



*Prof. dr hab. Ewa Chabielska
Samodzielna Pracownia Biofarmacji
ul. Mickiewicza 2C,
15-222 Białystok*

Ocena rozprawy doktorskiej

**pt. „Czy istnieje zależność między stężeniem ApolipoproteinyC1
a białkiem C-reaktywnym u osób z zespołem metabolicznym?”
wykonanej przez lek. Grzegorza Waligóę
z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Zespołem metabolicznym (ZM) określa się współistnienie wzajemnie na siebie wpływających lipidowych i nielipidowych czynników ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, do których zalicza się: otyłość brzuszna, insulinooporność, proaterogenną dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, przewlekły stan zapalny oraz skłonność do wykrzepiania. Przewlekły stan zapalny, którego wykładnikiem jest między innymi białkiem C-reaktywnym (CRP), jest integralną częścią ZM. Wiadomym jest, że wybrane markery stanu zapalnego mogą modyfikować wartości parametrów lipidowych a zależność ta może stanowić ogniwo wiążące subkliniczny stan zapalny z procesem rozwoju miażdżycy. Mimo, że dyslipidemia jest zjawiskiem najczęściej występującym u osób z ZM, to jednak znaczenie apolipoproteinyC1 (ApoC1) w zaburzeniach gospodarki lipidowej u pacjentów z ZM nie jest dostatecznie poznane. Powiązanie metabolizmu lipidów z procesem zapalnym może wskazywać na udział ApoC1 w patofizjologii miażdżycy. W badaniach podstawowych dowiedziono, iż ApoC1 nasila rozwój miażdżycy w modelu przewlekłego zapalenia. Także w nielicznych pracach klinicznych stwierdzono, iż poposiłkowa zawartość ApoC1 w cząstkach lipidowych bogatych w triglicerydy koreluje z grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (intima-media thickness). Należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie ZM i odpowiednie leczenie mają zasadnicze znaczenie w ograniczeniu zagrażających życiu powikłań. Te działania muszą być oparte na dogłębnej wiedzy dotyczącej patofizjologii zaburzeń w ZM.

W świetle powyższych rozważań, rozprawa doktorska lek. Grzegorza Waligóę dotyczy istotnego problemu badawczego. Tematem niniejszej dysertacji jest poszukiwanie zależności między stężeniem CRP - podstawowym markerem stanu zapalnego a ApoC1. Autor słusznie zakłada, iż wykazanie tej współzależności otwiera nowe pole badań i być może pozwoli w przyszłości na stworzenie nowych strategii postępowania terapeutycznego.

Badaniem objęto 51 chorych z ZM. Metodologia zawierała wywiad chorobowy, badanie przedmiotowe, w tym wyznaczenie wskaźnika BMI, pomiar obwodu talii i ciśnienia

tętniczego oraz badania laboratoryjne: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, LDL, trójglicerydów, stężenie glukozy, stężenie białka C-reaktywnego metoda wysokiej czułości (hsCRP) oraz ApoC1. Pierwszym celem badania była ocena korelacji pomiędzy stężeniem hsCRP a stężeniem ApoC1, kolejnym wykrycie tych korelacji w podgrupach pacjentów z różnym stopniem otyłości.

Autor potwierdził wyższe stężenie hsCRP w grupie osób z ZM. Zauważył też, że w grupie osób z ZM z otyłością ($BMI \geq 30$) hsCRP było istotnie wyższe niż u osób z ZM bez otyłości ($BMI < 30$). Nie stwierdził korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem Apo C1 a obecnością ZM oraz pomiędzy stężeniem ApoC1 a hsCRP u osób z ZM. Stwierdził także, że występowanie co najmniej dwóch „lipidowych składowych” (niski HDL, wysokie TG, podwyższony obwód talii) niezależnie od faktu rozpoznania ZM jest powiązane z wyższym stężeniem ApoC1 i/lub hsCRP.

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 82 strony. Cytowane piśmiennictwo obejmuje 166 pozycji, głównie anglojęzycznych, umiejętnie dobranych pod względem tematycznym. Niestety, jest bardzo mało pozycji z lat 2010-2011 i brak z 2012 roku.

Układ rozprawy jest typowy. Jej wstęp dotyczy współczesnych poglądów na złożone procesy patologiczne obserwowane w ZM, ze szczególnym uwzględnieniem powiązań między stanem zapalnym, dyslipidemią i miażdżycą. Autor poświęca też dużo uwagi znaczeniu ApoC1 w rozwoju zespołu metabolicznego.

Założenia i cel pracy, zdefiniowane na stronie 27, jasno określają zamierzenia Doktoranta.

Materiał i metody zostały opisane w sposób niebudzący zastrzeżeń, za wyjątkiem nieprawidłowo nazwanej metody oznaczenia stężenia hsCRP oraz ApoC1. Przeprowadzona analiza statystyczna jest adekwatna do rodzaju analizowanych zmiennych i właściwie dobrana. Wyniki są przedstawione czytelnie w postaci 11 rycin i 12 tabel.

Dyskusja uzasadnia wybór tematu badań i ma w znacznej części charakter spekulacyjny. Autor formułuje hipotezę, że brak zależności między stężeniem hsCRP i ApoC1 może wynikać z faktu, iż procesy prowadzące do wzrostu obu związków mają odmienną patogenezę i są od siebie niezależne. W literaturze dotyczącej badanego zjawiska są pojedyncze dane dotyczące wzajemnej korelacji między hsCRP a ApoC1 u pacjentów z ZM, zatem interesująca i pożądana byłaby analiza różnicująca wyniki niniejszej rozprawy z wynikami literaturowymi. Uważam, iż z pożytkiem dla pracy byłoby przeanalizowanie, w tej części rozprawy, takich zagadnień jak potencjalny wpływ płci (tylko 13 % mężczyzn w grupie badanej), wieku (wiek od 21 do 75 lat w grupie badanej) oraz stosowanych przez pacjentów leków na uzyskane wyniki. Sformułowana przez Autora hipoteza oraz odmienność wyników innych badaczy mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych eksperymentów mających na celu

wyjaśnienie zależności między CRP a ApoC1 oraz czynników, które mogą taką zależność modyfikować. Autor, co uważam za godne podkreślenia, wskazuje na ograniczenia warsztatu badawczego powodujące, że wyniki powinny być interpretowane ostrożnie. Zachęcam Autora do dalszych badań w rozszerzonych grupach chorych. Kwestia pełnej roli CRP i ApoC1 w patogenezie miażdżycy i jej powikłań nie jest bowiem jasna i dalsze ukierunkowane badania są konieczne. Rozprawę kończy 5 wniosków będących w przewadze podsumowaniem wyników.

Analiza formalna tekstu wymaga zwrócenia uwagi na brak angielskiego streszczenia rozprawy oraz konieczność ujednolicenia i konsekwentnego stosowania skrótów.

Podsumowując, rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Doktorant zrealizował założony cel badawczy a aktualność problemu badawczego w pełni uzasadnia podjęcie badań stanowiących zakres recenzowanej rozprawy. Praca spełnia kryteria rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Grzegorza Waligóry do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Samodzielnej Pracowni Biofarmacji
E. Chabielska
Prof. dr. hab. Ewa Chabielska

Białystok, 24 czerwca 2013 roku