

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr Emilii Korek
pt. "Ocena stężenia wybranych adipokiny u pacjentów
z otyłością" w związku z ubieganiem się o stopień
naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie
biologia medyczna**

Przedstawiona mi do recenzji praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Hanny Kraus, zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zawarta jest na 134 stronach – ma układ typowy i w treści przejrzysty. Zapoznanie się z tekstem ułatwia wykaz skrótów.

W bardzo dobrze przygotowanym wstępie (rozdział 1.), napisanym zwięzłym językiem naukowym i klinicznym Doktorantka kompetentnie wprowadza czytającego w omawiane zagadnienia przedstawiając rys historyczny medykalizacji otyłości, epidemiologię, otyłość jako chorobę ogólnoustrojową, rodzaj otyłości, omawia przyczyny tego zaburzenia odżywiania uwzględniając rolę czynników środowiskowych i wewnątrzustrojowych w rozwoju otyłości.

Doktorantka przedstawia główne regulatory homeostazy energetycznej (greliny i leptyny) oraz charakteryzuje nowo poznane adipokiny tj. białko wiążące retinol 4 (RBP4) oraz białko angiopoetynopodobne 4 (ANGPTL4).

Aktualny stan wiedzy na temat otyłości i wybranych hormonów tkanki tłuszczowej zawarty we wstępie pracy, zostały opublikowane w 3. naukowych czasopismach medycznych: Postępy Hig Med Dośw, 2015, 69, 799 – 810 (IF = 0,769, MNiSW = 15), Forum Zaburzeń Metabolicznych, 2014, 5(4), 148 – 157 (MNiSW = 5) oraz w Med Og Nauk Zdr, 2013, 19(2), 211 – 217 (MNiSW = 4). W tych pracach mgr Emilia Korek jest pierwszym autorem.

Jak słusznie podkreśla Doktorantka otyłość jest wieloczynnikową chorobą, która niewątpliwie stwarza i zwiększa ryzyko powikłań metabolicznych – zwiększa odpowiedź zapalną, insulinooporność i / lub hyperinsulinemię, dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze. Do ważnych czynników odgrywających rolę w patogenezie mechanizmów łączących nadmiar tkanki tłuszczowej z tymi zaburzeniami zalicza się komórki tłuszczowe (adipokiny) zdolne do gromadzenia tłuszczu w postaci trójglicerydów.

W rozdziale 2. Założenia i cele pracy Doktorantka uzasadnia postawione w celu pracy zadania, przedstawia cele szczegółowe podkreślając, że do tej pory ukazało się (jedynie badania eksperymentalne) niewiele prac oceniających hormony tkanki tłuszczowej – retinol 4 oraz białko angiopoetynopodobne 4. Formułując hipotezę badawczą

Kafr

założyła, że retinol 4. oraz białko angiopoetynopodobne 4. wykazują związek ze stanem odżywiania oraz wpływają na metabolizm lipidowo – węglowodanowy.

Doktorantka postawiła w pracy następujące cele szczegółowe:

1. Ocenę stężenia RBP4 i ANGPTL4 w surowicy krwi pacjentów z otyłością z uwzględnieniem podziału na płeć
2. Analizę zależności między surowiczymi stężeniami RBP4 i ANGPTL4 z wybranymi parametrami antropometrycznymi, parametrami składu ciała, parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz wartościami ciśnienia tętniczego u pacjentów z otyłością
3. Analizę związku RBP4 i ANGPTL4 z innymi hormonami metabolizmu energetycznego, tj. leptyną i greliną aktywną u pacjentów z otyłością.

W rozdziale 3. Materiał i metody (winno być Pacjenci i metody) dokładnie podaje kryteria kwalifikacyjne włączenia i wykluczenia w tym bardzo dobrze zaplanowanym badaniu, przebieg rekrutacji oraz metodykę badań.

Do badania włączono 60 pacjentów w średnim wieku $46,1 \pm 11,3$ lat z otyłością prostą (40 kobiet i 20 mężczyzn) z $BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$ i 40 zdrowych ochotników (26 kobiet i 14 mężczyzn) z $BMI 18,5 \leq 24,9 \text{ kg / m}^2$, którzy stanowili grupę porównawczą. U wszystkich badanych przeprowadzono pomiary antropometryczne i analizę składu ciała oraz wykonano pomiar RR. W próbkach krwi żyłnej pobranej na czczo oceniono stężenia RBP4, ANGPTL4, greliny i leptyny oraz glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL i triacylogliceroli. Stopień insulinooporności wyliczono na podstawie wskaźnika HOMA – IR.

Stężenia poszczególnych hormonów oznaczano metodą Elisa, wykorzystano testy RBP4 – przy użyciu testu Assaypro, ANGPTL4 – przy użyciu testu Sunred Biological Technology, stężenie leptyny stosując zestaw DRG Instruments GmbH, natomiast greliny aktywnej używając EMD Millipor Corporation.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica 10.0. Wszystkie analizy przeprowadzono przy poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, a zależność uznano za istotną przy $p < 0,05$.

Na realizację badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badania zostały częściowo sfinansowane w ramach grantu uczelnianego dla młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki badań własnych (rozdział 4.) mgr Emilia Korek przedstawiła bardzo dokładnie i przejrzysto w 11 podrozdziałach w formie opisowej oraz w 37 tabelach ilustrując wyniki na 18 rycinach. Nie stwierdziła istotnych różnic w surowicznych stężeniach RBP4 i ANGPTL4 pomiędzy grupami tj. pacjentów z otyłością i grupą osób z prawidłową masą ciała. Nie odnotowała różnic w stężeniach badanych adipokin zależną do płci badanych. Ciekawym jest wynik wskazujący na istotnie statystycznie dodatnią korelację RBP4 w surowicy z wiekiem u pacjentów z otyłością oraz ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu całkowitego i stężeniem HDL – cholesterolu u osób z prawidłową masą ciała.

Laaps

Doktorantka stwierdziła, że stężenie ANGPTL4 w surowicy wykazywało istotny związek ze stężeniem leptyny i greliny aktywnej u wszystkich badanych. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między stężeniem adipokin RBP4 i ANGPTL4 w surowicy a badanymi parametrami antropometrycznymi, składu ciała, gospodarki lipidowej i węglowodanowej a także wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Na uwagę zasługuje fakt, że część wyników pracy doktorskiej mgr Emilii Korek zostało przedstawionych na konferencjach naukowych i opublikowanych w materiałach konferencyjnych i tak:

„Stężenie nowych adipokin (białka wiążącego retinol 4 oraz białka angiopoetynopodobnego 4) w surowicy a wybrane parametry antropometryczne, biochemiczne i ciśnienie tętnicze u otyłych kobiet i mężczyzn” autorów Korek E i wsp. na XV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 2016 roku w Sopocie i opublikowane w *Arterial Hypertension* 2016. 20(3), 186 – 187 oraz „Ocena stężenia białka wiążącego retinol 4 w surowicy krwi pacjentów z otyłością prostą” autorów Korek E., Chęcińska Z., Kraus H. na IX Konferencji Adeptów Fizjologii w 2015 roku w Gdańsku.

Zachęcam Doktorantkę do dalszych publikacji ciekawych i wartościowych pod względem naukowym i poznawczym wyników badań własnych zawartych w rozprawie doktorskiej.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka postawiła 6 wniosków odpowiadających celom szczegółowym pracy:

1. Stężenia RBP4 i ANGPTL4 w surowicy nie są zależne od płci i parametrów antropometrycznych badanych osób i nie mogą być traktowane jako marker stanu odżywienia.
2. Brak związku między stężeniami RBP4 i ANGPTL4 a zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej sugeruje, że prawdopodobnie tkanka tłuszczowa nie jest głównym źródłem tych hormonów w krążeniu u ludzi.
3. Brak korelacji między stężeniami RBP4 i ANGPTL4 a parametrami gospodarki lipidowej wskazuje, że adipokiny te nie są bezpośrednio zaangażowane w metabolizm lipidów u pacjentów z otyłością.
4. Stężenie RBP4 i ANGPTL4 w surowicy nie wykazują związku z podwyższonym stężeniem insuliny i insulinoodpornością mierzoną wskaźnikiem HOMA – IR, co sugeruje, że adipokiny te nie są bezpośrednio zaangażowane w regulację procesu oporności tkanek na insulinę u pacjentów z otyłością.
5. Brak korelacji między stężeniami RBP4 i ANGPTL4 a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego sugeruje, że adipokiny te nie są bezpośrednio zaangażowane w regulację ciśnienia tętniczego u pacjentów z otyłością.
6. Istotne zależności między stężeniem ANGPTL4 a stężeniem leptyny i greliny aktywnej w surowicy u wszystkich badanych osób wskazują na możliwość udziału tej adipokiny w regulacji homeostazy energetycznej niezależnie od stanu odżywienia i zaburzeń metabolicznych, co wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Najważniejszy jest wniosek końcowy, rzetelny i krytyczny do otrzymanych wyników badań, że pozostaje niejasne czy retinol 4 i białkoangiopoetyczne należy uznać za czynniki patogenne, czy raczej prewencyjne w rozwoju zespołu metabolicznego.

Słusznie mgr Emilia Korek podkreśla, we wniosku końcowym, że potrzebne są dalsze badania do których Doktorantkę zachęcam, aby wskazać inne czynniki odgrywające rolę w regulacji stężeń badanych hormonów tkanki tłuszczowej w otyłości oraz że „w świetle przedstawionych wyników, przydatność kliniczna oznaczenia RBP4 i ANGPTL4 w diagnostyce zaburzeń metabolicznych i monitorowanie pacjentów z otyłością wydaje się być wątpliwa”.

Do pracy dołączone jest streszczenie w języku polskim i angielskim.

Bibliografia obejmuje 252 pozycje piśmiennictwa.

Podsumowanie.

Praca mgr Emilii Korek jest ciekawym, bardzo dobrze zaplanowanym i wzorowo zrealizowanym studium naukowym, ma wysoką wartość poznawczą. Uzyskane wyniki powinny być przyczynkiem do dalszych badań nad nowo poznanymi adipokinami. Rozprawa została przygotowana starannie, wzorowo również przygotowana pod względem graficznym. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością wiedzy teoretycznej w zakresie przedmiotu rozprawy o czym świadczy kompetentnie przygotowany wstęp pracy.

Wytyczone cele szczegółowe zostały jasno sformułowane.

Dobór grupy badanej nie budzi moich zastrzeżeń.

Metodyka badań została jasno przedstawiona.

Wyniki badań własnych przedstawiono zrozumiale.

Dyskusja jest przeprowadzona dojrzałe, merytorycznie bardzo dobrze.

Wnioski oraz wniosek końcowy sformułowane krytycznie odpowiadają na zadane w celu pracy zadania.

Nie mam uwag do pracy.

Tak przygotowana i zrealizowana praca na stopień doktora nauk medycznych mgr Eweliny Korek jest niewątpliwie zasługą promotora prof. dr hab. n. med. Hanny Kraus.

Zatem przedstawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Emilii Korek do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a z uwagi na moją wysoką ocenę pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

prof. dr hab. n. med.


Mieczysława Czerwionka – Szaflarska