



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA PULMONOLOGII, ALERGOLOGII I ONKOLOGII
PULMONOLOGICZNEJ

ul. Szamarzewskiego 82/84
60-659 Poznań

tel. 61 841-70-61
fax: 61 841-70-61
e-mail: pulmo@ump.edu.pl

Poznań, 30.04.2024

RECENZJA

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Gwadery
„Zaburzenia gospodarki wapniowej i status witaminy D u chorych na sarkoidozę i ich związek z
aktywnością i przebiegiem choroby”**

Promotor: prof. dr hab. med. Wojciech Piotrowski

Doktorant podejmuje ważny temat oceny zależności między stężeniem witaminy D i poziomem wapnia, a aktywnością choroby, jak również stanem klinicznym pacjentów z sarkoidozą.

Sarkoidoza to przewlekła choroba o nieznannej etiologii, manifestująca się najczęściej w obrębie układu oddechowego powiększeniem węzłów chłonnych wnek i zmianami mięszszowymi w płucach, może jednak zajmować inne narządy mięszszowe, jak również ważne życiowo organy. Zmiany metabolizmu witaminy D są jednym z istotnych zaburzeń występujących w sarkoidozie, objawiających się hyperkalcemią, które przypisuje się nadmiernej aktywności makrofagów. Zaburzenia gospodarki wapniowej i witaminy D, mogą wpływać na przebieg choroby i stan kliniczny pacjentów. Dane literaturowe na ten temat są rozbieżne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska oparta jest na cyklu trzech prac pełnotekstowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach z IF. Omówienie cyklu prac ma charakter klasyczny i zawiera spis użytych skrótów, wykaz tabel, publikacji, opis treści badania z podziałem na wstęp, założenia i cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo; jak również streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów, zgodę właściwej Komisji Bioetycznej oraz pełnotekstowe publikacje wchodzące w skład dysertacji.

W skład cyklu publikacji wchodzi: praca poglądowa i dwa artykuły oryginalne przedstawiające wyniki badań.

Gwadera Ł, Białas AJ, Iwański MA, Górski P, Piotrowski WJ. Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances-Do we know where we stand? Chron Respir Dis. 2019 Jan-Dec;16:1479973119878713.

163

Gwadera Ł, Białas AJ, Górski W, Iwański MA, Milkowska-Dymanowska J, Górski P, Piotrowski WJ. Gender differences in health-related quality of life measured by the Sarcoidosis Health Questionnaire. *Sci Rep.* 2021 May 13;11(1):10242.

Gwadera Ł, Białas AJ, Kumor-Kisielewska A, Milkowska-Dymanowska J, Majewski S, Piotrowski WJ. Calcium, Phosphate, and Vitamin D Status in Patients with Sarcoidosis-Associations with Disease Activity and Symptoms. *J Clin Med.* 2023 Jul 18;12(14):4745.

Pierwsza praca - przeglądowa, porządkuje wiedzę na temat zaburzeń gospodarki wapniowej w sarkoidozie. W poszczególnych rozdziałach autor przedstawia epidemiologię, patofizjologię hiperkalcemii, wpływ sarkoidozy i zaburzeń gospodarki wapnia na układ kostny, homeostazę wapnia i rokowanie, opisuje postępowanie w hiperkalcemii zależne od stężenia wapnia, jak również w niewydolności nerek spowodowanej nadmiernym wydalaniem pierwiastka z moczem. Praca ma uporządkowany charakter, została podzielona na rozdziały przedstawiające poszczególne tematy. Tabele i ryciny wzbogacają jej wartość merytoryczną. Publikacja stanowi systematyczny, rzetelny przegląd aktualnych danych w badanym temacie, opatrzona jest istotną bibliografią.

Kolejna, praca oryginalna, podejmuje temat jakości życia pacjentów z sarkoidozą z uwzględnieniem płci i aktywności choroby. W tym celu użyto polskiej wersji zwalidowanego kwestionariusza specyficznego dla sarkoidozy, uwzględniającego 3 aspekty jakości życia: codzienne funkcjonowanie, funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne. Wyniki szczegółowej oceny testu wskazują na istotnie gorszą jakość życia w grupie kobiet, wynikającą funkcjonowania fizycznego. W pracy przeprowadzono wnikliwą analizę jakości życia u pacjentów z aktywną/nieaktywną chorobą, dodatkowo dzieląc grupę w zależności od płci. Pomimo małej liczebności podgrup, trafnie dobierano testy statystyczne, uzyskując szczegółowe wyniki dające istotny wgląd w codzienne potrzeby chorych z sarkoidozą. Dodatkowo w oparciu o literaturę przyjęto ciekawe kryteria podziału aktywności choroby, które mogą być wykorzystane w codziennej praktyce. Praca ma dzięki temu wysoką wartość kliniczną.

W trzeciej pracy oryginalnej poszukiwano związku pomiędzy aktywnością choroby, określoną parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i czynnościowymi, a metabolizmem, witaminy D3 i wapnia, ze szczególnym uwzględnieniem zmęczenia (*fatigue*) – stanu opisywanego u 40-80% chorych na sarkoidozę. Przeprowadzono bardzo szeroką analizę parametrów mogących wpływać na gospodarkę wapniową i metabolizm witaminy D3. Potwierdzono korelację pomiędzy stężeniem wapnia i parametrami zapalnymi. Zależności takiej nie obserwowano dla witaminy D3. Wykazano istotnie wyższe stężenie wielu badanych parametrów zapalnych u chorych z aktywną sarkoidozą, w porównaniu do jej nieaktywnej postaci, co pozwala na lepszą charakterystykę obu grup. Dodatkowo wyniki badanych parametrów odniesiono do grupy kontrolnej, którą również zrekrutowano do badania, co znacząco podnosi wartość pracy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy *fatigue*, określanym za pomocą kwestionariusza SHQ Sarcoidosis Health Questionnaire), pomimo, co warto podkreślić, wyeliminowania wszystkich chorób i czynników mogących wpływać na powyższy. Pacjenci rekrutowani do badania mieli wykonywane badania czynnościowe, co jest standardem postępowania w ocenie zarówno chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych. Z kolei pobranie BALf (bronchoalveolar lavage fluid), szczególnie u chorych pozostających pod opieką Poradni Pulmonologicznej i określenie odsetka limfocytów, wydaje się być rzadką procedurą, ale w tym przypadku istotnie poprawia aspekt poznawczy przeprowadzonych badań.

We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem i miał znaczący wkład w przeprowadzenie badań i przygotowanie publikacji. Prace zostały opublikowane w liczących się czasopismach naukowych i przeszły wymagany proces recenzji. W przedstawionym manuskrypcie brakuje informacji o zbiorczej punktacji i punktacji poszczególnych prac. Jakkolwiek są to pisma znane i dobrze punktowane, warto byłoby zawrzeć to w podsumowaniu.

Warto podkreślić, że doktorant pracował w wyjątkowo trudnym okresie pandemii, co ograniczyło znacznie możliwość zbierania danych i wykonywania oznaczeń laboratoryjnych. Pomimo ograniczenia grupy badanej, prace mają wysoką wartość merytoryczną.

Podsumowując - w przedstawionym do oceny cyklu publikacji Doktorant wnikliwie przeanalizował temat zaburzeń gospodarki wapniowej i witaminy D w sarkoidozie zarówno w aspekcie laboratoryjnym, jak i klinicznym. Wykazał się przy tym dużą wiedzą, pozwalającą na rzetelne opracowanie danych i swobodną dyskusję w podjętych kwestiach, a tym samym umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wiedza wynikająca z przeprowadzonych przez Doktoranta badań ma znaczenie praktyczne i poznawcze kliniczne.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim w myśl Ustawy z dnia 14 marca o stopniach naukowych i tytule naukowym i stopniach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1798 ze zm.). W związku z tym zwracam się do Wysockiej Rady Naukowej z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Gwadery do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. n. med. Barbara Kuźnar-Kamińska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób drzewa piersiowego
6390139

Dr hab. n. med. Barbara Kuźnar-Kamińska