

**Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek**

**Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii**

**Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii**

**Wydział Lekarski; Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Mazowiecki Szpital Bródnowski; ul. L. Kondratowicza 8; 03-242 Warszawa**



## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**lek. Michała Minera**

**Po zapoznaniu się z rozprawą na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. Michała Minera pt.:**

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

**poniżej przedstawiam swoją opinię.**

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**lek. Michała Minera pt: „Związek między polimorfizmem rs1801282 genu PPAR-γ**  
**i stężeniem wisfatyny a nasileniem zaburzeń metabolicznych u pacjentów**  
**chorujących na akromegalię”**

**I. UWAGI OGÓLNE**

W związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na recenzenta rozprawy doktorskiej Pana lek. Michała Minera poniżej przedstawiam swoją opinię.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Michała Minera pt.: „Związek między polimorfizmem rs1801282 genu PPAR-γ i stężeniem wisfatyny a nasileniem zaburzeń metabolicznych u pacjentów chorujących na akromegalię” powstała pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. n. med. Marka Bolanowskiego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Promotor niniejszej rozprawy jest kierownikiem tej znanej i szanowanej Jednostki naukowej, która specjalizuje się szczególnie w diagnostyce i leczeniu chorób układu podwzgórzowo-przysadkowego.

Akromegalia jest chorobą bardzo rzadką, spowodowaną prawie zawsze obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu (GH). Wzrost stężenia GH nasila produkcję w wątrobie czynnika wzrostowego IGF-1, który wspólnie z hormonem wzrostu odpowiada zarówno za objawy kliniczne akromegalii, ale też za rozwój wielu powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych, które pogarszają jakość życia pacjentów z tą rzadką i wyniszczającą chorobą oraz skracają oczekiwany czas ich życia. Jednym z istotnych kierunków badań nad akromegalią i innymi hormonalnie czynnymi guzami przysadki są próby identyfikacji peptydów i białek (w tym adipocytokin) oraz innych markerów potencjalnie związanych z przebiegiem klinicznym choroby, odwracalnością objawów choroby po skutecznym leczeniu operacyjnym lub farmakologicznym czy też z nasileniem i odwracalnością powikłań akromegalii, w tym powikłań metabolicznych.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors) są grupą receptorów jądrowych pełniących rolę

ligandozależnych czynników transkrypcyjnych. Receptory te odgrywają ważną rolę w metabolizmie glukozy i tłuszczów, mają związek z rozwojem stanu zapalnego i nowotworów, a także regulują ekspresję genów mających związek z patogenezą cukrzycy, zaburzeń lipidowych i otyłości. Z kolei zależności pomiędzy polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- $\gamma$  a rozwojem otyłości i zaburzeń metabolicznych są obecnie badane, chociaż wyniki dotychczasowych obserwacji pozostają niejednoznaczne.

Z kolei wisfatyna jest adipokina produkowaną głównie przez adipocyty tkanki tłuszczowej trzewnej chociaż ekspresję jej genu i syntezę wisfatyny zidentyfikowano także w komórkach tkanki tłuszczowej podskórnej i innych tkankach i narządach. Wydaje się też pewne, że stężenie wisfatyny pozytywnie koreluje z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej. Może ona nasilać odpowiedź zapalną w obrębie tkanki tłuszczowej oraz innych narządów. Powoduje też zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych takich jak TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . A to z kolei prowadzi do nasilenia stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i wątrobie oraz wiąże się z rozwojem insulinooporności i zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z otyłością.

Rola wisfatyny w akromegalii nie jest do końca poznana, a badania analizujące jej znaczenie są nieliczne, a wyniki tych badań niejednoznaczne. Wydaje się, że stężenie tej adipokiny w akromegalii rośnie co koresponduje z obserwacjami klinicznymi dotyczącymi zwiększenia stopnia insulinooporności w akromegalii, ale nie wszystkie doniesienia potwierdzają taką zależność. Z tego też względu podjęty przez lek. Michała Minera temat pracy naukowej dotyczący oceny związków pomiędzy polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- $\gamma$  i stężeniem wisfatyny a nasileniem zaburzeń metabolicznych u pacjentów z akromegalią jest bardzo interesujący i oryginalny oraz zasługuje na uznanie.

## II. OCENA FORMALANA PRACY

Rozprawa liczy ogółem 105 stron tekstu i ma charakter typowy. Obejmuje wykaz wykaz tabel, rycin i skrótów, spis treści, właściwą część rozprawy, spis piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

**Wstęp** obejmuje 22 strony tekstu i jest nieco nadmiernie rozbudowany. Wprowadza on do omawianych w dalszej części rozprawy zagadnień oraz przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat etiopatogenezy, przebiegu klinicznego i powikłań akromegalii. W odniesieniu do tytułów podrozdziałów należałoby w mojej ocenie unikać używania skrótu jako tytułu podrozdziału, jak to ma miejsce w przypadku podrozdziału 1.3 czy 1.3.5.. Zdefiniowany

skrót może być używany w tekście, ale raczej nie w tytule rozdziału/podrozdziału. **Cele** pracy w liczbie 5 zostały sformułowane w sposób precyzyjny. Być może akapit rozpoczynający rozdział 2 mógłby zostać pominięty gdyż dotyczy kwestii już bardzo szczegółowo opisanych we wstępie. Jednocześnie jego ostatnie zdanie mogłoby stanowić „cel główny”, a pozostałe cele wówczas mogłyby stanowić „cele szczegółowe”. **Wnioski** w liczbie 6 odpowiadają celom rozprawy. **Streszczenie** w języku polskim jak angielskim ma prawidłowy układ i pozwala na zwięzłe zapoznanie się z tematem i wynikami badań. Kończącą składową pracy jest trafnie dobrane, bogate **piśmiennictwo** obejmujące 209 pozycji, z których większość stanowią artykuły opublikowane po 2015 roku. W skład rozprawy wchodzi łącznie 20 tabel i 29 rycin.

Praca jest napisana bardzo starannie pod względem językowym i edytorskim i z formalnego punktu widzenia rozprawa doktorska lek. Michała Minera nie budzi zastrzeżeń.

## **OCENA MERYTORYCZNA PRACY**

Tak jak wspomniano **wstęp** do recenzowanej rozprawy liczy 22 strony tekstu, jest czytelny, przejrzysty lecz miejscami nieco nadmiernie rozbudowany w odniesieniu do podstawowych danych klinicznych dotyczących akromegalii czy też dobrze poznanych aspektów fizjologicznych opisujących tkankę tłuszczową czy znaczenie produkowanych w niej adipokin. Wydaje się, iż część tych kwestii, które nie stanowią przedmiotu dociekań naukowych Doktoranta można było pominąć.

W dalszej części pracy Doktorant formułuje **5 celów** przeprowadzonych badań.

Za cele te uznano:

1. Ocenę stężenia wisfatyny u osób chorujących na akromegalię w porównaniu do grupy kontrolnej oraz analizę związku między stężeniem wisfatyny a wydzielaniem GH i IGF-1 w akromegalii.
2. Analizę zależności między stężeniem GH i IGF-1 a wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi.
3. Analizę zależności stężenia wisfatyny z wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi.

4. Analizę wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- $\gamma$  na wybrane parametry antropometryczne i metaboliczne.
5. Ocenę wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- $\gamma$  na stężenie wisfatyny.

Wszystkie te cele zostały prawidłowo zrealizowane w recenzowanej rozprawie doktorskiej. Jak już wspomniano, są one precyzyjnie sformułowane. Z punktu widzenia językowego być może lepiej byłoby aby w przypadku celu 3 zapisać, iż dotyczy on albo: „analizy związku stężenia wisfatyny z .....” lub też „analizy zależności pomiędzy stężeniem wisfatyny.....a .....”, co oczywiście nie ma wpływu na sam walor naukowy pracy.

Kolejną część pracy stanowi **Rozdział 3**, w którym Doktorant charakteryzuje grupę badaną oraz zastosowane metody badawcze. Materiał obejmował 104 pacjentów z akromegalią stanowiących zasadniczą grupę badaną oraz 64 osoby stanowiące grupę kontrolną. Grupa badana została podzielona na 3 podgrupy w zależności od wybranego sposobu leczenia, jego skuteczności oraz aktywności choroby, co jest konieczne w przypadku akromegalii, w której metodą leczenia z wyboru jest operacja, ale wielu pacjentów jest przewlekłe leczonych analogami somatostatyny.

Zdaniem recenzenta analiza statystyczna dotycząca grupy badanej i kontrolnej przeprowadzona na stronach 35 do 37 rozprawy powinna się co do zasady znajdować w rozdziale poświęconym uzyskanym wynikom, jak również po opisie zastosowanych metod statystycznych. Jednocześnie, w odniesieniu do tej części pracy należy zauważyć pewną niekonsekwencję dotyczącą prezentacji istotności statystycznej lub jej braku w kontekście opisanych w podrozdziale 3.2.4 zasad. Dotyczy to zwłaszcza stwierdzeń w 1 akapicie na stronie 35 gdzie wpisano, że „nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku i wzrostu pomiędzy badanymi grupami (.....) ( $p > 0,05$ )....” Nieprecyzyjna wartość p kontrastuje tu z precyzyjnie wyliczoną istotnością w dalszej części akapitu oraz z opisem metod statystycznych gdzie wyróżniono także „granicę istotności statystycznej jeśli p zawiera się pomiędzy 0,05 a 0,1”. Sposób prezentacji danych na stronie 35 nie pozwala na uzyskanie informacji, czy takich różnic (na poziomie tzw. „trendu”) nie było pomiędzy opisywanymi grupami.

W dalszej części Rozdziału 3 Doktorant precyzyjnie opisuje zastosowane metody badawcze w tym: metody oznaczeń laboratoryjnych, oznaczeń polimorfizmu rs1801282 genu



PPAR- $\gamma$ , wisfatyny i sposób wyliczania użytych wskaźników pośrednich insulinooporności czy aterogenności, a także ocenę antropometryczną i metody analizy statystycznej uzyskanych wyników. Testy statystyczne są odpowiednio dobrane i prawidłowo zastosowane z jednym ograniczeniem, które opisano powyżej.

Kolejną, obszerną częścią pracy jest przedstawienie uzyskanych **wyników**. Sposób ich prezentacji na kolejnych 30 stronach rozprawy jest dojrzały i konsekwentny, a strona graficzna bardzo licznych tabel i rycin jest staranna i nie budzi zastrzeżeń. Jediną moją uwagą do tej części pracy jest pewien kolokwializm w tytułach rozdziałów np. 4.2 czy 4.2.1, który odnosi się do zastosowanych testów korelacji, przeprowadzanych celem weryfikacji hipotez dotyczących związków między dwiema cechami ciągłymi. Często nadużywane w języku potocznym określenie „korelacja” odnosi się do zastosowanego testu, którym bada się określone związki, a zatem nie nadaje się do tytułu rozdziału. Lepiej byłoby użyć określenia „Charakterystyka zależności między parametrami” lub „ocena związków/zależności” etc. Tu też warto byłoby doprecyzować w tytule pomiędzy jakimi parametrami weryfikowane są te związki. Uwagi te mają oczywiście charakter porządkowy i nie umniejszają bardzo dobrze i precyzyjnie napisanej tej zasadniczej części rozprawy.

Następnie Doktorant przeprowadza **dyskusję**, omawiając wyniki swoich badań w kontekście istniejącej już wcześniej wiedzy i szeroko cytowanego piśmiennictwa naukowego. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób rzeczowy, konsekwentny i odnoszący się do piśmiennictwa, które zostało poddane krytycznej analizie w kontekście uzyskanych wyników pracy. Omówienie uzyskanych wyników potwierdza, iż wybrany temat pracy jest nowatorski, a uzyskane wyniki wzbogacają dotychczasowy stan wiedzy dotyczący tej rzadkiej ale wyniszczającej choroby endokrynologicznej jaką bez wątpienia jest akromegalia.

Na szczególne uznanie zasługuje także przedstawienie ograniczeń prezentowanej pracy. Chociaż zdaniem recenzenta opisywane ograniczenie jakim jest „mała liczebność badanej grupy” nie jest w tym konkretnym przypadku realnym ograniczeniem, ze względu na rzadkość występowania akromegalii. Zatem zgromadzona i badana populacja chorych w mojej ocenie jest wystarczająca.

Na zakończenie swej pracy Doktorant przedstawił **6 wniosków** wynikających z przeprowadzonych badań. Wnioski te odpowiadają postawionym celom recenzowanej dysertacji. Mają one istotne znaczenie kliniczne i praktyczne, a zwłaszcza wnioski 1-3, które odpowiadają na część wątpliwości i pytań klinicznych dotyczących wpływu GH na dysfunkcję

tkanki tłuszczowej i profil adipocytokin w akromegalii, choć niestety – zgodnie z literą wniosku 3 – zależności te są najprawdopodobniej bardzo złożone i pozostają nadal nie w pełni poznane; wisfatyna nie może służyć jako prosty marker diagnostyczny u pacjentów z akromegalia i nie wykazuje związku z aktywnością choroby.

#### IV. WNIOSKI KOŃCOWE

W podsumowaniu recenzji mogę stwierdzić, że Doktorant lek. Michał Miner potwierdził umiejętność samodzielnego planowania i przeprowadzania badań naukowych, prawidłowo gromadził dane badawcze i odpowiednio dobrał i zastosował metody statystyczne, które pozwoliły na uzyskanie niezwykle interesujących wyników i sformułowanie wniosków, które mają charakter oryginalny i przydatny klinicznie.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Michała Minera spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. (Dz. U. 2018 poz. 1668) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pana lek. Michała Minera do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na bardzo nowatorski charakter powyższej rozprawy, dotyczący oceny nieznanych dotychczas związków pomiędzy badanym polimorfizmem rs1801282 genu PPAR-γ i stężeniem wisfatyny a wybranymi aspektami klinicznymi i metabolicznymi w tak rzadkiej chorobie jak akromegalia, wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku-

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek  
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych.  
endokrynologii i diabetologii  
4890000