

Katowice, 22.04.2015 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza *Agnieszki Janus* z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zatytułowanej: „Wpływ insulinooporności i hiperinsulinemii na funkcje śródbłonka naczyniowego i płytek krwi u młodych mężczyzn”.

Układ rozprawy doktorskiej zawierającej 114 stron jest typowy, a składa się z przejrzystego spisu treści, pięciostronicowego wykazu skrótów, spisu rycin i tabel, rozbudowanego wstępu, wyodrębnionych założeń i celów pracy, opisu metodyki i zastosowanych procedur doświadczalnych, wyników wzbogaconych dokumentacją tabelaryczną i niezwykle czytelnymi wykresami, jak również dyskusji podzielonej na rozdziały, a podsumowanej wnioskami. Końcowymi punktami dysertacji są: piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W treści rozprawy Autorka powołuje się na 229 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Ponadto rozprawa zawiera 24 niezwykle czytelne, wydrukowane w kolorze ryciny, jak również pracę wzbogaca 10 przejrzystych tabel, w których wyniki znamienne są na szczęście wyróżnione kolorem czerwonym, co znacznie ułatwia ich interpretację. Warto też wspomnieć o początkowej stronie pełnej serdecznych podziękowań Autorki oraz o pięknym motcie, z którym Recenzent całkowicie się zgadza.

Istotą stanowiącą fundament niniejszej dysertacji jest:

- ocena naczyniorozkurczowej funkcji komórek śródbłonka w grupach na pozór zdrowych, młodych mężczyzn, których biochemiczną cechą była insulinooporność oraz hiperinsulinemia,
- pośrednia ocena charakterystyki aktywności przeciwzapalnej tychże komórek oraz ich właściwości antyagregacyjnych i antyangiogennych,
- ocena funkcji płytek krwi w aspekcie ich podstawowej, agregacyjnej funkcji.

To, co w tej części badania jest niezwykle cenne, a zarazem związane z farmakologicznymi zainteresowaniami Recenzenta, to ocena ich funkcji po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Tak na marginesie, Recenzent pragnie w tym miejscu wspomnieć, że w tego typu pracy powinno używać się wyłącznie nazw międzynarodowych leków (np. kwas acetylosalicylowy), a nie nazw handlowych (np. Aspiryna), a jeśli już, to nazwy handlowe winny być pisane wielką literą.

Problem oporności trombocytów na tzw. kardiologiczne dawki kwasu acetylosalicylowego jest wciąż niedoceniany, a o tyle istotny, że wobec stale rosnącej ilości osób z nadwagą oraz otyłością i związanym z tymi ostatnimi stanami wzrostem zachorowalności na schorzenia sercowo-naczyniowe, prewencja wtórna tym lekiem jest istotnie skuteczna, jednak nie u wszystkich chorych, co właśnie zostało opisane w niniejszej pracy. Jako że insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia, stanowią zjawiska towarzyszące nadmiernemu rozwojowi tkanki tłuszczowej, mogą one już na wczesnym etapie występowania powodować, a tym samym po części odpowiadać za obniżoną skuteczność tego typu farmakoterapii. Co niezwykle istotne, a co zostało odkryte przez Autorkę, zaburzenia w gospodarce insuliną dotyczyć mogą nie tylko „puszystego” ludzkiego fenotypu, ale również osób, a właściwie mężczyzn, o niemal prawidłowym wskaźniku masy ciała.

W tym miejscu Recenzent pragnie zwrócić uwagę na używane w manuskrypcie określenie „otyłość metaboliczna”. Jest ono co prawda sformułowaniem stosowanym w polskiej literaturze, jednak jest ono wysoce niefortunne, podobnie z resztą, jak modne ostatnio określenie „chirurgia metaboliczna”. Na szczęście Autorka stosując go użyła cudzysłowu, co bez wątpienia sugeruje Jej krytyczne podejście do tego typu słowotwórstwa.

Rozpoczynając analizę Niniejszej dysertacji Recenzent pragnie nadmienić, że powyższe kosmetyczne uwagi, jak i te, nieco szerszego kalibru, które będą miały miejsce poniżej, nie mają na celu krytyki merytorycznej istoty, ani wielkiego ducha naukowego owej pracy. Recenzent uważa ją bowiem za jedną z najlepszych, jakie było mu recenzować. Formułowane na tych stronach stwierdzenia mają jedynie sprowokować Autorkę do niewielkiej dyskusji i sprawić, aby ten manuskrypt, który mam nadzieję, doczeka się metamorfozy w wysmienitą publikację naukową, stał się jeszcze bardziej gładki i przejrzysty tak, aby przyszedł czytelnik, który rozpędzi się w czytaniu i z zapartym tchem dobiegnie do jego kresu, pozostał na długo oniemiały i oszołomiony perfekcjonizmem oraz dojrzałością naukową i literacką Autorki. Zatem z obowiązku Recenzent czyni swoją powinność.

Pierwszy akapit wstępu napawa czytelnika znacznym przerażeniem, ponieważ straszy go lawinowo wzrastającą śmiertelnością. Prosiłbym jednak Autorkę o wyjaśnienie w krótkich żołnierskich słowach, dlaczego mimo tak czarno przedstawionego stanu rzeczy, jak i niezbyt dobrych, a wspomnianych perspektyw sercowo-naczyniowych, ludzie żyją jednak coraz dłużej, a i prognozy co do czasu ich przyszłej ziemskiej egzystencji również napawają optymizmem. W kolejnych częściach wstępu Autorka nie unika skomplikowanych i śmiałych rozważań z kręgu kliniki, jak i biochemii, co świadczy o Jej szerokiej wiedzy, naukowym doświadczeniu oraz nad wyraz rozbudowanym warsztacie badawczym Katedry, w której Pani Doktor pracuje. Umieszczone we wstępie graficzne schematy komórkowej transmisji sygnału niewątpliwie ułatwiają czytelnikowi orientację w meandrach wstępnych założeń Autorki. Wreszcie, co jest zupełnie zgodne z logiką wyводу tej części pracy, Recenzent znajduje w niej wyczerpujące i rzeczowe opisy charakterów poszczególnych patofizjologicznych aktorów całego, mającego za chwilę nastąpić, badawczego przedstawienia, co jednocześnie zapowiada jego długo oczekiwaną premierę. Kończąc wstęp, Doktorantka przedstawia czytelną przesłankę, która sprowokowała Ją do podjęcia opisywanych w dysertacji badań.

W oparciu o aktualny stan wiedzy oraz najświeższą literaturę Autorka formułuje wyczerpujące założenia pracy, które przedstawia jednocześnie z jej celami. Nie jest to błędem, jednak w ocenie Recenzenta zabieg taki jest mało czytelny, ponieważ zaciemnia obraz obu wspomnianych. Według oceniającego w tym miejscu powinny znaleźć się wyodrębnione hipotezy, których numeryczne zobrazowanie znacznie ułatwiłoby dokonywany osąd, czy aby na pewno wnioski postawione na końcu pracy odpowiadają na uprzednio postawione hipotezy. W aktualnym układzie taka ocena jest dość kłopotliwa. Wg Recenzenta, ten etap manuskryptu winien składać się z syntetycznie i punktowo wyodrębnionych hipotez, a następnie krótko opisanych celów, które kolejno pokazałyby, jakimi metodami założone wcześniej hipotezy byłyby sprawdzane. I w końcu łatwiejsze byłoby stwierdzenie, czy postawione na końcu manuskryptu wnioski rzeczywiście odpowiadają na początkowo postawione hipotezy. Przykładem potwierdzającym istotność nieobecności tego rodzaju klamry literackiej jest brak końcowego wniosku, który odpowiedziałby na jeden z celów postawionych na stronie 35. Mianowicie w ostatnim akapicie tejże strony jest napisane, że celem pracy stało się m.in. określenie kolejności pojawiania się zaburzeń metabolizmu glukozy. Przeczytawszy manuskrypt kilkakrotnie Recenzent nie znalazł jednak odpowiedzi, czy

udało się takową kolejność określić, czyli czy założony początkowo cel pracy został spełniony, czy też nie.

W rozdziale metodycznym Doktorantka niezwykle umiejętnie przedstawia materiał badawczy i sposoby, którymi posłużyła się określając uprzednio postawione założenia. Złożoność zastosowanych metod oraz ich laboratoryjne zaawansowanie zachwyciły Recenzenta wywołując w nim nawet niewielkiego stopnia warsztatową zazdrość. W tym jednak miejscu pragnąłby On zauważyć, że badana grupa, mimo młodego wieku, nie była do końca zdrowa, jak jest to sugerowane na stronie 34 i 35. W kryteriach wykluczenia nie znajdują się bowiem takie patologie, jak hipertligrycydemia i nadwaga, o których istnieniu pośród rekrutów dowiedzieć się można z tabeli zamieszczonej na stronie 52 (TG 153 \pm 85 mg/dl; BMI 26 \pm 2,9 kg/m²). Te patologiczne zjawiska związane są ściśle z obecnością przewlekłego zapalenia o niewielkim stopniu nasilenia, które generować może *per se* zaburzenia w gospodarce insuliną oraz odpowiadać tym samym za obserwowane w wynikach podwyższone surowicze stężenia PAI-1 i obniżone wartości współczynnika tiolowego (str. 88). Recenzent pragnąłby też zapytać, czy z badania wykluczono chorych na nikotynizm, ponieważ w dalszej części metodyki jest napisane, że badani nie przyjmowali nikotyny 4-6 godzin przed badaniem czynności tętnic (FMD, str. 39). Takie sformułowanie sugeruje, że w grupie badanych, młodych i wysportowanych mężczyzn byli palacze tytoniu, co również nie pozostaje obojętne dla możliwości nasilenia mikrozapalenia w komórkach śródbłonna, co dla funkcji rozkurczowej naczynia nie pozostaje obojętne. Recenzent uprzejmie prosiłby też Autorkę o krótką wypowiedź, czy nie wydaje Jej się, iż klirens kreatyniny powinien być wyliczony w oparciu o obowiązujący obecnie algorytm MDRD, a nie o wzór Cockrofta-Gaulta?

Wyniki dysertacji przedstawiono na 34 stronach manuskryptu, przeplatając tekst niezwykle czytelnymi tabelami i wykresami, co niewątpliwie znacznie ułatwiło ocenę obszernego materiału badawczego. Na pochwałę zasługuje skrupulatność i konsekwencja opisu uzyskanych wartości liczbowych z wyraźnym podaniem istotności statystycznej w prezentacjach graficznych. Język zastosowany w omówieniu wyników jest precyzyjny i nie zawiera żadnych skrótów myślowych ani fraz emocjonalnych. Recenzent chciałby jedynie zwrócić uwagę na fakt, że w naukowym wnioskowaniu nie powinno wspominać się o tendencjach (str. 50), a jedynie o obecności lub braku istotności statystycznej. Tendencja statystyczna, czyli pewnego rodzaju przybliżenie, wrażenie, jakby oczekiwanie, rodzaj życzeniowej chęci podobna jest trochę do odcieni szarości, a nijak do soczystej bieli i czerni, zatem w naukach podstawowych nie powinna być przytaczana, aby nie powodować niepotrzebnego zamglenia ustanawianych wniosków.

Przeprowadzona przez Doktorantkę dyskusja jest ostrożna i krytyczna zarazem oraz zawsze idealnie odnosi się do pedantycznie opisanych wcześniej wyników. Kandydatka perfekcyjnie wiąże swoje obserwacje z rezultatami przedstawionymi w załączonym piśmiennictwie. Wykazuje wręcz niespotykaną orientację w badanych zagadnieniach oraz umiejętność interpretacji skomplikowanych przecież danych. Na szczególne uznanie zasługują fragmenty kończące większość podrozdziałów dyskusji, w których Autorka świadomie podkreśla pewnego rodzaju niedoskonałości metod oraz potrzeby przeprowadzenia kolejnych doświadczeń naukowych angażujących inny, jeszcze bardziej rozbudowany warsztat badawczy. Te autokrytyczne uwagi zasługują na szczególną pochwałę, ponieważ ukazują rzadko spotykaną obecnie w młodym pokoleniu cechę, jaką jest właśnie samokrytycyzm. Chciałbym jednak sprowokować Autorkę do kilku zdań wypowiedzi, oceniających możliwość odniesienia uzyskanych wyników do całości populacji, która jednak i na szczęście, składa się mniej więcej w połowie z kobiet, które w tym badaniu były dyskryminowane. Pytanie rodzi się dlatego, iż wiadomo, że podobnie jak emocje, tak i patomechanizmy oraz objawy chorób sercowo-

naczyniowych u płci pięknej przebiegają nieco odmiennie, choćby z powodu innej konstelacji hormonalnej. Fakt ten może manifestować się właśnie odmiennym charakterem reaktywności kobiecych trombocytów, komórek śródbłona, a może i nawet układu krzepnięcia.

Kończąc przedostatni akapit dyskusji Autorka przytacza obserwację innych autorów donoszących o tym, iż retinopatia cukrzycowa występująca w zaawansowanej, wieloletniej cukrzycy, związana może być z niedoborem insuliny, co kolejno powoduje wzrost ekspresji VEGF i w następstwie nieprawidłową proliferację naczyń siatkówki oka, natomiast zmniejszenie nasilenia tego patologicznego zjawiska związane jest z intensyfikacją insulinoterapii. Recenzent pragnąłby zapytać Autorkę, czy czasem obserwowany efekt nie jest jednak zależny od prawidłowego wyrównania glikemii, a nie od bezpośredniego wpływu insuliny na ekspresję VEGF oraz czy w ogóle możliwe jest zmniejszenie nasilenia już istniejących szeroko rozumianych powikłań mikroangiopatycznych, czy jedynie spowolnienie ich dalszego postępu.

Rozważania Autorki kończą jednoznacznie i elegancko sformułowane wnioski. Jedynie ostatni, siódmy punkt, przedstawiony został odrobinę na wyrost, ponieważ Doktorantka w pracy nie oceniała *de facto* wpływu insuliny na proliferację komórek śródbłona, a jedynie odnotowała wpływ insulinemii na stężenia VEGF. Do oceny proliferacji rzeczonych komórek należałoby przeprowadzić odpowiednie badania *in vitro*, na przykład na linii komórkowej, czym m.in. zajmuje się Recenzent, który dostrzega w tym momencie możliwości dalszej wspólnej wymiany myśli naukowej, a nawet zapoczątkowania współpracy międzyośrodkowej. Recenzent pragnie stwierdzić, iż wnioski opisujące wyższą reaktywność płytek, a obniżoną ich podatność na terapię kwasem acetylosalicylowym zasługują na najwyższe uznanie, ponieważ nakazują Mu, jako lekarzowi, w nieco inny sposób spoglądać na młodych mężczyzn, którzy pozornie wydają się zdrowi, a jednak mogą być niejednokrotnie obciążeni podwyższoną insulinemią.

Z wolna reasumując Recenzent pragnie przytoczyć słowa Konfucjusza, chińskiego filozofa i myśliciela (551–479 p.n.e), który miał w zwyczaju mawiać, że „ludzie potykają się nie o góry, ale o kretowiska”. Takimi niewysokimi kretowiskami, o które w przedłożonej do oceny pracy Recenzent z lekka się jednak potykał były nieliczne błędy edytorskie. Na przykład Autorka używa słów „przy pomocy”, choć w języku polskim, w traktowaniu instrumentalnym, winno stosować się „za pomocą”. Autorka posługuje się określeniem agregometria „impedacyjna” (str. 31) oraz „impedancyjna” (str. 47), a winno być impedancyjna, od słowa impedancja. Albo stosuje określenie „agoniści agregacji” zapominając, że słowo agonista w farmakologii oznacza substancję łączącą się z konkretnym receptorem, co dopiero wtedy wywołuje różnorakie efekty (np. aktywację trombocytów), natomiast samo pojęcie „agonistów agregacji” stanowi jedynie pewien skrót myślowy. I ostatnią już, niewielką uwagę, którą Recenzent chciałby tutaj zamieścić jest miejscami występująca niezgodność stosowanych badawczych terminów z „czystością” języka polskiego. Oczywiście swoista techniczna nowomowa jest w pewnych sytuacjach nieunikniona, jednak pamiętając o ustawowo obowiązującym puryzmie językowym powinno się w dysertacji, o ile wszakże jest to możliwe, zastosować terminologię polską nawet, jeśli wymaga ona nieco bardziej kwiecistych i rozbudowanych opisów. Następujące sformułowania szczególnie „dotknęły” Recenzenta: rewelatory (str. 10, 83), nadekspresja (str. 18 i kolejne), mediujących (str. 33), dylatacja tętnicy (str. 39), markery (str. 38 i kolejne), zadozowanie (str. 42), osoby hiperinsulinemiczne (str. 60) czy monitoring (str. 85). Co warto uwagi, wszystkie wymienione formy można przecież zastąpić pięknymi i ojczystymi frazami. Recenzent chce jednak podkreślić, że tego typu błahe niedociągnięcia niejednokrotnie są trudne do uniknięcia, zwłaszcza gdy tematyka jest hermetyczna, a otrzymane rezultaty zawile i czasem wręcz niejednoznaczne. Natomiast wyszczególnione uwagi w żaden sposób nie krytykują doskonalej

merytorycznej, ani formalnej strony pracy, a co za tym idzie nie podważają też niespotykanie wysokiej jej wartości naukowej, a są jedynie wynikiem zaczepnego charakteru Recenzenta.

W konkluzji Recenzent stwierdza, że przysłana Mu do oceny rozprawa doktorska pt: „*Wpływ insulinooporności i hiperinsulinemii na funkcje śródbłonna naczyniowego i płytek krwi u młodych mężczyzn*” została przeprowadzona ze sporym rozmachem, prawidłowo oraz nad wyraz rzeczowo. Wnosi ona ważne i istotnie nowe informacje do badań naukowych, a co najważniejsze, w pewnym zakresie może dać podstawę do ich zastosowania w warunkach klinicznych. Stwierdza się również, że wspomniana dysertacja bez najmniejszej wątpliwości spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Recenzent ma zatem zaszczyt i niewątpliwą przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Agnieszki Janus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Łabuzek

1192958 dr hab. n. med. KRZYSZTOF ŁABUZEK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista farmakologii klinicznej
Dziękuję,
43-600 Jaworzno, ul. Krakusa 1
tel. 503 067 376