UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
II Katedra Pediatrii
Klinika Nefrologii Dziecięcej
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
tel./fax. 81 718-54-70, 81 743 01-17

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Urszuli Kołakowskiej pt: " Związek salusyny beta z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym u dzieci"

Mimo, że nadciśnienie tętnicze dotyczy od 2 do 4% populacji dzieci i młodzieży, co oznacza kilkakrotnie niższą chorobowość niż u dorosłych, problem ten ze względu na obserwowaną w ostatnich latach narastającą zapadalność, specyficzny patomechanizm i potencjalne następstwa jest przedmiotem intensywnych badań. Charakterystyczne dla wieku rozwojowego jest częstsze występowanie nadciśnienia wtórnego, czyli o możliwej do zidentyfikowania przyczynie, jednak wyniki prowadzonych, bądź niedawno zakończonych badań populacyjnych wskazują na rosnący udział nadciśnienia pierwotnego, szczególnie u dzieci starszych i młodzieży. Etiopatogeneza tego zjawiska nie jest jasna, najczęściej postulowany jest jego związek ze stylem życia, w tym z epidemią nadwagi i otyłości oraz z szeroko pojętymi determinantami genetycznymi. W szczególności, analizowany jest udział nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, nadmiernej aktywności układu współczulnego, specyficznych zaburzeń metabolicznych, naczyniowych, a nawet immunologicznych. W świetle potencjalnego wpływu pierwotnego nadciśnienia wieku rozwojowego na rozwój zmian narządowych i wzrost ryzyka sercowo- naczyniowego w przyszłości, poznanie jego patomechanizmu ma istotne implikacje praktyczne.

Z powyższych powodów z dużym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną mi do recenzji rozprawą doktorską lek. Urszuli Kołakowskiej. Temat, który podjęła Doktorantka, dotyczący poszukiwania związków salusyny beta z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym ma niewątpliwie charakter pionierski. Ten stosunkowo niedawno odkryty biomarker, wraz z jego izoformą alfa był bowiem dotychczas głównie badany pod kątem związku z patomechanizmem miażdżycy. Autorka opierając się na wynikach badań doświadczalnych, wskazujących na udział salusyn w centralnej regulacji ciśnienia tętniczego poprzez ich wpływ na aktywność układu współczulnego oraz sekrecję hormonu antydiuretycznego, jak również ich bezpośrednie oddziaływanie na układ sercowo- naczyniowy, stworzyła spójną i nowatorską hipotezę badawczą.

Praca ma typowy układ, obejmujący wstęp, cel, materiał i metody, wyniki badań i ich omówienie, dyskusję, ostateczne wnioski, piśmiennictwo oraz

streszczenie w języku polskim i angielskim. Uzupełnieniem jest wykaz skrótów, rycin i tabel.

We wstępie Autorka przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący salusyn, w tym ich ogólną charakterystykę i znaczenie fizjologiczne oraz omówiła poglądy na temat udziału tych peptydów w patomechanizmie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym głównie, co zrozumiałe w kontekście tematu rozprawy- nadciśnienia tętniczego. Zachowując właściwe proporcje, wykazała się przy tym dobrą znajomością tematu oraz jasnym i precyzyjnym przedstawieniem powyższych zagadnień, również w postaci graficznej i tabelarycznej, co stanowi właściwe wprowadzenie do dalszych części rozprawy.

Cel pracy został sformułowany poprawnie, wielowątkowo i obejmował ocenę surowiczych stężeń salusyny beta u dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz potencjalnej zależności tego biomarkera od określonych parametrów ciśnienia tętniczego, BMI oraz wybranych wykładników biochemicznych. Dodatkowym celem szczegółowym była analiza związku salusyny beta z wybranymi wskaźnikami zagrożenia miażdżycą, w tym ADMA, SDMA, hs- CRP oraz współczynnikiem TG/HDL.

Badaniami objęto grupę 58 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w tym 15 dziewczynek i 43 chłopców. Grupę kontrolną, nazwaną przez Autorkę referencyjną, stanowiło 30 dzieci porównywalnych wiekowo, z tzw. nadciśnieniem „białego fartucha".

Autorka dokładnie i starannie opisała zastosowane metody badawcze, w tym kryteria włączenia i wyłączenia, pomiar ciśnienia tętniczego, antropometrię oraz metodykę laboratoryjną, w tym również analitykę oznaczania ocenianego biomarkera. Przedstawiła również szeroki opis i uzasadnienie użytych metod statystycznych.

W kolejnej części rozprawy zostały umieszczone wyniki badań, zaprezentowane w formie opisowej, graficznej i tabelarycznej.

Rozprawa zawiera interesującą dyskusję z omówieniem potencjalnych korzyści klinicznych z uzyskanych wyników. Ze względu na pionierski charakter pracy Autorce niewątpliwie trudno było porównać własne wyniki badań z dostępnymi danymi z piśmiennictwa. Dało to jednak impuls do samodzielnego formułowania opinii i hipotez. Warto też podkreślić krytyczny stosunek Autorki do uzyskanych wyników i uczciwe przedstawienie ograniczeń metodologicznych.

Podsumowaniem pracy są 3 wnioski.

Na uwagę zasługuje właściwie dobrane piśmiennictwo, obejmujące 96, wyłącznie anglojęzycznych pozycji, opublikowanych w zdecydowanej większości w ostatnich latach. Świadczy to o aktualności zagadnień będących przedmiotem rozprawy.

Mimo, że w ogólnej ocenie praca napisana została bardzo poprawnie, zawiera jednak pewną liczbę uchybień czy budzących wątpliwości fragmentów, które w mojej opinii wymagają poprawy bądź wyjaśnienia.

1. W opisie kryteriów włączenia do grupy badanej brakuje określenia „i /lub rozkurczowego" dla średnich wartości ciśnienia w odniesieniu do definicji nadciśnienia tętniczego, co z pewnością jest przeoczeniem, gdyż w dalszej części pracy błąd ten już nie występuje.

2. Zawarta w części metodologicznej informacja na temat przeprowadzenia w badanej grupie oznaczeń w surowicy stężeń również salusyny alfa jak i opis związanej z tym metodyki analitycznej są niezrozumiałe w kontekście tematu i sformułowanych celów pracy.

3. Użycie terminu „grupa referencyjna" w stosunku do badanych dzieci z nadciśnieniem „białego fartucha" wydaje się być niewłaściwe. Wartości referencyjne oznaczają bowiem jakiś standard czy normę, których przecież ta grupa nie reprezentuje. Proponowałbym jednak nazwać ją bardziej typowo i ogólnie czyli grupą kontrolną.

4. W mojej opinii wskazane byłoby wyjaśnienie powodów zastosowania specyficznej metody statystycznej tzn. modelu regresji kwantylowej dla zbadania zależności pomiędzy salusyną beta a wybranymi markerami miażdżycy, jak również zasad interpretacji uzyskiwanych w ten sposób wyników.

5. Rozdział dotyczący wyników, niepotrzebnie rozpoczyna się opisem grupy badanej, co jest powtórzeniem z rozdziału poprzedniego. Zawarte są w nim również elementy dyskusji, które powinny znaleźć się z kolei w rozdziale następnym. Rycinę 2 i odnoszący się do niej opis proponowałbym umieścić bezpośrednio po omówieniu wyników umieszczonych w Tabeli 2. Nie bardzo zrozumiałe jest przedstawienie zależności pomiędzy salusyną beta oraz wskaźnikiem aterogenności TG/HDL poza podrozdziałem dedykowanym związkom tego biomarkera z innymi ocenianymi wskaźnikami miażdżycy, a w szczególności sugestia jakoby uzyskanie istotnej korelacji między nimi było wstępem do dalszych badań nad tym zagadnieniem. O etapowości badania Autorka wspomina również przy okazji omawiania wyników analizy modelu regresji kwantylowej. Sprawia to wrażenie jak gdyby cele pracy

rodziły się w trakcie jej realizacji. Takie rozważania, o ile konieczne powinny być umieszczone w części metodologicznej. Pewnej poprawy wymaga też miejscami styl opisu wyników, przykładowo niewłaściwe jest używanie określeń typu „w Tabeli widzimy", ponadto nie zawsze wyjaśniana jest istota wykazanych różnic statystycznych- nie wystarczy ogólne stwierdzenie, że „różnica istnieje".

6. Mimo, że dyskusja jest interesująca i merytoryczna Autorka nie uniknęła niepotrzebnych opisów metodologii badań innych autorów, zamiast cytować konkretne wnioski z nich płynące. Z pewnością usprawiedliwieniem może być pionierski charakter pracy i jak już wspomniano trudności z bezpośrednim porównaniem wyników badań własnych z innymi autorami.

7. Wniosek drugi, w świetle przeprowadzonych analiz uważam za nie w pełni uzasadniony. Dotyczy to stwierdzenia, że stężenie salusyny beta jest wyższe u pacjentów z otyłością. Z kolei we wniosku pierwszym, niezrozumiałe jest odniesienie do salusyny alfa, która jak rozumiem nie była przedmiotem prowadzonych badań.

8. Ogólna uwaga odnosi się do potrzeby konsekwentnego, zgodnego z regułami stosowania skrótów, w tym unikania powtórzeń ich wyjaśnień, właściwego stosowania nawiasów itp. W tekście znajduje się również pewna liczba błędów literowych, która wymaga korekty.

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi mają w większości charakter wyłącznie techniczny i nie umniejszają merytorycznej wartości pracy, która stanowi oryginalny wkład do badań nad patomechanizmem pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dzieci.

Jak już wielokrotnie podkreślałem praca jest nowatorska i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autorki do pracy naukowej.

W związku z powyższym stwierdzam, że w pełni spełnia ona wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Urszuli Kołakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n.med. Przemysław Sikora

KIEROWNIK
Kliniki Nefrologii Dziecięcej
II Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Dr hab. n. med. Przemysław Sikora

Lublin 31. maja 2017 r.