



Lublin, dnia 07.11.2024



RPW/8950/2024
Data: 2024-11-13
IJMB

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Katarzyny Konończuk

pt. „Ocena stężenia wybranych markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz ich związek z wystąpieniem nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży po leczeniu przeciwnowotworowym”

przygotowana na prośbę i zgodnie z uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dn. 03.10.2024r.

W ciągu ostatnich kilku dekad wskaźniki wyleczeń ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci znacznie poprawiły się i przekroczyły 90%, a to za sprawą rozwoju metod diagnostycznych oraz terapeutycznych. Jednocześnie wzrosło zainteresowanie długoterminowym zdrowiem osób, które przeżyły (ozdrowieńców). W związku z tym coraz więcej uwagi poświęca się odległym skutkom leczenia przeciwnowotworowego, takim jak zespół metaboliczny, wtórne nowotwory złośliwe, toksyczność kardiologiczna, neurotoksyczność, toksyczność kości, dysfunkcja wątroby, zmiany wzrokowe, otyłość, wpływ na płodność i inne.

W literaturze pojawia się coraz więcej doniesień o zwiększonym ryzyku nadwagi i otyłości oraz cukrzycy i insulinooporności u ozdrowieńców w porównaniu do rówieśników. Ponadto, zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość, nieprawidłowa glikemia, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze występujące jednocześnie, prowadzą do rozwoju zespołu metabolicznego (MetS), co może być powodem zwiększonej umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. W związku z tym naukowcy kładą nacisk na poszukiwanie biomarkerów prognostycznych tych nieprawidłowości, co pozwoliłoby na wykrycie zaburzeń metabolicznych na wczesnym etapie, przed wystąpieniem pełnoobjawowej choroby. Ocena stanu zdrowia ozdrowieńców jest niezwykle ważna i przekłada się na komfort oraz długość życia tych pacjentów.

W związku z powyższym, temat podjęty przez Doktorantkę dotyczący analizy stężeń wybranych markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz oceny ich związku z wystąpieniem nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży po leczeniu przeciwnowotworowym jest aktualny i istotny dla hematologów i onkologów dziecięcych.





Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Katarzyny Konończuk pt. „Ocena stężenia wybranych markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz ich związek z wystąpieniem nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży po leczeniu przeciwnowotworowym” jest starannie zredagowanym i oprawionym wydrukiem komputerowym.

Praca doktorska składa się z 62 stron i opiera się na cyklu dwóch pełnotekstowych prac oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach (*Journal of Clinical Medicine* i *International Journal of Molecular Sciences*) w latach 2021-2022. W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Prace stanowią spójny ciąg chronologiczny: pierwsza dotyczy zaburzeń gospodarki lipidowej, druga gospodarki węglowodanowej u dzieci z ALL po zakończonym leczeniu. Na początku rozprawy Doktorantka umieściła wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską oraz zestawienie dorobku naukowego, co daje wgląd w całokształt działalności naukowej. Całość badań uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Przedstawiono również oświadczenia współautorów publikacji.

We „Wstępie” Doktorantka zwięźle omawia problematykę stanowiącą cele Jej badań, koncentrując uwagę na tematyce swojej pracy. Podsumowuje aktualne dane z piśmiennictwa (26 pozycji angielskich) dotyczące parametrów oceny gospodarki lipidowej i węglowodanowej. W tym rozdziale Doktorantka także uzasadnia wybór podjętych badań, co wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki dotyczącą przedstawianego tematu badawczego.

Doktorantka sformułowała cztery cele szczegółowe, które zostały zrealizowane w poszczególnych publikacjach.

Pierwsza z cyklu prac pt. „Increased levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins in acute lymphoblastic leukemia survivors” dotyczy oceny stężenia adipocytarnych i epidermalnych białek wiążących kwasy tłuszczowe (A-FABP i E-FABP) u dzieci po zakończonym leczeniu ALL oraz zależności pomiędzy stężeniami A-FABP i E-FABP a nadwagą i otyłością oraz czynnikami zespołu metabolicznego u dzieci po zakończonym leczeniu ALL. Badanie obejmowało 62 pacjentów Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, po zakończeniu leczenia z powodu ALL. Grupa badana została podzielona ze względu na wartość BMI zgodnie z siatkami centylowymi OLA/OLAF dla wieku i płci na podgrupy z prawidłową masą ciała oraz z nadwagą i otyłością. Stężenie A-FABP i E-FABP w surowicy oceniono za pomocą metody ELISA. Wyniki analizy wykazały, że w badanej grupie pacjentów po zakończonym leczeniu ALL występują istotne zaburzenia w metabolizmie lipidów, a nadwaga i otyłość przyczyniają się do wzrostu ryzyka zaburzeń metabolicznych w tej grupie pacjentów. Ponadto, zwiększone stężenie FABP w grupie badanej





może świadczyć o istotnym ryzyku zaburzeń w gospodarce lipidowej w wyniku stosowania leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie.

Druga publikacja pt. „*Biomarkers of Glucose Metabolism Alterations and the Onset of Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*” odnosiła się do oceny stężenia wybranych markerów gospodarki węglowodanowej u pacjentów po zakończonym leczeniu dziecięcej ALL oraz zależności pomiędzy dziewięcioma biomarkerami gospodarki węglowodanowej a nadwagą i otyłością, insulinoopornością i występowaniem czynników zespołu metabolicznego w tej grupie pacjentów. Badana grupa obejmowała 56 pacjentów Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku po zakończeniu leczenia ALL. Nadwaga i otyłość w grupie badanej została określona na podstawie wartości BMI zgodnie z siatkami centylowymi OLA/OLAF dla wieku i płci. Stężenie wybranych markerów gospodarki węglowodanowej w surowicy oceniono za pomocą dostępnego pakietu Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Panel. Wyniki wykazały, że pacjenci po zakończonym leczeniu ALL w dzieciństwie wykazują zaburzenia w gospodarce węglowodanowej, które mogą predysponować do wystąpienia zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że zasadna wydaje się stała kontrola i monitorowanie pacjentów po zakończonym leczeniu nowotworu w dzieciństwie w kierunku rozwoju chorób metabolicznych.

W przedstawionych pracach oryginalnych charakterystyka grupy badanej, metodyka badań oraz sposoby analizy danych zostały dobrane właściwie do realizacji zamierzonych celów. Do analizy uzyskanych wyników zastosowano adekwatne testy statystyczne. Wyniki zostały przedstawione zarówno w formie opisowej i graficznej (tabele, wykresy, ryciny), co porządkuje prezentowane dane i ułatwia ich zrozumienie. W dyskusji Doktorantka szczegółowo i wnikliwie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do raportów innych autorów, co stanowi wyraz dużej wiedzy teoretycznej i kompetencji Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Doktorantka podkreśla, że publikacje są pierwszymi raportami oceniającymi tak szeroki panel markerów cukrzycy u osób, które były leczone w dzieciństwie przeciwnowotworowo oraz rolę A-FABP i E-FABP w rozwoju otyłości i zespołu metabolicznego u dzieci po zakończonym leczeniu ALL. W dyskusji przedstawia także ograniczenia prowadzonych badań. Piśmiennictwo, głównie anglojęzyczne, obejmuje przegląd aktualnej literatury dotyczącej omawianej tematyki i zostało przez Doktorantkę dobrane zgodnie z poruszaną problematyką. Prace są napisane w zrozumiałym i uporządkowanym sposób, co umożliwia czytelnikowi prześledzenie stawianych w pracach celów oraz analizę uzyskanych wyników. Przedstawione prace świadczą o przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do zaplanowanych badań i umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.





Bardzo pomocny jest załączony na końcu rozprawy „Wykaz Skrótów” zastosowanych w pracy. Rozprawę doktorską uzupełniają przejrzyste streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne błędy stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktorantka wykazała się dobrym przygotowaniem teoretycznym problematyki prowadzonych badań oraz umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych wyników. Doktorantka uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz osiągnęła zamierzone cele, dając dowód swojej dojrzałości badawczej i naukowej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest interesująca i wnosi istotne wartości poznawcze. Merytoryczna strona pracy również nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Moje uwagi i sugestie dotyczące rozprawy doktorskiej:

1. tytuł jest nieco mylący, ponieważ praca dotyczy tylko pacjentów z ALL, a tytuł rozprawy sugeruje, że również z innym nowotworami,

2. sugerowałabym sformułowanie celu nadrzędnego (cele szczegółowe omówione w publikacjach) i zamieszczenie po rozdziale „Wstęp”.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2023r. poz. 742).

Wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani Katarzyny Konończuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Joanna Zawitkowska

dr hab. n. med. Joanna Zawitkowska

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

