

**Dr hab. med. Wojciech Myśliński**  
**Klinika Chorób Wewnętrznych**  
**Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lek. Małgorzaty Mirr pt.: „Analiza wpływu insulinooporności na stężenia wybranych parametrów biochemicznych i hormonalnych u pacjentów z otyłością”.

Współczesny świat zмага się z wieloma epidemiami, jedną z nich, rozwijającą się w bardzo szybkim tempie, jest epidemia otyłości. Szacuje się, że otyłość występuje u ponad 600 mln ludzi na świecie, przy czym odsetek osób z otyłością jest szczególnie wysoki w krajach wysokorozwiniętych i dotyczy, niezależnie od sposobu zastosowanej metodologii oceny otyłości, nawet 1/3 populacji, jak to ma miejsce w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie lub Wielkiej Brytanii. Polskie badania epidemiologiczne wykazały obecność otyłości u ok. ¼ populacji kobiet i mężczyzn. Pewne rozbieżności dotyczące częstości występowania otyłości są zależne od sposobu jej definiowania, np. wg wskaźnika BMI, WHR, jak też przyjmowanych przez różne towarzystwa odmiennych kryteriów rozpoznawania otyłości brzusznej. Konsekwencje zdrowotne otyłości są złożone i obejmują zarówno następstwa dotyczące narządu ruchu, jak i powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze oraz procesy miażdżycowe, manifestujące się jako choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń domózgowych lub choroba tętnic kończyn dolnych. Schorzenia te są zależne od współistniejącej dyslipidemii i występujących ze zwiększoną częstością w grupie osób otyłych zaburzeń gospodarki



węglowodanowej, a kluczowym elementem patofizjologicznym jest insulinooporność. Do oceny wrażliwości tkanek na insulinę wykorzystuje się różne metody, w tym ocenę wskaźnika HOMA-IR lub stanowiącą złoty standard metodę euglikemicznej klamry metabolicznej. W praktyce wykorzystuje się także inne wskaźniki oparte na badaniach biochemicznych, np. wskaźnik trójglicerydowo-glukozowego.

Tkanka tłuszczowa stanowi także czynnik sprzyjający rozwojowi przewlekłego stanu zapalnego poprzez wydzielanie szeregu substancji o charakterze prozapalnych cytokin, a poprzez generowanie stresu oksydacyjnego otyłość, *per se*, może stanowić czynnik prowadzący do uszkodzeń naczyń mikro- i makrokrążenia. Ta często nieuświadomiana aktywność metaboliczna i endokrynną tkanki tłuszczowej stanowi nadal pasjonujący i nie do końca poznany temat badawczy. W ciągu 30 lat, od chwili odkrycia leptyny, rozpoznano ponad 600 białek wydzielanych przez komórki tkanki tłuszczowej, w tym takie jak stosunkowo dobrze już poznane rezystynę czy adiponektynę, po mniej znane w powszechnym obiegu adipokiny, często o przeciwwstawnym działaniu np. asprozynę, białko WISP-1 lub białko CTRP1.

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę składa się cykl 4 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, o łącznym IF wnoszącym 13.604 i łącznej punktacji MEiN 380 pkt. Jedna z prac uwzględnionych w dorobku ma charakter poglądowy, pozostałe prace stanowią publikacje oryginalne.

W pierwszej ze składających się na cykl pracy pt.: *„An Update to the WISP-1/CCN4 Role in Obesity, Insulina Resisatnce and Diabetes”* opublikowanej w Medicina (Kaunas) w 2021 roku dokonano przeglądu publikacji dotyczących białka WISP-1 (CCN4) z wykorzystaniem portalu PubMed. Zakres analizowanych prac obejmował lata 1998-2020, a dane płynące z omawianych publikacji wykazały wzrost stężeń WISP-1 korelujący ze wzrostem cytokin prozapalnych oraz wpływ WISP-1 na hamowanie stymulowanej insuliną syntezy glikogenu.

Kolejna z prac omawianego cyklu publikacyjnego lek. Małgorzaty Mirr pt.: *„Newly proposed insulin resistance indexes called TyG-NC and TyG-NHtR show efficacy in diagnosing the metabolic syndrome”* opublikowana w 2021 roku w



Journal of Endocrinol Invest poświęcona była retrospektywnej analizie danych pacjentów badanych w latach 2015-2019. Głównym celem pracy była próba oceny przydatności pośrednich wskaźników insulinooporności (TyG-NC i TyG-NHtR) w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego u chorych bez cukrzycy. Analizie poddano dane 665 pacjentów bez cukrzycy, nieleczonych lekami hipolipemizującymi, wyodrębnionych z pierwotnej grupy 1080 pacjentów. Wśród badanych pacjentów dominowały kobiety, ponad ¼ badanych cechowała się otyłością, natomiast kryteria zespołu metabolicznego spełniało około 35% badanych chorych. U badanych pacjentów oznaczano stężenia glukozy na czczo, cholesterolu HDL, trójglicerydów, dokonywano pomiarów antropometrycznych. Na podstawie powyższych pomiarów wyliczano wskaźniki antropometryczne oraz wskaźniki insulinooporności. Analiza statystyczna wykazała, że wszystkie poddane analizie pośrednie indeksy insulinooporności identyfikowały chorych z zespołem metabolicznym. Ponadto nowe wskaźniki TyG-NC i TyG-NHtR wykazały także istotną wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego. Wyniki analiz wskazują na rolę obwodu szyi jako czynnika ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego. Autorka stwierdziła, że w grupie chorych z prawidłową masą ciała lub nadwagą najwyższą wartość w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego wykazuje wskaźnik TyG, a w grupie pacjentów z otyłością wskaźnik TG/HDLc.

Celem kolejnej z uwzględnionych w rozprawie doktorskiej prac pt. „*Serum Asprosin Correlates with Indirect Insulin Resistance Indices*”, opublikowanej w Biomedicine w 2023 roku było porównanie stężeń asprozyny u pacjentów z otyłością i bez otyłości oraz sprawdzenie w tych grupach korelacji pomiędzy stężeniem asprozyny w surowicy oraz pomiarami antropometrycznymi i wskaźnikami insulinooporności (TyG, TyG-NC, TyG-NHtR, TyG-WC, TyG-WHtR, TyG-BMI i TG/HDLc). Badaniami objęto 100 pacjentów, w tym 50 z otyłością i 50 bez otyłości. Stężenia asprozyny były istotnie wyższe w grupie pacjentów z otyłością oraz korelowały pozytywnie ze stężeniami hemoglobiny glikowanej. W badaniu tym po raz pierwszy wykazano istotne statystycznie korelacje między stężeniami asprozyny a wskaźnikami insulinooporności TyG, jego pochodnymi i TG/HDLc u chorych bez cukrzycy.



Ostatnia z prac stanowiących składową rozprawy doktorskiej pt. *„The correlation between two potentially antagonistic human adipocytokines WISP-1 and CTRP1 and their association with insulin resistance”*, opublikowana w *Ann Agric Environ Med* w 2023 roku, została opracowana na podstawie badania przeprowadzonego w latach 2020-2022, którego celem było zbadanie korelacji między stężeniami adipokin WISP-1 i CTRP1 u chorych bez cukrzycy oraz zbadanie zależności między stężeniami WISP-1 i CTRP1 a analizowanymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi. Badaniami objęto 107 pacjentów obu płci, z przewagą kobiet, ze stwierdzaną u ponad 52% chorych otyłością. W badaniu tym wykazano dodatnią korelację między stężeniami WISP-1 i CTRP1, przy czym korelacja była silniejsza w grupie pacjentów bez otyłości. Stężenia WISP-1 i CTRP1 były istotnie wyższe w grupie kobiet. Autorka nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami z prawidłową oraz obniżoną wrażliwością na insulinę.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zaprezentowała 3 głównie wnioski, dotyczące istotnej wartości diagnostycznej nowych wskaźników insulinooporności (TyG-NC i TyG-NHtR) w diagnostyce zespołu metabolicznego, obecności istotnej korelacji między stężeniem asprozyny a pośrednimi wskaźnikami insulinooporności oraz istotnej korelacji między stężeniami WISP-1 i CTRP1.

Całość dysertacji liczy sobie 99 stron, zawierając opis aktywności i dorobku naukowego lek. Małgorzaty Mirr, z uwzględnieniem jej działalności naukowej w trakcie studiów oraz po ich ukończeniu. Prezentacja wyników badań przedstawiona jest na 15 stronach wraz z wykorzystanymi w omówieniu 74 pozycjami piśmiennictwa. Ponadto w rozprawie zawarte są oprócz streszczeń kopie artykułów stanowiących cykl publikacji wraz z odnośnymi oświadczeniami współautorów powyższych prac.

Prezentowany cykl prac ma charakter spójny, poruszający zagadnienia dotyczące zespołu metabolicznego, insulinooporności oraz aktywności cytokin u chorych z otyłością. Prezentowane w ramach rozprawy doktorskiej publikacje oryginalne mają charakter nowatorski, zwłaszcza te obejmujące opracowanie 2 nowych pośrednich wskaźników insulinooporności, takich jak TyG-NC i TyG-NHtR. Także wykazanie istotnej korelacji między stężeniami adipokin WISP-1 i CTRP1 ma



charakter nowatorski i stanowi bardzo dobry punkt wyjścia do dalszych pogłębionych badań z zakresu patofizjologii adipokin w otyłości i insulinooporności. Grupy badane były liczne, a analizy statystyczne przeprowadzone w sposób prawidłowy. Prace uwzględnione w rozprawie przeszły proces recenzencki, posiadają wysoki wskaźnik IF, a tym samym ich wartość nie budzi zastrzeżeń, ponadto zakres poruszanych zagadnień w powyższych pracach był szerszy niż wynikać by to mogło z danych uwzględnionych w rozprawie.

Jedyna uwaga, jaką kieruję do Doktorantki (zresztą dotycząca większości rozpraw doktorskich o charakterze zbioru publikacji) to brak rozdziału o charakterze Dyskusji, który stanowiłby spójny komentarz do uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Co prawda w pracy znajdujemy Podsumowania dotyczące wyników poszczególnych prac, ale własny komentarz o charakterze zbiorczym stanowiłby na pewno ciekawy element Rozprawy. Żywię nadzieję, że w oparciu o ten materiał Doktorantka pokusi się o napisanie pracy o charakterze pogładowym, zwłaszcza, że prezentowane przez Doktorantkę dane nie stanowią powszechnej wiedzy lekarskiej.

Dorobek naukowy Doktorantki, jak również jej pozostałą aktywność naukową należy uznać za w pełni satysfakcjonującą, dlatego też składam do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie lek. Małgorzaty Mirr z Zakładu Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stwierdzam równocześnie, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki.

Lublin, 25.06.2024

  
Dr hab. med. WOJCIECH MYŚLIŃSKI  
Specjalista chorób wewnętrznych  
angiologii i hipertensjologii  
8473495  
Tel. 602-118-369