

Łódź, 30 czerwca 2015 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Agnieszki Janus**

***Wpływ insulinooporności i hiperinsulinemii
na funkcje śródbłonna naczyniowego i płytek krwi u młodych mężczyzn***

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Janus jest oryginalnym opracowaniem niezmiernie aktualnego i ważnego zagadnienia współczesnej medycyny. Znaczenie wpływu zaburzeń metabolicznych będących konsekwencją nadwagi, a przebiegających z insulinoopornością na ryzyko sercowo-naczyniowe jest jednym z kluczowych obszarów badawczych tak w diabetologii, jak kardiologii i angiologii, a wyniki badań z tego zakresu bezpośrednio kształtują zasady prewencji i farmakoterapii chorób układu krążenia. Ze względu jednak na złożoność zagadnienia – prowadząc badania z tego zakresu należy analizować wiele zróżnicowanych parametrów naczyniowych, komórkowych, biochemicznych, hormonalnych – przeprowadzenie badania w sposób prawidłowy i pozwalający wyciągnąć wiarygodne wnioski jest bardzo trudne. Związek pomiędzy insulinoopornością a występowaniem chorób układu krążenia, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego, jest stale badany od ponad 30 lat (por. E. Ferrannini i wsp., *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 350-7) i odkrywane są coraz to nowe powiązania pomiędzy zaburzoną czynnością insuliny a regulacją funkcji układu krążenia (np. por. komentarz M. Soleimani, *Kidney Int.*, 2015; 87: 497-9). A zatem lek. A. Janus stawiając sobie za cel ocenę stanu śródbłonna naczyniowego i jego funkcji

wazodylatacyjnej, a także czynności płytek krwi oraz aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) u osób młodych, bez otyłości, cukrzycy i nietolerancji glukozy, za to charakteryzujących się insulinoopornością i hiperinsulinemią podjęła się niełatwego zadania, które jednak bardzo dobrze zrealizowała. Ze względu na wielokierunkowość przeprowadzonego badania oraz poziom skomplikowania analizowanego zagadnienia należy także wysoko ocenić sam wybór tematu pracy.

Praca, zachowując typowy układ, obejmuje jedynie 82 strony samego tekstu – i za zwięzłość przedstawienia przeprowadzonego badania należą się Doktorantce słowa uznania. We Wstępie (zajmującym klasycznie 1/3 pracy) opisano działanie insuliny i aktywowane przez nią szlaki sygnałowe, przedstawiono szeroko zjawisko insulinooporności, a następnie zaprezentowano związki pomiędzy nim a funkcjonowaniem śródbłonna, płytek krwi i układu RAA. Należy pogratulować Autorce, że nie uległa pokusie, aby szeroko przedstawiać we Wstępie każde z tych zagadnień – uczyniłoby to pracę recenzenta nieprawdopodobnie bardziej uciążliwą, gdyż rozprawa byłaby kilkakrotnie dłuższa, a jej walor poznawczy przecież nie uległby wówczas proporcjonalnemu wzrostowi.

Ambitne cele pracy – wspomniana ocena stanu i funkcji wazodylatacyjnej śródbłonna naczyniowego, możliwości aktywacji płytek krwi oraz aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) u zdrowych młodych mężczyzn, bez nadwagi, cukrzycy i nietolerancji glukozy, za to charakteryzujących się insulinoopornością i hiperinsulinemią oraz określenie kolejności pojawiania się zaburzeń metabolizmu glukozy oraz dysfunkcji śródbłonna i płytek krwi jako czynników ryzyka rozwoju cukrzycy – zostały sformułowane stosunkowo przejrzysto, chociaż przedstawienie ich w punktach ułatwiłoby jeszcze bardziej ich zrozumienie.

W części poświęconej metodyce badania Doktorantka opisała wyczerpująco (aż na 13 stronach) zasady doboru grupy składającej się z 79 osób, podziału na podgrupy, a także protokół

i przebieg badania oraz wykonane procedury. Bardzo słusznie najwięcej miejsca poświęcono opisowi prób czynnościowych i licznych oznaczeń biochemicznych, one to bowiem stanowią o wartości i oryginalności pracy. Zwięźle i poprawnie przedstawiono trafnie dobrane metody analizy statystycznej.

Imponujące wrażenie sprawia opis wyników (33 strony!) – przy pomocy tabel i rycin przedstawiono rezultaty przeprowadzonych prób czynnościowych i oznaczeń laboratoryjnych, podano wyniki obliczeń korelacji jednowymiarowej i analizy wieloczynnikowej. Z punktu widzenia przejrzystości prezentacji wyników ważne jest wyróżnienie przez Doktorantkę kolorem czerwonym tych danych, w przypadku których stwierdzono znamienność statystyczną. Odczuwalny jest natomiast brak zwięzłego podsumowania tak wielu uzyskanych wyników.

Stosunkowo krótka, wnikliwa i prowadzona z właściwym do uzyskanych wyników dystansem dyskusja jest dowodem na biegłość Doktorantki w interpretacji złożonych serii wyników, wysokich umiejętności kojarzenia rezultatów badań czynnościowych z wynikami oznaczeń biochemicznych oraz dogłębnej znajomości doniesień naukowych z zakresu badanej dziedziny. Bardzo wyraźnie w tej części pracy podkreślono ograniczenia badania, z których tak naprawdę istotne znaczenie ma jedynie niewykonanie doustnego testu obciążenia 75 glukozy – przeprowadzenie tego badania dostarczyłoby cennych danych nt. wpływu gwałtownego wzrostu stężenia insuliny na badane parametry, a także pozwoliłoby wykluczyć osoby z nietolerancją glukozy jakiegokolwiek stopnia. Ze względu na stopień skomplikowania analizowanych problemów podzielenie Dyskusji na podrozdziały pomogłoby w jej zrozumieniu i docenieniu jej wysokiej jakości naukowej i intelektualnej.

Pracę wieńczy siedem wniosków, które trafnie podsumowują uzyskane wyniki, są zgodne z celami postawionymi w pracy, zostały w całości wyprowadzone z przeprowadzonego badania i rzetelnie oddają sens pracy. Wskazują one bardzo wyraźnie i przekonująco, że młode osoby z insulinoopornością i hiperinsulinemią, bez otyłości i zaburzeń gospodarki węglowodanowej,

charakteryzują się istotnym nasileniem czynników ryzyka chorób układu krążenia: podwyższeniem wartości ciśnienia tętniczego, tendencją do aterogennej dyslipidemii, osłabieniem działania antyagregacyjnego kwasu acetylosalicylowego i nasileniem tendencji do aktywacji płytek krwi (wnioski 2., 3. i 5.). Bardzo ważne jest stwierdzenie przez Doktorantkę, że na tak wczesnym etapie zaburzeń metabolicznych działanie wazodylatacyjne śródbłonna jest zachowane (wniosek 6.)

Największą wartość pracy doktorskiej lek. A. Janus stanowi zintegrowanie w warunkach *in vivo*, u zdrowych nieotyłych mężczyzn, w skomplikowanym lecz wykonalnym protokole wielu różnych metod badawczych pozwalających bardzo dokładnie ocenić czynność śródbłonna i płytek krwi w bardzo wczesnej fazie zaburzeń metabolicznych, typowo towarzyszących otyłości oraz wykazanie, że u tych właśnie zdrowych zasadniczo mężczyzn w przypadku istnienia insulinooporności zaburzenia te już są obecne. Wyniki przeprowadzonego badania bardzo dobrze wpisują się w obowiązującą od kilku lat, a wywiedzioną z opublikowanych w 2008 r. wyników badań ACCORD, VADT i ADVANCE, zasadę jak najbardziej intensywnego leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej od samego początku ich stwierdzenia.

Przy tej bardzo pozytywnej ocenie całej pracy recenzent ma także obowiązek wskazać pewne niedopatrzenia i niedociągnięcia, których usunięcie poprawi jakość pracy i ułatwi w przyszłości opublikowanie wyników recenzowanej rozprawy doktorskiej:

1. Istnienie zespołu metabolicznego jako odrębnej jednostki chorobowej jest od dłuższego czasu bardzo kwestionowane, w pracy brak jest krytyki koncepcji tego zespołu.
2. Definicja insulinooporności podana na str. 15 („ponad 200 j. insuliny”) jest definicją kliniczną, orientacyjną i w kontekście prowadzonego badania nieadekwatną – w pracy nie brali udziału chorzy na cukrzycę. Najtrafniej jest określać insulinooporność

albo poprzez iloraz dobowej dawki insuliny i masy ciała (w j./kg; u chorych na cukrzycę), albo poprzez określenie wskaźnika HOMA-IR (u osób bez cukrzycy). Nie podano w pracy uzasadnienia przyjęcia jako progu rozpoznania insulinooporności wartości HOMA-IR 2,7 – zwykle jest to 2,0 lub 2,2.

3. Niektóre z wykresów korelacji stworzono na podstawie bardzo małej liczby chorych (np. tylko pięciu – ryc. 22) – trudno takie wyniki traktować jako wiarygodne.
4. Część wyników przedstawiono w sposób nie do końca jasny - np. na str. 49 w początkowej części trzeciego akapitu nie wiadomo dane dotyczące których grup są podawane.
5. W całej pracy używane jest określenie cukrzyca typu „II” (np. str. 10, 17, 86, 87), podczas gdy od kilkunastu lat powszechnie stosuje się numerację arabską („typu 2”). Jest to drobiazg, ale może sugerować niewielki kontakt autora danego tekstu z aktualnym piśmiennictwem diabetologicznym.

Powyższe drobne uwagi – głównie mające za zadanie wskazanie możliwości uzupełnienia pracy i poprawy jakości prezentacji jej wyników, gdyż całość badania przeprowadzono prawidłowo – nie umniejszają ogólnie bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. A. Janus. Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wartościową i oryginalną analizę jednego z najbardziej istotnych obecnie problemów współczesnej medycyny – zapobiegania chorobom układu krążenia. Badanie zostało przeprowadzone w sposób kompleksowy i z wykorzystaniem nowoczesnych metod naukowych, zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną. Wnioski z pracy – co jest w mojej ocenie bardzo ważne – mogą mieć także istotne zastosowanie praktyczne.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Janus do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką jakość naukową przeprowadzonego badania, jego kompleksowość i oryginalność podejścia do analizowanego zagadnienia wnoszę o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.



prof nadzw. dr hab. med. Leszek Czupryniak