



Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Olsztyn, 4.05.2021

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

## **Recenzja pracy doktorskiej lek. Marleny Chmielnickej**

**na podstawie rozprawy pt.**

***„Ryzyko zaburzeń metabolicznych i zakrzepowych  
w przebiegu kortykosteroidoterapii u chorych na pęcherzycę”***

**Promotor:** Dr hab. n. med. Jolanta Dorota Torzecka

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Marleny Chmielnickej pt. „*Ryzyko zaburzeń metabolicznych i zakrzepowych w przebiegu kortykosteroidoterapii u chorych na pęcherzycę*” postawiono za główny cel ocenę stopnia zaburzeń metabolizmu kośćca, gospodarki lipidowej, węglowodanowej i ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Lek. Marlena Chmielnicka pracuje jako lekarz dermatolog w Klinice Dermoklinika w Łodzi. Ukończyła studia medyczne w 2003 roku z wynikiem ponad dobrym na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. W latach 2006-2010 kontynuowała naukę w Studium Doktoranckim w Zakładzie Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi. Godne pochwały jest podjęcie wysiłku i powrót do zainteresowań naukowych Doktorantki po wieloletniej przerwie i obecnym charakterze pracy.

Zarówno według polskich i zagranicznych rekomendacji, kortykosteroidy (prednizon lub prednizolon) są lekami pierwszą rzutu w dawce początkowej 1,0–1,5 mg/kg m.c. w leczeniu pęcherzycy zwykłej błon śluzowych i skóry. Należy jednak pamiętać, że kortykosteroidy są



mediatorami hormonalnymi wytwarzanymi przez korę nadnerczy, które stosowane w wysokich dawkach i przez długotrwanie mogą mieć katastrofalne skutki, bez odpowiedniego monitorowania i profilaktyki działań niepożądanych. Dlatego wiedza na temat ich stosowania, umiejętność minimalizacji skutków ubocznych oraz świadomość klinicznie istotnych interakcji lekowych jest wiedzą niezbędną dla każdego dermatologa.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (uchwała RNN/395/09/KB).

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały – wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników badania, wnioski, zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych. Dodatkowo praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin, wykaz używanych skrótów. Praca zawiera 158 stron tekstu, 53 ryciny i 47 tabel. W pracy znajduje się odniesienie do 7137 pozycji piśmiennictwa krajowego i zagranicznego, z czego niestety tylko 60 zostało opublikowanych w ostatnich 10 latach. Styl cytowanych pozycji literaturowych jest niejednolity.

Wstęp zawiera krótką charakterystykę obrazu klinicznego, etiologię i patogenezę pęcherzycy zwykłej i liściastej. W drugiej części Doktorantka dokładnie omawia mechanizm działania glikokortykosteroidów, istotę zjawiska osteoporozy z wpływem 25-hydroksycholekalcyferolu - 25(OH)D<sub>3</sub> na proces mineralizacji kośćca, oraz wpływ glikokortykosteroidów na przemianę tłuszczową, węglowodanową i układ hemostazy. Reasumując, rozdział „Wstęp” zawiera istotną wiedzę stanowiącą podstawy teoretyczne badań, które są zawarte w rozdziale „Cele pracy”.

Doktorant sformułuje trzy główne cele badawcze: określenie stopnia zaburzeń procesu mineralizacji kośćca na podstawie oznaczeń wybranych parametrów (badanie densytometryczne, T-score, markerów przebudowy kości sRANKL, OPG, osteokalcyna i 25(OH)D<sub>3</sub>); ocena prawdopodobieństwa występowania zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej



oraz ocena ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ponadto Doktorant przeanalizował wyżej wymienione zależności w odniesieniu do płci analizowanych czynników.

W rozdziale „Materiał i metody” została scharakteryzowana grupa badawcza oraz grupa kontrolna, dobrana pod względem płci i wieku. Szkoda, że grupy badawcze były niejednorodne (u różnych grup badano różne parametry), ponieważ nie dało to możliwości oceny korelacji np. D-dimerów z zaburzeniami lipidowymi. Hiperfibrinogenemia może być obserwowana przy współistnieniu zaburzeń lipidowych, węglowodanowych i zwiększa zagrożenie chorobami układu krążenia. Dodatkowo, wartość pracy podniosłaby analiza (BMI, glukozy, lipidów), nawet retrospektywna, większej grupy pacjentów, a nie tylko w 1994 – 2009.

Ciekawym aspektem pracy jest próba analizy wpływu czasu leczenia glikokortykosteroidami na wyżej wymienione parametry. Doktorantka podzieliła grupę chorych w oparciu o czas trwania glikokortykosteroidoterapii: grupa I (3 m-ce - 2 lata) i grupa II (3 - 13 lat).

Budzi jednak moją wątpliwość wybranie tylko jednego parametru do oceny otyłości, czyli BMI. Nie jest on wystarczający, aby właściwie ocenić ryzyko kardiometaboliczne związane z nadwagą lub otyłością, zwłaszcza, że glikosteroidoterapia prowadzi do otyłości centralnej, związanej głównie z kumulacją tkanki tłuszczowej trzewnej oraz sarkopenią, co powoduje zmianę w składzie ciała (wzrost tkanki tłuszczowej, zanik tkanki mięśniowej). Obwód talii pozwala na lepszą ocenę tkanki tłuszczowej trzewnej, najbardziej aktywnej metabolicznie i lepiej prognozującej wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szkoda, że do oceny zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie użyto HgbA1, a tylko incydentalny, ranny pomiar glukozy, zwłaszcza, że prednizon prowokuje głównie hiperglikemię poposiłkową, indukując większy wzrost stężenia glukozy od południa do północy z powodu zahamowania wydzielania insuliny.

Kolejną uwagą dotyczącą metodologii jest brak użycia skali oceny ryzyka stopnia zagrożenia rozwojem powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. Capriniego lub Wellsa), co sugeruje Doktorantka w tytule pracy, a skupia się tylko na wybranych wskaźnikach laboratoryjnych predysponujących do tego stanu.



Rozdział „Wyniki” zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań. Złożony jest głównie z tabel i rycin z załączonym krótkim komentarzem, który umożliwia pełne ich zrozumienie. Doktorantka stwierdziła istotnie statystyczne różnice w grupie chorych odnośnie wartości T-score (stosunek gęstości mineralnej kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej), nawet o 63% ( $p < 0,004$ ). Wartości stężeń sRANKL i osteoprotegeryny w grupie chorych były znacząco wyższe, a stężenie osteokalcyny i 25(OH)D<sub>3</sub> niższe niż u osób w grupie kontrolnej, wykazane różnice były istotne statystycznie. Średnie stężenie całkowitego cholesterolu i glukozy było wyższe u osób w grupie chorych niż w grupie kontrolnej i było istotnie statystycznie, natomiast trójglicerydów wyższe, ale bez statystycznej istotności. Istotny statystycznie był wzrost BMI u osób chorych.

Średnie stężenie D-dimerów u osób w grupie chorych było wyższe niż u osób w grupie kontrolnej, statystycznie istotne tylko u kobiet. Średnia wartość czasu protrombinowego u osób w grupie chorych była niższa niż w grupie kontrolnej, istotna statystycznie u obu płci. Natomiast wartości stężeń czynnika tkankowego w grupie chorych były wyższe w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób w grupie kontrolnej ale nie istotne statystycznie.

W grupie chorych na pęcherzycę nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy średnich wartości wskaźnika T-score, sRANKL, OPG, osteokalcyny, 25(OH)D<sub>3</sub>, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, wskaźnika BMI, glukozy, D-dimerów oraz czasu protrombinowego w zależności od płci badanych. Analizując grupę chorych w oparciu o czas trwania glikokortykosteroidoterapii, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy średnim stężeniem badanych parametrów w grupie I (3 m-ce - 2 lata) a w grupie II (3 - 13 lat). Zależność taką wykazano jedynie w odniesieniu do cholesterolu całkowitego, gdzie średnie stężenie w grupie I wynosiło 260,5 mg/dl, a w grupie II 208,2 mg/dl ( $p < 0,005$ ).

Wnioski w pełni odpowiadają na postawione cele pracy.

Omówienie wyników jest przeprowadzone w sposób prawidłowy, opierając się na wynikach wcześniejszych doniesień literaturowych. Aczkolwiek mam pewne uwagi: brak jest w dyskusji odniesienia się do uzyskanych wyników BMI u pacjentów, a s komentarz do wyników glikemii uzyskanych u chorych powinien być bardziej rozwinięty, ponieważ nie brakuje doniesień literaturowych na ten temat.



W związku z powyższym, przedstawiona mi do recenzji praca spełnia warunki osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

Podsumowując, przedstawioną mi rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Wybranie ciekawego tematu, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Marlena Chmielnicka jest osobą umiejacą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. W związku z powyższym przedkładam Wysockiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Marlenę Chmielnicką do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM