstawia materiał badawczy i sposoby, którymi posłużyła się określając uprzednio postawione Założenia i Cele pracy. Złożoność zastosowanych metod doświadczalnych oraz ich laboratoryjne zaawansowanie zasługują na pochwałę, co w sposób oczywisty usprawiedliwia podziękowania dla osób wymienionych na drugiej stronie manuskryptu. To, co jednak nieco zastanowiło Recenzenta, to brak jasno sformułowanych kryteriów wyłączenia z badania. Co prawda w kryteriach włączenia zastosowano zdania w formie przeczącej, stanowiącej pewnego rodzaju surogat wyłączenia, jednak w badaniach klinicznych osobne wyodrębnienie

kryteriów włączenia i wyłączenia stanowi swego rodzaju standard.

Jak wspomniano wyżej recenzent żywo interesuje się farmakologią kliniczną, zatem niejako z obowiązku musi prosić o rozjaśnienie pewnego niuansu. Mianowicie w grupach chorych na otyłość i zespół metaboliczny znajdowali się pacjenci (głównie mężczyźni) stosujący farmakoterapię cukrzycy typu 2, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego, jako że taka terapia może stanowić ekwiwalent umożliwiający rozpoznanie zespołu metabolicznego. W związku z tym w kryteriach wykluczających, które z resztą nie zostały jasno przedstawione, powinny znaleźć się leki stanowiące podstawę terapii wymienionych chorób, a których wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, jak i metabolizm kości jest znany lub przynajmniej podejrzewany. Wiadomo również, bo zostało to poruszone w Dyskusji, że obrót kostny zależy między innymi od aktywności osteoklastów, na którą bezpośredni wpływ mają cytokiny prozapalne, takie jak TNF, IL-1, IL-6, których źródłem jest właśnie tkanka tłuszczowa trzewna, a której aktywność „zapalna” zależy po części od rodzaju farmakoterapii. Wiadomo na przykład, że tazolidynediony hamując różnicowanie osteoblastów przyspieszać mogą utratę masy kostnej, a z kolei inhibitory DPP4 zwiększając osoczowe stężenia inkretyn wykazywać mogą efekt odwrotny (*Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; *Osteoporos Int.* 2015; *J Bone Miner Metab.* 2015). Stosowanie leków hipolipemizujących również nie pozostaje obojętne dla właściwości fizycznych kości oraz parametrów obrotu kostnego, co dotyczy zarówno statyn, jak i fibratów choćby poprzez ich przeciwzapalny wpływ na tkankę tłuszczową (*J Control Release.* 2015). Podobnie terapia diuretykami tiazydowymi, wybranymi beta-adrenolitykami oraz inhibitorami kanałów wapniowych w sposób istotny modulować może parametry oceniane w Dysertacji (*Osteoporos Int.* 2015; *Clin Interv Aging.* 2014; *Calcif Tissue Int.* 2007). Recenzent zdaje sobie sprawę z trudności wynikających z gromadzenia grupy ludzi otyłych z zespołem metabolicznym, którzy nie byłiby leczeni, jednak opisany problem powinien zostać zasygnalizowany w odpowiednim akapicie Dyskusji. Recenzentowi nasuwa się też pytanie, czy pacjenci biorący udział w badaniu nie przyjmowali suplementów diety zawierających aspirynę, witaminę D, witaminę K2, sole wapnia, czyli substancje powszechnie występujące w tego typu preparatach i niezwykle chętnie stosowane przez większą część społeczeństwa polskiego. Aktualna formuła kryteriów nie wyklucza takich chorych.

Wyniki dysertacji przedstawiono na 18 stronach manuskryptu, przeplatając tekst czytelnymi tabelami i wykresami, co niewątpliwie znacznie ułatwiło ocenę materiału badawczego. Na pochwałę zasługuje skrupulatność i konsekwencja opisu uzyskanych wartości liczbowych z wyraźnym podaniem istotności statystycznej w prezentacjach graficznych. Język zastosowany w omówieniu wyników jest precyzyjny i nie zawiera żadnych skrótów myślowych ani fraz emocjonalnych.

Przeprowadzona przez Doktorantkę dyskusja jest ostrożna i krytyczna zarazem oraz zawsze idealnie odnosi się do pedantycznie opisanych wcześniej wyników. Kandydatka sprawnie wiąże swoje obserwacje z rezultatami przedstawionymi w załączonym piśmiennictwie. Wykazuje też znaczną orientację w badanych zagadnieniach oraz umiejętność interpretacji skomplikowanych przeciw danych. Na uznanie zasługuje akapit kończący Dyskusję, w którym Autorka świadomie podkreśla pewnego rodzaju niedoskonałości zastosowanych metod oraz potrzebę przeprowadzenia kolejnych doświadczeń naukowych. Te autokrytyczne uwagi zasługują na szczególną pochwałę, ponieważ ukazują rzadko spotykaną obecnie w młodym pokoleniu cechę, jaką jest właśnie samokrytycyzm. Nawiązując do treści

dyskusji Recenzent pragnąłby poprosić przyszłą Panią Doktor o krótkie wyjaśnienie, dlaczego właściwie osoby otyłe cechują się mniejszą ekspozycją na promieniowanie słoneczne, wszak wydaje się, że większa powierzchnia ich ciał powinna rekompensować krótszą ekspozycję. Prosiłby też Panią o kilka słów wyjaśniających mechanizm generujący podwyższoną kortyzolemię u osób otyłych oraz czy taki stan może generować zaburzenia w obrocie kostnym i równowadze wapniowo-fosforanowej, a w konsekwencji prowadzić do zaburzeń w metabolizmie ich kośćca.

Końcem przedstawionej mi do oceny Dysertacji są jednoznaczne sformułowane wnioski, które wprost odpowiadają na początkowo postawione Założenia i co do których Oceniający nie ma żadnych zastrzeżeń.

Z wolna reasumując Recenzent pragnie przytoczyć słowa Konfucjusza, chińskiego filozofa i myśliciela (551–479 p.n.e), który miał w zwyczaju mawiać, że „*Ludzie potykają się nie o góry, ale o kretowiska*”. Takimi niewysokimi kretowiskami, o które w przedłożonej do oceny pracy Recenzent z lekka się jednak potykał były błędy edytorskie, braki przecinków, kropek oraz obecność tzw. samogłosek sierocych kończących poszczególne wiersze. Te kosmetyczne uwagi w żaden sposób nie krytykują merytorycznej, ani formalnej strony pracy, a co za tym idzie nie podważają też jej wysokiej wartości naukowej.

W konkluzji zatem stwierdza się, że przysłana do oceny rozprawa doktorska pt: „*Porównanie metabolizmu kości otyłych mężczyzn i kobiet w wieku > 54 lat*” została przeprowadzona prawidłowo oraz rzeczowo. Wnosi ona ważne i istotnie nowe informacje do badań naukowych, a co najważniejsze, daje podstawę do ich zastosowania w warunkach klinicznych. Stwierdza się również, że wspomniana dysertacja bez najmniejszej wątpliwości spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Toteż Recenzent ma zaszczyt i niewątpliwą przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza Magdaleny Titz-Bober do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Łabuzek

