


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	03-08-2023
L. dz. RN-BM/	1380

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk
Zakład Patofizjologii
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze, 31.07.2023 r.

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

RPW/13518/2023 P
Data:2023-08-03

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarza Michała Minera

pt. Związek między polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- γ i stężeniem wisfatyny a nasileniem zaburzeń metabolicznych u pacjentów chorujących na akromegalię

Rozprawa doktorska przedłożona przez lekarza Michała Minera pochodzi z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, placówki znanej i cenionej z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób gruczołów dokrewnych oraz z wartościowych badań z dziedziny neuroendokrynologii.

PPAR- γ (receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ) jest interesującym celem badań w chorobach metabolicznych i nowotworowych. Dowiedziono, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu PPAR- γ mają znaczenie w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów. W efekcie wystąpienia polimorfizmu w genie PPAR- γ powstaje wariant białka PPAR- γ różnorodnie wpływający na ekspresję genów docelowych, co może prowadzić zarówno do nasilenia zaburzeń metabolicznych jak i wykazywać działanie protekcyjne w tym zakresie. Współcześnie najbardziej rozpowszechnione są badania nad polimorfizmem rs1801282, a związek pomiędzy nim, a rozwojem otyłości i zaburzeń metabolicznych jest obszernie badany. Z kolei plejotropowe działanie wisfatyny spowodowało, że i ona stała się atrakcyjnym tematem badań w licznych jednostkach chorobowych, domyślnie również celem terapeutycznym. Zwiększone stężenie wisfatyny we krwi powiązane z występowaniem chorób metabolicznych, a także nowotworowych. Najlepiej poznano jej udział w patofizjologii otyłości, cukrzycy, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększone stężenie wisfatyny u osób otyłych, z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej może wskazywać, że jest to mechanizm kompensacyjny służący do utrzymania homeostazy glukozy. Jednak po przekroczeniu pewnego progu wisfatyna powoduje uwalnianie prozapalnych cytokin, co sprzyja rozwojowi insulinooporności oraz cukrzycy typu 2. Czy ten interesujący patomechanizm w istocie zawiera w sobie element prowadzący do wyjaśnienia progresji otyłości i zaburzeń metabolicznych? Czy wisfatyna u pacjentów z otyłością okaże się być wczesnym biomarkerem rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2? Czy wisfatyna ma wpływ na aktywność PPAR- γ ? Niemało tu pytań, a niniejsze badanie, dodatkowo ogniskując się na intrygującej jednostce chorobowej jaką jest akromegalia, wpisuje się w

aktualne trendy badawcze. Opracowanie i zrealizowanie przez Doktoranta zadania badawczego o takiej tematyce wskazuje na Jego sprecyzowane zainteresowania naukowe, potwierdza też posiadane umiejętności kliniczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 105 stron i została podzielona na klasyczne rozdziały stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa. Tytuł w jasny sposób oddaje ogólny cel jaki postawił sobie Autor dysertacji.

Po stronie tytułowej następują piękne w treści podziękowania dla Promotora - Profesora Marka Bolanowskiego, Współpracowników – Doktor Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej i Doktor Jowity Halupczok-Żyły oraz Bliskich Doktorantowi osób.

Spis treści (3 strony) jest czytelny i stanowi odzwierciedlenie podziału rozprawy na rozdziały.

Spis rycin i Spis tabel są prawidłowe.

Wykaz używanych skrótów i akronimów zajmuje 2 strony i jest perfekcyjnie opracowany. Wykaz ten jest przejrzysty, a zastosowane skróty są właściwe i nieprzypadkowe, co ułatwia czytanie rozprawy. Wyjaśnienia skrótów i akronimów podano w języku angielskim i polskim gdyż w dużej mierze powstały z ich pierwotnej i pełnej nazwy w języku angielskim.

Wstęp (23 strony) jest bardzo dobry. Rozpoczyna się ogólnym opisem akromegalii zawiera jej definicję i epidemiologię. Część kliniczna, do której zaliczyłem też interesujący rozdział o etiopatogenezie, jest bardzo szczegółowa i ma walory precyzyjnej pracy typu szkolenia podyplomowego, może też być dobrym materiałem do podręcznika - trudne zagadnienia przedstawiane są tu w sposób uporządkowany i przejrzysty. Cały materiał przedstawiany jest we właściwych proporcjach, a określone fragmenty są dobrze akcentowane. Autor przedstawia nowoczesną wiedzę na temat akromegalii i jest w tym wiarygodny – nietrudno odnieść wrażenie, że Jego poglądy są ukształtowane przez ośrodek z którego pochodzi. Oprócz opisów w pewnym sensie oczywistych, podaje informacje nie zawsze znane endokrynologom - a warto propagowania - jak ten, że wśród gruczolaków zbudowanych z komórek somatotropowych rozróżnić można gruczolaki z gęsto jak i luźno ułożonymi ziarnistościami, które charakteryzują się większą opornością na leczenie farmakologiczne i większą inwazyjnością. Wy tłumaczenie, dlaczego u pacjentów z cukrzycą zastosowanie analogów somatostatyny może wpływać zarówno na poprawę jak i pogorszenie kontroli glikemii jest równie ważne. Bardzo szczegółowe opisanie obrazu klinicznego wzmacnia uzasadnienie przeprowadzenia badań. Rozdział o tkance tłuszczowej również jest świetny. Ciekawy jest fragment o charakterystycznej dla akromegalii redystrybucji tkanki tłuszczowej i patomechanizmie tego zjawiska. Otóż pacjenci z czynną akromegalią mają niższy odsetek trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz większą ilość tkanki tłuszczowej między włóknami mięśniowymi. Kolejny rozdział jest o wisfatynie, a podrozdział o wisfatynie w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego, w pewnym sensie przez swą jednoznaczność, robi wrażenie. Czy opublikowano dane, które kontestują wyniki badań tu przytoczonych? Skoro, głównie w cukrzycy typu 2 dochodzi do wzrostu stężeń wisfatyny, a ta sprzyja rozwojowi płytek miażdżycowych to pojawia się pytanie czy wzrost stężeń wisfatyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekorzystnym lipidogramem czyni tę sytuację jeszcze bardziej aterogenną tj. z większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autor, w

istocie zastanawia się, czy wisfatyna może być potencjalnym markerem rozwoju miażdżycy w akromegalii, w której przecież zaburzenia węglowodanowe są częste. Podsumowując, gratuluję Wstępu, przeczytałem go z przyjemnością i już wtedy uznałem, że Autora cechuje dbałość o język naukowy, który jest powściągliwy, oraz dbałość o edycję tekstu, która jest tu perfekcyjna. Jedyna uwaga do Wstępu: na str. 11. rozwinięcie skrótu MEN powinno być takie jak w wykazie skrótów i akronimów.

Założenia i cele niniejszej rozprawy doktorskiej (1 strona) ujęto bardzo dobrze i precyzyjnie. Połączono w nich kilka faktów uzasadnionych patofizjologicznie: Akromegalia jest chorobą charakteryzującą się występowaniem licznych zaburzeń metabolicznych prowadzących do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i będących przyczyną zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych. Tkanka tłuszczowa poza funkcją magazynowania energii, uczestniczeniu w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, cechuje się również aktywnością sekrecyjną, a więc produkcją adipokin, substancji o działaniu para-, auto- i endokrynnym. Jednym z centralnych regulatorów metabolizmu adipocytów jest PPAR- γ . Nadmierne stężenia GH i IGF-1 we krwi powodują dysfunkcję tkanki tłuszczowej, mogą wpływać na aktywność PPAR- γ i zmieniać profil wydzielania adipokin, co skutkuje rozwojem stanu zapalnego i insulinooporności. Powyższe założenia prowadzą do sformułowania zasadniczego celu rozprawy, a była nim analiza wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ i stężenia wisfatyny w surowicy u pacjentów z akromegalią na zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Celami szczegółowymi były: 1. Ocena stężenia wisfatyny u osób chorujących na akromegalię w porównaniu do grupy kontrolnej oraz analiza związku między stężeniem wisfatyny a wydzielaniem GH i IGF-1 w akromegalii. 2. Analiza zależności między stężeniem GH i IGF-1 a wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi. 3. Analiza zależności stężenia wisfatyny od wybranych parametrów antropometrycznych i metabolicznych. 4. Analiza wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na wybrane parametry antropometryczne i metaboliczne. 5. Ocena wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na stężenie wisfatyny we krwi.

Rozdział Materiał i metody (10 stron) ma typowy układ, zawarto w nim cztery tabele. Podziwiałem liczebność grupy badanej obejmującej pacjentów z akromegalią. Wydaje mi się, że dobrze byłoby też podać kryteria włączenia dla grupy kontrolnej. Czy grupę kontrolną utworzono po zrekrutowaniu pacjentów do grupy badanej? Opisanie sposobu rekrutowania do grupy kontrolnej pozwoliłoby na zrozumienie czy zamierzeniem Autora było utworzenie grupy kontrolnej o podobnym profilu zachorowania na schorzenia współistniejące jak w grupie badanej, czy też kierowały Nim inne zamierzenia. Z jednego ze zdań na str. 36 wynika, że dobór osób do grupy kontrolnej raczej był losowy, stanowiła więc niejako „wycinek” populacji z wykluczeniem akromegalii. Tak sądzę, gdyż napisano tu, że u pacjentów z akromegalią częściej występuje nadciśnienie tętnicze i stan przedcukrzycowy niż w grupie kontrolnej. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie.

Rozdział Wyniki (31 stron) zawiera 16 tabel i 27 rycin, które wpleciono w tekst. Ta część pracy jest logiczna i zrozumiała. Przy przygotowywaniu manuskryptów przyszłych publikacji proponuję wprowadzenie tak ważnych obliczeń jak różnice statystyczne do prezentowanych w rozprawie tabel i rycin. Uwaga ta nie dotyczy rycin przedstawiających korelacje gdyż są one w tym detalu kompletne, ale dotyczy też tabel z rozdziału Materiał i

metody. Niemalą część rozdziału Wyniki zajmuje omawianie różnic na granicy istotności statystycznej. W tym celu Autor nawet utworzył w metodologii kryterium $p < 0,1$. Nieczęsto spotkać można publikacje z tak szczegółowym omawianiem wyników z pogranicza istotności statystycznej, raczej praktykuje się odnotowanie takiej obserwacji, czyli niejako zmiękcza się jej znaczenie. Autor ma oczywiście prawo do przedstawienia wyników analizy statystycznej w taki sposób jak to zrobił w rozprawie czyli w postaci opisów, choć osobiście wolałbym sam to odczytać z tabel i rycin.

Dyskusja (9 stron) dowodzi rzetelnej wiedzy Doktoranta dotyczącej poruszanych zagadnień, umiejętności wykorzystania aktualnych danych z piśmiennictwa jak również umiejętności krytycznego rozpatrywania argumentów przemawiających za wnioskami. W Dyskusji, Autor uzasadniając swoje badania i powołując się na piśmiennictwo stwierdza między innymi, że hormon wzrostu (GH) działając na tkankę tłuszczową indukuje lipolizę, a jednym z mechanizmów odgrywających rolę w tym procesie jest oddziaływanie GH na aktywność PPAR- γ . PPAR- γ pełni rolę kluczowego regulatora adipogenezy, homeostazy energetycznej, metabolizmu lipidów oraz glukozy, kontroluje rozwój reakcji zapalnych, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę. Ponadfizjologiczne stężenia GH powodują nie tylko utratę tkanki tłuszczowej, ale również zaburzają jej metabolizm i funkcję jako organu endokrynnego. PPAR- γ może być istotnym elementem w patofizjologii tkanki tłuszczowej u chorych na akromegalię, a wpływ aktywności PPAR- γ na ekspresję wisfatyny jest możliwy. Dobry jest też, kończący Dyskusję podrozdział o ograniczeniach badania.

Proponowane wnioski w liczbie 6 znajdują oparcie w całości wywodów Doktoranta: 1. Stężenie wisfatyny w surowicy jest zwiększone u chorych na akromegalię, jest to dowodem wpływu nadmiernego stężenia GH na dysfunkcję tkanki tłuszczowej i zmianę profilu wydzielanych adipokiny. 2. Największe stężenie wisfatyny u pacjentów z akromegalią kontrolowaną farmakologicznie może być spowodowane supresyjnym wpływem analogów somatostatyny na sekrecję insuliny przez komórki β trzustki i wtórnym do tego zwiększeniem stężenia wisfatyny. 3. Stężenie wisfatyny w akromegalii nie zależy bezpośrednio od nasilenia sekrecji GH i IGF-1, co przemawia za złożonym mechanizmem wydzielania tej adipokiny. Wisfatyna nie może służyć jako marker diagnostyczny akromegalii i nie ma związku z aktywnością choroby. 4. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem wisfatyny a badanymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi, ale niewątpliwie wpływa ona na nasilenie zaburzeń metabolicznych. 5. Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ u pacjentów z akromegalią wpływa na beztłuszczową masę ciała, FFMI oraz stężenie HbA1c. Być może w przyszłości stanie się czynnikiem prognostycznym rozwoju powikłań metabolicznych w akromegalii. Potrzeba jednak dalszych badań na większych grupach pacjentów. 6. Nie wykazano wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na stężenie wisfatyny w surowicy. Wnioski korespondują z Celami pracy, co ułatwiło mi określenie w jakim stopniu Autor zrealizował postawione przed sobą zadania.

Piśmiennictwo, w większości anglojęzyczne, nie pomijające jednak istotnych doniesień polskich składa się z 209 pozycji ułożonych w porządku alfabetycznym. Dobór piśmiennictwa jest w podjętym temacie kompletny, jest bardzo precyzyjnie opracowane, a edycja jest doskonała. Dostrzegłem pięć artykułów z Ośrodka Doktoranta i Jego Promotora co warte jest podkreślenia. Odnotowałem też cytowanie Endokrynologii Polskiej.

Rozprawa zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim (po 2 strony). W Streszczeniu zabrakło mi jedynie informacji na temat grupy kontrolnej.

Przechodząc do zbiorczej oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez lekarza Michała Minera stwierdzić trzeba, że dysertacja ta dotyczy zagadnienia bardzo ciekawego. Zasługą Doktoranta jest przeprowadzenie badań rozszerzających nasz pogląd na patofizjologię zaburzeń metabolicznych u pacjentów chorujących na akromegalię. Niniejsze badanie dostarczyło wielu ciekawych i użytecznych klinicznie obserwacji. Wskazuje między innymi na aterogeny profil lipidowy u chorych z czynną akromegalią co w połączeniu z przedstawionym autorskim opisem patomechanizmu miażdżycy w akromegalii nabiera jeszcze większego znaczenia klinicznego. Autor odkrył, że allel G w polimorfizmie PPAR- γ może być rozpatrywany jako czynnik ryzyka zaburzeń metabolicznych w akromegalii. Oceniana rozprawa wskazuje również na bardzo dobrą ogólną wiedzę Autora w zakresie endokrynologii i chorób metabolicznych, a także dowodzi umiejętności prowadzenia pracy badawczej w tym zakresie. Zebrany materiał jest wystarczający dla należytego udokumentowania wniosków a metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie i dobrze opisana. Błędy literowe i edycyjne choć trudne do uniknięcia w tak dużych opracowaniach były tu pojedyncze. Powyższe spostrzeżenia raczej niż uwagi Recenzenta w żadnym wypadku nie podważają znaczenia uzyskanych wyników. Autor posiadał umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań. Stwierdzam, że oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego.

Zdaniem Recenzenta zakres prowadzonych badań, rzetelność ich wykonania i udokumentowania, a nade wszystko ich wartość merytoryczna sprawiają, że niniejsza rozprawa doktorska zasługuje na wyróżnienie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie lekarza Michała Minera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Donata Kosińska