

**KATEDRA i KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH GERIATRII  
i ALERGOLOGII**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4

Tel. 71/7842521 Fax 71/7842529 E-mail: [bernard.panaszek@umed.wroc.pl](mailto:bernard.panaszek@umed.wroc.pl)

**Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Bernard Panaszek, prof. zw. UMW**

Wrocław 02.07.2013

**Recenzja**

Rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Grzegorza Waligóry pt. „Czy istnieje zależność między stężeniem Apolipoproteiny C1 a białkiem C-reaktywnym u osób z zespołem metabolicznym”

**Uwagi ogólne**

Zespół metaboliczny jest niezwykle ważnym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń systemowych w tym chorób serca, naczyń oraz cukrzycy typu 2. Jak wynika z badań epidemiologicznych około 20% populacji w Polsce, innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych spełnia kryteria tego zespołu, który powoduje subkliniczny, niezauważalny do czasu wytworzenia się zmian nieodwracalnych, rozwój miażdżycy wszystkich obszarów naczyniowych w tym tętnic wieńcowych. W efekcie tych zdarzeń obserwuje się wielorakie konsekwencje choroby niedokrwiennej serca, prowadzące do przewlekłej niewydolności serca i zwiększenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego. Udział małego stopnia systemowego zapalenia, ze wzrostem jego markerów, w tym białka C-reaktywnego we wspólnej patogenezie chorób, związanych z zespołem metabolicznym stanowi obecnie interesującą hipotezę obejmującą również zjawisko miażdżycy naczyń krwionośnych. W warunkach stanu zapalnego, w zespole metabolicznym apolipoproteina C1, jako jeden z czynników modulujących może przyspieszać proces miażdżycowy w naczyniach krwionośnych poprzez, między innymi, utratę właściwości ochronnych frakcji HDL. Ponadto, innym, niezależnym czynnikiem modulującym niekorzystnie rozwój procesu miażdżycowego jest nadmiar tkanki tłuszczowej, wydzielającej prozapalne cytokiny oraz wolne kwasy tłuszczowe i inhibitor aktywatora plazminogenu -1. Dlatego podjęcie przez Doktoranta badań nad oddziaływaniem procesu zapalnego w zespole metabolicznym na

apolipoproteinę C1, w aspekcie zależności pomiędzy CRP, a apolipoproteiną C1 wydaje się w pełni uzasadnione i interesujące, szczególnie w odniesieniu do wskaźnika masy ciała (BMI), różnicującego badanych pacjentów.

### **Ocena formalna**

Przedłożona do recenzji praca jest manuskrytem, sporządzonym w formie wydruku komputerowego, zawierającym 82 strony tekstu. W tekst pracy włączono tabele i ryciny, które odnoszą się do treści poglądowych oraz wyników badań. Są one prawidłowo umieszczone w miejscach omawiających szczegółową tematykę pracy, co znacznie ułatwia śledzenie i rozumienie treści dysertacji. Dobrze dobrane i cytowane w tekście pracy piśmiennictwo zawiera 166 pozycji. Oceniana praca ma układ i redakcję typową dla tego rodzaju opracowań.

### **Ocena merytoryczna**

Część opisowa, poglądowa, dysertacji świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autora do podjęcia badań na temat zależności pomiędzy zespołem metabolicznym, czynnikami opisowymi i patofizjologicznymi tego zespołu, a zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy tętnic, jako wypadkowej zależności oddziaływania stanu zapalnego, charakteryzowanego przez marker CRP, na stężenie apolipoproteiny C1. W tej części dysertacji Autor szczegółowo, szeroko i wyczerpująco omawia wszystkie elementy, które jednocześnie definiują zespół metaboliczny oraz przyczyniają się do rozwoju, przynależnych mu zjawisk patologicznych. Równie dokładnie przedstawione są interakcje tych elementów w zakresie wzmocnienia patomechanizmów prowadzących do występowania miażdżycy tętnic, choroby wieńcowej, niewydolności serca, nadciśnienia letniczego, cukrzycy typu 2., powikłań zakrzepowych i niewydolności nerek. Oprócz, wspomnianej już roli otyłości w rozwoju zespołu metabolicznego Autor wyjaśnia również znaczenie zaburzeń metabolizmu lipidów, będących konsekwencją nadmiaru tkanki tłuszczowej i związanej z nią insulinoopornością. Insulinooporność zwiększa aktywność lipazy wątrobowej, hydrolizę trójglicerydów i fosfolipidów we frakcjach LDL i HDL, powoduje wzrost produkcji apolipoproteiny B oraz wydzielania cząstek VLDL, które mają kluczowe znaczenie w rozwoju zaburzeń lipidowych w zespole metabolicznym.



Insulinooporność w zespole metabolicznych odgrywa również istotną rolę w dysfunkcji śródbłonna, związanej ze zmniejszeniem biologicznej dostępności tlenu azotu, upośledzeniem naczyniorozkurczającej funkcji śródbłonna i wzrostu ciśnienia krwi. Nadciśnienie tętnicze jest ponadto niezależnym od insulinooporności czynnikiem ryzyka miażdżycy tętnic, związanym z dysfunkcją śródbłonna, podobnie jak stres tlenowy, niskie stężenie HDL i zwiększona aktywność leptyny. Natomiast hiperinsulinemia, która występuje jako pochodna insulinooporności zwiększa dysfunkcje śródbłonna, powoduje zwiększone wchłanianie zwrotne sodu w nerkach oraz pobudzenia układu współczulnego i wzrost ciśnienia krwi.

Wiele uwagi Autor poświęca roli apolipoproteiny C1 w rozwoju zespołu metabolicznego oraz zagadnieniu procesu zapalnego w rozwoju miażdżycy naczyń. W zespole metabolicznym, warunkach subklinicznego stanu zapalnego, główne apoproteiny, w tym również apolipoproteina C1 może być zastąpiona przez inne białka ostrej fazy i mediatory uszkodzenia tkanek, przez co zredukowane są cechy przeciwmiażdżycowe frakcji HDL. Z kolei CRP, należące do białek ostrej fazy stymuluje produkcję szeregu pozapalnych cytokin, przyczyniających się do dysfunkcji śródbłonna i rozwoju miażdżycy, ponadto koreluje ono z liczbą zaburzeń metabolicznych w zespole.

Formułując cele pracy Autor wyszedł ze słusznego założenia, iż można wykazać zależności pomiędzy stężeniem CRP, odzwierciedlającym proces systemowego zapalenia oraz apolipoproteina C1, egzemplifikującą zaburzenia gospodarki lipidowej w zespole metabolicznym w grupach pacjentów bez nadmiaru tkanki tłuszczowej i z nadmiarem tkanki tłuszczowej, który charakteryzuje się również przewlekłym subklinicznym stanem zapalnym.

Materiał do badań został dobrze dobrany i opisany. Do badania włączono 81 osób wśród których wyodrębniono 51 pacjentów, którzy spełniali kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego oraz 30 osób bez cech zespołu metabolicznego, którzy stanowili grupę kontrolną.

Do realizacji postawionych celów Doktorant wybrał właściwą metodologię badawczą w zakresie charakterystyki klinicznej badanych grup oraz procedur laboratoryjnych potwierdzających, lub wykluczających występowanie zespołu metabolicznego z uwzględnieniem kryteriów wykluczających włączenie poszczególnych chorych do badania. Kluczowe dla wyników badań laboratoryjnych stężenie hsCRP oraz stężenie apolipoproteiny C1 oznaczano wiarygodnymi i dostatecznie czułymi metodami radioizotopowymi z wykorzystaniem techniki ELISA.

Analizę statystyczną otrzymanych danych przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA 6.0, w której wykorzystano współczynnik korelacji liniowej Pearsona, test t-Studenta, Test U Mana-Whitneya. Wykonano także analizę zmiennej dychotomicznej umożliwiającej uzyskanie wiarygodnych danych w warunkach dużego rozrzutu wyników badań.

Wyniki badań zostały przedstawione bardzo przejrzysto w formie tabel, wykresów i rysunków. Analiza uzyskanych wyników badań wykazała wyższe stężenie hsCRP w grupie chorych z zespołem metabolicznym niż w grupie kontrolnej, ale nie potwierdziła możliwości powiązań pomiędzy apolipoproteiną C1, a tym zespołem, jako spójnym fenotypowo zjawiskiem klinicznym. Jednak spojrzenie na ten problem z punktu znaczenia apolipoproteiny C1 w dysregulacji gospodarki lipidowej w zespole metabolicznym, w aspekcie wzrostu stężenia apolipoproteiny C1 i/lub CRP w zależności od występowania lipidowych składowych tego zespołu pozwoliło na wykazanie znaczenia procesu zapalnego we wzroście stężenia apolipoproteiny C1. Według recenzenta jest to oryginalna i nie akcentowana w dotychczasowym piśmiennictwie obserwacja wykazująca związek procesu zapalnego w zespole metabolicznym z zaburzeniami lipidowymi, których pochodną są zaburzenia metabolizmu insuliny, prowadzące do hiperinsulinomii, dysfunkcji śródbłonna, rozwoju miażdżycy naczyń tętniczych oraz nadciśnienia tętniczego. Nie można się zatem zgodzić z liniową interpretacją zależności pomiędzy stężeniem hsCRP, a stężeniem apolipoproteiny C1, ponieważ zależności te sięgają głęboko w relacje pomiędzy mieszaną dyslipidemią spowodowaną między innymi apolipoproteiną C1, nadmiarem tkanki tłuszczowej i zaburzeniami metabolizmu insuliny, jako atrybutów zespołu metabolicznego, a małego stopnia systemowym zapaleniem, stanowiącym wspólne ogniwo dla patomechanizmu tych wzajemnym patologicznych zjawisk.

W dyskusji Doktorant szeroko komentuje uzyskane wyniki badań i obserwacje, konfrontując swoje spostrzeżenia z aktualnymi danymi literaturowymi. Ta część dysertacji stanowi interesującą lekturę, szczególnie w odniesieniu do roli apolipoproteiny C1 w zaburzeniu metabolizmu lipidów w zespole metabolicznym z następowym zaburzeniem przemian insuliny indukujących proces zapalny. Niewątpliwą zaletą tej części pracy jest krytyczny stosunek Autora do znaczenia wyników badań, zdaniem recenzenta zbyt krytyczny, wynikający z prostego liniowego traktowania badanych zależności, które mają bardziej złożony wielokierunkowy charakter.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant formułuje 5 wniosków, które odzwierciedlają uzyskane wyniki badań i świadczą o tym, że założenia i cele dysertacji



zostały całkowicie zrealizowane. Wspomniane powyżej, zbyt krytyczne podejście do uzyskanych badań, podkreślone również w wyartykułowanych ograniczeniach badania, spowodowały, niestety, niewielki dysonans w globalnej spójności wszystkich wniosków, spowodowany treścią wniosku 4. który nie informuje, że niskie stężenie HDL z wysokimi TG oraz podwyższonym obwodem talii są niezbywalnymi atrybutami zespołu metabolicznego.

Korzystając z przywileju i obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne inne, niż przedstawione powyżej, problemy wymagające wyjaśnień oraz zmian. Według recenzenta w rozdziale „Materiał”, w którym Doktorant skupił się jedynie na podziale pacjentów na dwie grupy tj. z zespołem metabolicznym i bez zespołu metabolicznego, powinien znaleźć się podział i charakterystyka grup (podgrup) z uwzględnieniem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> oraz BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, który przedstawiony jest wyłącznie w rozdziale „Wyniki badań”. Podobnie jest z podgrupami chorych z hsCRP < 3 mg/L i z hsCRP > 3 mg/L w grupie badanej i kontrolnej oraz z podgrupami pacjentów ze stężeniem apolipoproteiny C1 < 13 ng/ml i apolipoproteiny > 13 ng/ml w grupie badanej i kontrolnej. Problem ten powoduje, że recenzent jest zaskakiwany w trakcie czytania obecnością licznych podgrup nie scharakteryzowanych we właściwym miejscu to znaczy w rozdziale opisującym materiał badawczy. Wydaje się, że w końcowej wersji pracy przygotowanej do druku uwagi powyższe powinny być uwzględnione.

Semantycznie można mieć zastrzeżenia do określania „poziomem” wymiernego ilościowego stężenia np. hsCRP lub apolipoproteiny C1, ponieważ poziom oznacza jedynie różnice jakościowe tzn. może być wyższy lub niższy. Jeżeli czynnik badany jest wymierny powinno się go za pomocą słowa „stężenie”. Ponadto w każdym przypadku w tekście pracy Autor powinien posługiwać się terminem hsCRP, ponieważ, w odróżnieniu od CRP, high sensitivity CRP ma wyższe jakościowo znaczenie. Recenzentowi bardziej odpowiada także termin zwiększenia procesu „zwrotnego” niż „odwrotnego” transportu cholesterolu do wątroby przez HDL.

## **Podsumowanie**

Przedstawione powyżej uwagi krytyczne nie wpływają na ogólnie bardzo wysoką ocenę rozprawy doktorskiej. Doktorant wykazał bardzo dobrą orientację w przedmiocie opracowania i dowiódł umiejętności samodzielnego posługiwania się metodami naukowymi w czasie analizy i porównywania wyników oraz sformułował wnioski adekwatne do

otrzymanych wyników badań. Na podkreślenie zasługuje dystans do uzyskanych wyników badań do którego bez wątpienia należy podejść z dobrze rozumianą atencją. Rozprawa doktorska lek. Grzegorza Waligóry stanowi oryginalny i samodzielny dorobek naukowy, który w pełni odpowiada wymogom stawianym tego typu monografiom. Dlatego z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Bernard Panaszek

