



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
tel.(61) 869 13 30

60-355 Poznań

fax (61) 869 16 82
endosk2@umed.poznan.pl

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/17481/2023 P
Data:2023-10-04

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail nsawicka@ump.edu.pl

tel. +48 607 093 970

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpl.
dnia 04-10-2023

L. dz. RN-BM/ 1737

VIDE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Małoń

Poznań, 22.09.2023

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK
MEDYCZNYCH I NAUK
O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
LEK. MICHAŁA MINERA

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

MJG

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora Pana Prof. dr hab. n. med. Marka Bolanowskiego z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Rozprawa doktorska została przygotowana w formie monografii. Na 105 stronach zawarto: stronę tytułową, podziękowania, *spis treści*, *spis rycin*, *spis tabel*, *wykaz używanych skrótów i akronimów*, *wstęp*, *założenia i cel pracy*, *material i metody*, *wyniki*, *dyskusję*, *wnioski*, *piśmiennictwo*, *streszczenie w języku polskim i angielskim*.

We *Wstępie* opisano akromegalię, tkankę tłuszczową, PPAR- γ oraz wisfatynę z punktu widzenia endokrynologicznego. **Wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią należałoby poruszyć współistnieący hipogonadyzm (str. 15), a w trudnościach diagnostycznych w ocenie wydzielania GH warto byłoby poruszyć współwystępowanie cukrzycy (str. 17).** Opisując mechanizm działania i funkcję wisfatyny, powołano się na publikację Fukuhary i wsp. Z 2005 r z Science, która została wycofana przez autorów po kontroli proceduralnej przeprowadzonych eksperymentów. W podrozdziale dotyczącym wisfatyny w zaburzeniach nie wspomniano o chorobach autoimmunizacyjnych, w których również obserwowano zmiany stężenia i ekspresji tkankowej omawianej adipocytokiny (str 29). Na stronie 31., opisując potencjalną rolę wisfatyny w chorobach nowotworowych, należałoby rozróżnić badania w surowicy i w tkankach (na poziomie ekspresji RNA i białka). Pominięto też aktualne publikacje dotyczące badań nad NAMPT w nowotworach gruczołów

wydzielania wewnętrznego (np. w rakach tarczycy, rakach kory nadnerczy).

Założenia i cele pracy zebrane są w pięciu punktach i dotyczą badania wisfatyny i polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ w kontekście parametrów antropometrycznych i metabolicznych u pacjentów z akromegalią.

Materiał i metody oraz wyniki opisane są szczegółowo, jednak przejrzystość rozdziałów poprawiłoby wprowadzenie wartości p do tabel i na wykresy oraz zaznaczenie parametrów, pomiędzy którymi występują różnice istotne statystycznie. Badanie otrzymało akceptację Komisji Bioetycznej. Podziału grup dokonano na podstawie IGF-1 oraz GH w teście OGTT. Do grupy AA zaliczono pacjentów zdiagnozowanych *de novo* oraz niekontrolowanych biochemicznie mimo leczenia. Jest to ograniczenie metodologiczne rozumiane i wytłumaczone przez Doktoranta oraz wspomniane w Dyskusji w kontekście interpretacji wyników. Zrekrutowano liczną grupę kontrolną. Zastosowane metody są różnorodne: obejmują zarówno badanie stężenia wisfatyny w surowicy oraz ocenę polimorfizmów genu rs1801282 genu PPAR- γ . Na uznanie zasługuje również mnogość analizowanych danych: oprócz badań laboratoryjnych i genetycznych, pacjenci poddani byli badaniu składu ciała z wykorzystaniem DEXA. Zaobserwowano wyższe stężenie wisfatyny u pacjentów z akromegalią w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano, że u pacjentów z akromegalią obecność rzadszego allele G w polimorfizmie rs 1801282 związana jest z wyższą beztłuszczową masą ciała i wyższym odsetkiem glikowanej hemoglobiny.

Dyskusję podzielono na podpunkty zgodnie z analizowanymi zagadnieniami. Przeprowadzona jest ona w oparciu o aktualną literaturę i dowodzi znajomości tematu przez Doktoranta.

Wnioski ujęto w sześciu punktach. W punkcie pierwszym stwierdzono, że podwyższone stężenie wisfatyny u chorych z akromegalią w porównaniu do grupy kontrolnej wynika z wpływu hormonu wzrostu na funkcję tkanki tłuszczowej. Należałoby jednak zauważyć, że badanie ma charakter obserwacyjny i nie pozwala na wyciąganie wniosków przyczynowo-skutkowych. Prosiłabym Doktoranta o dyskusję, czy obserwowane wyniki mogą być konsekwencją różnic w zakresie masy ciała pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Czy zastosowanie testu ANCOVA w porównaniu stężeń wisfatyny rzuca nowe światło na interpretację badań? We wniosku numer 3 napisano, że wisfatyna nie jest biomarkerem akromegalii- analiza porównań ani korelacji nie pozwala na taki wniosek. Czy wykorzystano krzywe ROC? Wniosek numer 4 również wymaga wyjaśnienia- na podstawie których wyników rozprawy doktorskiej stwierdzono, że mimo braku zależności między stężeniem wisfatyny a parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi, wisfatyna nasila zaburzenia metaboliczne u pacjentów z akromegalią?

Po wnioskach zamieszczono piśmiennictwo, w którym wymieniono w kolejności alfabetycznej 209 pozycji. Zacytowano (pozycja 67) pracę Fukuhary i wsp., która została wycofana przez autorów w dniu 26.10.2007 r.

Uwagi redakcyjne:

Monografia ma przejrzysty układ. Praca napisana jest poprawną polszczyzną.

Występują błędy językowe i literówki:

Str. 10 zamiast „to” powinno być „do”

Str. 16 „zamiast „badanie” powinno być „badania”

Str. 17 powinno być „roztworu wodnego” 75 g glukozy

Str. 18 w jednym zdaniu powtórzenie „celowany” oraz „celem”

Str. 25 zamiast „jaki” powinno być „jak”

Str. 30 w zdaniu „pacjentów cukrzyca” brakuje „z”

Str. 33 pomyłkowo „w”

Str. 78 „tłuszczowe” zamiast „tłuszczowej”

Str. 102 zamiast „stałą” powinno być „stała”

Nie wpływają one na zrozumienie tekstu przez czytelnika i na ogólny odbiór monografii.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie lek. Michała Minera do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj, prof. UM

Z wyrazami szacunku,

Nadia Sawicka-Gutaj

Prof. UM dr hab. n. med. **Nadia Sawicka-Gutaj**
specjalista chorób wewnętrznych
i endokrynologii, androlog kliniczny
2601361

MS