



Prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-054 Białystok
Ul. Mieszka I-go 4B

Białystok, dn.26.06. 2024

Recenzja pracy doktorskiej

lek. Małgorzaty Mirr na podstawie cyklu prac pt. „Analiza wpływu insulinooporności na stężenia wybranych parametrów biochemicznych i hormonalnych u pacjentów z otyłością”

Insulinooporność jest stanem patologicznym wynikającym z zaburzeń metabolicznych, w których dochodzi do upośledzenia wrażliwości różnych tkanek ludzkiego organizmu, m.in. mięśni, tkanki tłuszczowej, komórek wątroby i innych na działanie hormonu trzustkowego insuliny. Insulinooporność może mieć charakter pierwotny lub wtórny, który prowadzi do metabolicznego zaburzenia homeostazy glukozy. Do czynników mających wpływ na jej powstawanie zaliczamy różne czynniki genetyczne i środowiskowe, ale najsilniejszym wydaje się wpływ cytokin zapalnych wytwarzanych przez tkankę tłuszczową wisceralną, które uszkadzają szlaki postreceptorowe dla insuliny (głównie TNF- α , rezystyna, IL-6), co świadczy, że jest to proces patologiczny mówiący o zaburzeniu funkcji endokrynej adipocytów trzewnych. Insulinooporność jest zaburzeniem przebiegającym stopniowo, mogącym rozwijać się przez kilka lat, może doprowadzić do zaburzeń glikemii na czczo, nieprawidłowej tolerancji glukozy, a wreszcie może być bezpośrednią przyczyną cukrzycy typu 2, zespołu policystycznych jajników (PCOS), chorób układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza miażdżycy), niealkoholowego stłuszczenia wątroby czy zespołu metabolicznego. Patogeneza insulinooporności jest procesem złożonym i nie została jeszcze w pełni wyjaśniona.

L.O.

Prawdopodobnie może być ona wynikiem predyspozycji genetycznych, ale nadal nie ustalono definitywnie, które z różnych mechanizmów insulinooporności są mechanizmami pierwotnymi, czyli są wykładnikiem ekspresji określonej mutacji genetycznej, a które z nich pojawiają się wtórnie w przebiegu choroby otyłościowej. Pewne jest natomiast, że na czynniki genetyczne nakładają się różne czynniki środowiskowe, takie jak wpływ środowiska zewnętrznego, zwiększone podażę energii z pokarmem, głównie z tłuszczów zwierzęcych i łatwo przyswajalnych posiłków węglowodanowych. Ogromne znaczenie ma także zbyt mała aktywność fizyczna, związana ze zmianą trybu życia. Istotną rolę w rozwoju insulinooporności odgrywa również stres, który sprzyja zaburzeniom metabolicznym z nadmiernym pobudzeniem współczulnego układu nerwowego. Złożoność tego procesu oraz różny przebieg kliniczny sprawiają, że nadal nie mamy dobrych mierników insulinooporności w ustroju. Za złoty standard oceny wrażliwości tkanek na insulinę uznaje się metodę euglikemicznej klamry metabolicznej. Jest to jednak metoda czasochłonna i kosztowna, dlatego w praktyce klinicznej częściej stosuje się wskaźniki pośrednie, tj. HOMA-IR. Część autorów proponuje wykorzystanie wskaźników pośrednich opartych o wyniki badań biochemicznych, które również zostały wykorzystane przez Doktorantkę.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zbiorem tematycznie powiązanych czterech anglojęzycznych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, gdzie Doktorantka jest pierwszym autorem tych publikacji. Świadczy to o Jej dużym udziale w projektowaniu i wykonaniu badań, na podstawie których możliwe było opracowanie tego manuskryptu. Łączna punktacja czterech prac włączonych do rozprawy doktorskiej ma współczynnik oddziaływania Impact Factor 13.604 pkt. oraz 380 punktów MEiN.. Praca ma typowy układ dla tego typu pracy doktorskiej, przedstawianej w formie cyklu publikacji. Składa się z komentarza do rozprawy doktorskiej (w języku polskim), wykazu użytych skrótów, streszczenia (w języku polskim i angielskim), kopii czterech publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów, którzy wyrazili zgodę na wykorzystanie tych publikacji dla potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego, a następnie do obrony pracy doktorskiej lek. Małgorzaty Mirr, części dotyczącej uchwał Komisji Bioetycznej wyrażających zgodę na realizację tematu projektu pt.: „Analiza wpływu insulinooporności na stężenia wybranych parametrów biochemicznych i hormonalnych u pacjentów z otyłością” (Uchwała nr 1152/19 z dnia 05 grudnia 2019 r. oraz Uchwała 117/22 z dnia 17 lutego 2022 r.), gdzie lek. Małgorzata Mirr była głównym badaczem (kierownik projektów - prof. dr hab. Maciej Owecki).

l.w.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 35 stron. Dotyczy cyklu czterech oryginalnych prac, które przed publikacją w anglojęzycznych czasopismach zostały już zrecenzowane:

1. „An Update to the WISP-1/CCN4 Role in Obesity, Insulin Resistance and Diabetes”

Autorzy: Małgorzata Mirr, Maciej Owecki

Czasopismo: Medicina (Kaunas) 2021; 57(2): 100-104

Impact Factor: 2,948 pkt

Punktacja MEiN: 40 pkt

2. „Newly proposed insulin resistance indexes called TyG-NC and TyG-NHtR show efficacy in diagnosing the metabolic syndrome”

Autorzy: M. Mirr, D. skrypnik, P. Bogdański, M. Owecki

Czasopismo: J Endocrinol Invest 2021; 44(12): 2831-2843

Impact Factor: 4,256 pkt

Punktacja MEiN: 100 pkt

3. „Serum Asprosin Correlates with Indirect Insulin Resistance Indices”

Autorzy: Małgorzata Mirr, Anna Braszak-Cymerman, Aleksandra Ludziejewska, Matylda Kręgielska-Narozna, Paweł Bogdański, Wiesław Bryl, Maciej Owecki

Czasopismo: Biomedicines 2023; 11(6): 1568-1579

Impact Factor: 4,7 pkt

Punktacja MEiN: 100 pkt

4. „The correlation between two potentially antagonistic human adipocytokines WISP-1 and CTRP1 and their association with insulin resistance”

Autorzy: Małgorzata Mirr, Anna Braszak-Cymerman, Aleksandra Ludziejewska, Matylda Kręgielska-Narozna, Paweł Bogdański, Maciej Owecki

Czasopismo: Ann Agric Environ Med. 2023; 30(3): 555-560

Impact Factor: 1,7 pkt

Punktacja MEiN: 140 pkt

Cykl tych publikacji opatrzony jest komentarzem w języku polskim. Składa się ze wstępu, postawionych celów badawczych, materiału i wykorzystanych metod, podsumowania uzyskanych wyników, krótkiego komentarza lek. Małgorzaty Mirr, ograniczeń pracy, perspektyw klinicznych i wniosków podsumowujących całość wykonanych badań oraz bibliografii. Wstęp jest bardzo krótkim przedstawieniem epidemiologii otyłości, jako choroby, omówieniem wskaźników służących do oceny otyłości i insulinooporności oraz omówieniem adipokin i adipocytokin wydzielanych przez tkankę tłuszczową (w szczególności tych

L.O.

uczestniczących prawdopodobnie w patogenezie oporności na insulinę: asprozyna, białko 1 szlaku sygnałowego indukowanego przez Wnt-1 i białko 1 związane z C1q/TNF).

W rozprawie postawiono następujące cele badawcze:

1. Scharakteryzowanie zaburzeń biochemicznych i hormonalnych występujących w grupie otyłych pacjentów z insulinoopornością wraz z analizą piśmiennictwa
2. Zbadanie przydatności pośrednich wskaźników insulinooporności w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego oraz zaproponowanie dwóch nowych wskaźników TyG-NC i TyG-NHtR
3. Zbadanie zależności pomiędzy pośrednimi wskaźnikami insulinooporności a surowiczymi stężeniami asprozyny u pacjentów bez cukrzycy
4. Zbadanie korelacji pomiędzy parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi i wskaźnikami insulinooporności a stężeniami adipokin WISP-1, CTRP1 i asprozyny
5. Zbadanie korelacji pomiędzy surowiczymi stężeniami adipocytokin WISP-1 i CTRP1.

Realizację celów przedstawiono w czterech pracach wykonanych w Zakładzie Zdrowia Publicznego oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Poznaniu w latach 2019-2023. W pierwszej pracy przeprowadzono analizę piśmiennictwa na temat białka WISP-1 oraz jego roli w otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2. Następnie wykonano badanie retrospektywne na podstawie analizy danych pacjentów badanych w latach 2015-2019, które miało na celu porównanie przydatności diagnostycznej znanych wskaźników insulinooporności oraz oszacowanie przydatności dwóch nowo zaproponowanych wskaźników oporności na insulinę: wskaźnik TyG-NC (wskaźnik triglicerydowo-glukozowy-obwód szyi) oraz TyG-NHtR (wskaźnik triglicerydowo-glukozowy- wskaźnik szyja-wzrost) oraz ich przydatności w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego u pacjentów bez cukrzycy. Stwierdzono, że wszystkie oceniane pośrednie indeksy insulinooporności (TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WHtR, TyG-NC, TyG-NHtR, TG/HDLc, METS-IR) mogą identyfikować osoby z zespołem metabolicznym, przy czym najwyższe AUC dla poszczególnych wskaźników zależało od płci i masy ciała badanych. Również nowo zaproponowane wskaźniki TyG-NC i TyG-NHtR wykazywały istotną wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego (ZM) we wszystkich grupach i u obu płci. Jednak zarówno TyG-NC jak i TyG-NHtR wykazywał najwyższą przydatność w wykrywaniu ZM w grupie z prawidłową masą ciała, a najmniejszą w grupie pacjentów z otyłością. Nie przewyższały też te wskaźniki swoją wartością diagnostyczną prostych wskaźników TyG i TG/HDLc.

L.O.

W kolejnej publikacji z cyklu przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego przekrojowego prowadzonego w latach 2020-2022, którego celem była ocena różnic między stężeniem w surowicy asprozyny u pacjentów z otyłością i bez otyłości, jak również oszacowanie korelacji pomiędzy stężeniem asprozyny w surowicy a pomiarami antropometrycznymi i wskaźnikami insulinooporności. Wykazano, iż stężenia asprozyny były istotnie wyższe u pacjentów z otyłością, wyższe u kobiet niż u mężczyzn oraz stężenia te korelowały dodatnio z wartościami hemoglobiny glikowanej. U kobiet odnotowano najwyższe współczynniki korelacji dla masy ciała, BMI oraz TyG-BMI (dla poszczególnych badanych współczynników i wskaźników siła korelacji zależała od masy ciała badanych). Wśród mężczyzn najwyższe współczynniki korelacji obserwowano pomiędzy asprozyną w surowicy a masą ciała, wskaźnikiem WC, TyG-WC i TyG-BMI. Asprozyna dodatnio korelowała z badanymi współczynnikami insulinooporności, a najsilniejsze korelacje u obu płci wykazały TyG-BMI i TyG-WC. Uzyskano również dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem asprozyny a współczynnikami niezależnymi od masy ciała – TyG oraz TG/HDLc oraz hemoglobina glikowaną. Może to świadczyć, iż asprozyna może mieć znacząca rolę w patogenezie insulinooporności.

W ostatniej publikacji z cyklu przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego przekrojowego prowadzonego w latach 2020-2021, którego celem było oszacowanie korelacji pomiędzy surowiczymi stężeniami adipokin WISP-1 i CTRP1 wśród pacjentów bez cukrzycy. Kolejnym celem było zbadanie zależności pomiędzy stężeniem WISP-1 i CTRP1 a parametrami biochemicznymi i antropometrycznymi. Stwierdzono silniejsze korelacje tych adipokin u osób bez choroby otyłościowej. Stężenie w surowicy CTRP1 korelowało z: stężeniem insuliny na czczo, HOMA-IR, cholesterolem całkowitym, frakcji LDL i HDL (co ważne nie korelowało z wiekiem, masą ciała, BMI, FPG, hemoglobina glikowaną i stężeniem TG). Natomiast stężenia WISP-1 istotnie korelowały jedynie z stężeniem w surowicy cholesterolu HDL. Stężenia w surowicy zarówno WISP-1 jak i CTRP-1 nie różniły się u osób z różnym stopniem odżywienia, ani u pacjentów z insulinoopornością i bez niej ale były wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Na tej podstawie wykazano, że rola dwóch adipokin WISP-1 i CTRP1 w procesie insulinooporności może być przeciwstawna, ponieważ stężenia CTRP1 wzrastały wraz ze wzrostem wskaźnika HOMA-IR.

Podsumowując należy stwierdzić, iż Doktorantka podjęła się wielokierunkowej oceny wpływu różnych czynników na proces insulinooporności w ustroju pacjentów bez cukrzycy (białka asprozyny, oraz adipokin WISP-1 i CTRP1), jak również opracowania dwóch nowych pośrednich wskaźników insulinooporności TyG-NC i TyG-NHtR. Oszacowała ich wartości

L. J.

diagnostyczne w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego zarówno u osób z prawidłową masą ciała oraz u pacjentów z chorobą otyłościową. Wykazała, że oba te wskaźniki mają małą wartość diagnostyczną u osób z otyłością, ale zdecydowanie większą u osób z prawidłową masą ciała i być może były to osoby z zespołem MONW (metabolicznie otyłe osoby z należną masą ciała). Wymaga to jednak dalszych badań. Poza tym sprawdzała przydatność innych wskaźników i stwierdziła najwyższą przydatność wskaźników TyG i TG/DLc. Doktorantka badała również w surowicy stężenia asprozyny i jej korelacje ze wskaźnikami insulinooporności i wykazała istotne jej korelacje z pośrednimi wskaźnikami insulinooporności TyG i TG/HDLc u pacjentów bez cukrzycy. Badała także wpływ na regulację homeostazy węglowodanowej stężenia w surowicy adipokin WISP-1 i CTRP1, gdzie wykazała przeciwstawną ich rolę oraz to, że stężenie CTRP1 narastało w insulinooporności, co zdaniem Doktorantki może być wynikiem mechanizmu kompensującego. Uzyskane wyniki lek. Małgorzata Mirr bardzo krytycznie przedyskutowała z wynikami innych autorów sugerując potrzebę kontynuacji tego typu badań. Wszystkie prace włączone do cyklu były już recenzowane, opublikowane w dobrych czasopismach o znaczącym wskaźniku oddziaływania IF, co po części zwalnia mnie z ich recenzowania i ułatwia ocenę pracy. Niemniej jednak przedstawiony mi do recenzji cykl publikacji ma zarówno charakter poznawczy jak i implikacje kliniczne. Moje krytyczne uwagi dotyczą jednak faktu, że zarówno wstęp jak i komentarze do poszczególnych publikacji z cyklu zawierają dużo stygmatyzujących sformułowań, np. osoba otyła, otyły pacjent – zamiast osoba z otyłością czy pacjent z chorobą otyłościową lub chory na otyłość) i należałoby to poprawić. Podkreślenia wymaga również to, że Doktorantka już na studiach medycznych wykazywała zainteresowania pracą naukową – pracowała w studenckich kołach naukowych, m.in. SKN Zdrowia Publicznego, tworząc i publikując pierwsze prace naukowe dotyczące problematyki otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz innych wyzwań zdrowia publicznego. Swoje prace prezentowała również na krajowych konferencjach.

Uważam, że praca w pełni odpowiada wymogom stawianym tego typu pracom doktorskim. Dlatego też, wnoszę do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Małgorzaty Mirr do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

26.06.204 Białystok prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska