Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości
Katedry Patofizjologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Tel/Fax: 32–2526091 e-mail:magolsza@gmail.com
Kierownik Katedry i Zakładu:
Prof.dr hab n med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

Katowice, 07.01.2020

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Trojak
z Kliniki Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowie
zatytułowanej:
„Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby jako czynnik ryzyka makroangipatii u chorych z cukrzycą typu 2"

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby w ostatnich latach stanowi przedmiot zainteresowania badaczy z różnych dziedzin. Jest to jedno z głównych powikłań otyłości (zgodnie ze współczesną wiedzą pierwotna postać NAFLD jest spowodowana nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej, a wtórne postacie są efektem, takich zaburzeń jak: zakażenia wirusowe, uszkodzenia polekowe, choroby genetyczne i stany zapalne jelit) i jedno z kluczowych ogniw patogenezy cukrzycy typu 2. Jedną z jej klinicznych manifestacji jest nieprawidłowa glikemia na czczo, zaliczana obecnie do stanów przedcukrzycowych. Zatem zainteresowanie się Doktorantki zatrudnionej w jednym z wiodących polskich ośrodków diabetologicznych tym zaburzeniem wydaje się naturalne. Wydaje się również, że miejsce pracy Doktorantki jest przyczyną „diabetocentryzmu", a z kolei temat podjęty w rozprawie „hepatocentryzmu". Efektem tego jest częste mylenie przyczyn ze skutkami, na co jako patofizjolog nie mogę nie zwrócić uwagi. Należy jednak podkreślić, że takie podejście niestety ma miejsce w wielu badaniach przeprowadzanych przez klinicystów i to nie tylko w Polsce. Mam nadzieję, że w przyszłości Doktorantka prowadząc badania staranniej zapozna się z mechanizmami patogenetycznymi oraz bardziej wnikliwie będzie analizować możliwą kolejność zdarzeń, ze świadomością, że analizy statystyczne pokazują związki, ale nie ich kierunek, a interpretacja kierunku należy do badacza w oparciu o znane mechanizmy. Nie umniejsza to jednak nowatorskiego charakteru badań przeprowadzonych przez Doktorantkę

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości
Katedry Patofizjologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Tel/Fax: 32–2526091 e-mail:magolsza@gmail.com
Kierownik Katedry i Zakładu:
Prof.dr hab n med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

przez Doktorantkę mechanizmy patofizjologiczne stanowią często spotykane w literaturze pomieszanie przyczyn i skutków, np. białko chemotaktyczne dla monocytów typu 1 jest wydzielane przez zwiększające swoją objętość adipocyty, w których dochodzi do niedokrwienia i niedotleniania, powoduje ono napływ do tkanki tłuszczowej trzewnej monocytów, które tam się osiedlają i stają się makrofagami, a wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF-alfa i IL-6 jest następstwem interakcji między makrofagami i adipocytami. Ponadto zespół metaboliczny nie jest jednostką chorobową, a subkliniczny układowy stan zapalny jest charakterystyczny dla otyłości. Liczący niecałe 2 strony wstęp znacznie by zyskał na starannym rozwinięciu i właściwym opisaniu kolejności zdarzeń.

Doktorantka nie ustrzegła się również błędów opisując cele i metodologię pracy. Wyodrębnienie grupy bez stłuszczenia wątroby traktowałabym z dużą ostrożnością i określiłabym ją jako grupę, w której na podstawie USG nie zdiagnozowano stłuszczenia wątroby. Zastanawiające jest czy wszyscy pacjenci z grupy, w której nie zdiagnozowano stłuszczenia wątroby byli chorymi z cukrzycą typu 2, czy wykluczono LADA i inne typy cukrzycy? W kryteriach wykluczenia brakuje chorób zapalnych jelit, które mogą być przyczyną wtórnej postaci niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Podwyższona aktywność GGTP może świadczyć o alkoholowej etiologii stłuszczenia lub nałożeniu się postaci niealkoholowej i alkoholowej, dlatego powinna być ujęta obok wywiadu dotyczącego spożycia alkoholu w kryteriach wyłączenia.

W podsumowaniu wyników i wnioskach Doktorantka używa określenia obwód pasa jest to zupełnie inny pomiar niż obwód talii, który mierzy lekarz. Zarówno w publikacji jak i w opisie podsumowania wyników Doktorantka nie komentuje zadziwiającego wyniku swoich badań „Co ciekawe średni czas trwania cukrzycy był krótszy u pacjentów z NSW niż bez NSW". Warto by się było zastanowić i przeanalizować głębiej przyczynę tego zjawiska, ponieważ jest to sprzeczne z wiedzą dotyczącą mechanizmu rozwoju choroby. Również w tej części rozprawy Doktorantka konsekwentnie myli przyczyny ze skutkami. Bez komentarza zarówno w publikacji jak i w podsumowaniu wyników pozostawiony jest ważny fakt braku różnic w stężeniach PTX-3 między badanymi grupami. Może to właśnie wskazuje, że brak stwierdzenia stłuszczenia wątroby w USG nie wyklucza jego istnienia? Interpretacja uzyskanych wyników w kierunku, że to niektóre z ocenianych parametrów gospodarki

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości
Katedry Patofizjologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Tel/Fax: 32-2526091 e-mail:magolsza@gmail.com
Kierownik Katedry i Zakładu:
Prof.dr hab n med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

lipidowej wpływają na stężenia PTX-3 powinna raczej być w odwrotnym kierunku, tzn. stężenia PTX-3 mogą pogarszać parametry gospodarki lipidowej, co zresztą odpowiadałoby faktowi, że PTX-3 jest markerem zmian zachodzących w wątrobie w tym stanu zapalnego, a te zmiany nasilają lipogenezę *de novo*. W tej części opisu brakuje jasno sformułowanych wniosków mimo, że są one wymienione w tytule podrozdziału.

W części implikacje kliniczne Doktorantka bardzo optymistycznie stwierdza, że uzyskane przez nią wyniki mogą przyczynić się do spersonalizowania zaleceń lekarskich i leczenia, szkoda, że nie tłumaczy w jaki sposób. Ponadto nie istnieją dowody, że liraglutyd *per se* wpływa na stłuszczenie wątroby, regresja zmian jest raczej efektem zmniejszenia masy ciała niż działania analogów receptora GLP-1 na hepatocyty.

Uwagi edytorskie: w tytule rozprawy napisano „niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby" powinno być „niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby", ta druga forma pojawia się zresztą w innych fragmentach pracy. Kolejne błędne określenia znajdują się w wykazie skrótów, gdzie skrót CRP został rozwinięty jako białko ostrej fazy, w istocie jest to jedno z białek ostrej fazy, ale prawidłowe rozwinięcie tego skrótu to białko C reaktywne (C-*reactive protein*), NSW skrót rozwinięty jako niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby nie oddaje tej nazwy ponieważ można go jedynie rozszyfrować jako niealkoholowe stłuszczenie wątroby, adekwatny byłby skrót NSChW. Ponadto w odniesieniu do skrótów aminotranferaz użyto archaicznych form, w których dodatkowo nie uwzględniono w pisowni dużych liter. Sformułowania surowica krwi i ciśnienie tętnicze krwi powinny brzmieć w surowicy i ciśnienie tętnicze. Zamiast w badaniu statystycznym powinno być w analizie statystycznej.

Opisane powyżej krytyczne uwagi do pracy wynikają z obowiązku recenzenta i nie umniejszają ogólnej wartości poznawczej przeprowadzonych badań, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Mam nadzieję, że moje uwagi będą dla Doktorantki wskazówkami przy kontynuacji tego kierunku badań. Może warto by w posiadanym materiale przeprowadzić dodatkowe analizy statystyczne, jeżeli część grupy z 2 i 3 pracy się pokrywa.

W konkluzji stwierdzam, że przesłana mi do oceny rozprawa doktorska mimo wyrażonych przeze mnie krytycznych uwag spełnia ustawowe kryteria przedstawienia jako

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości
Katedry Patofizjologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Tel/Fax: 32-2526091 e-mail:magolsza@gmail.com
Kierownik Katedry i Zakładu:
Prof.dr hab n med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

rozprawy cyklu opublikowanych prac, które zostały już poddane ocenie recenzentów wskazanych przez redakcje czasopism.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie lekarz Aleksandry Trojak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry Patofizjologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med.
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz