

Recenzja

pracy doktorskiej lekarz Aleksandry Zdrojowy-Welna

**pt. „Polimorfizm genu podatności na otyłość (rs9939609FTO) w populacji dolnośląskiej
oraz jego związek z wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych”**

Otyłość jest chorobą cywilizacyjną prowadzącą do rozwoju szeregu chorób i stanowi jeden z większych problemów zdrowotnych ostatnich dekad. Najpoważniejszą kliniczną konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2 wraz z jej powikłaniami, ale otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka również wielu innych chorób jak choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia płodności, choroba zwyrodnieniowa, sprzyja rozwojowi szeregu nowotworów, depresji i innych. W ostatnich dekadach odnotowujemy coraz większą częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji polskiej, również niepokojące dane dotyczą dzieci i młodzieży. Ze względu na epidemię otyłości i właściwie brak skutecznych metod terapii farmakologicznej, coraz częściej pacjenci kwalifikowani są do postępowania bariatrycznego, aby zapobiec dalszemu rozwojowi powikłań otyłości. Nie bez znaczenia jest też wpływ otyłości na jakość życia, którą zwykle chorzy z otyłością mają istotnie obniżoną. Patogeneza otyłości jest złożona. Podkreśla się głównie znaczącą rolę czynników genetycznych i środowiskowych. Wśród czynników genetycznych niewątpliwie najsilniejszy związek wykazano dla genu *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*) opisanego po raz pierwszy w 2007 roku przez *Frylinga*. Dotychczasowe dane wskazują na silny związek zmienności polimorficznej tego genu z predyspozycją do rozwoju otyłości w populacji ogólnej, jak

też w jednostkach chorobowych charakteryzujących się częstym współwystępowaniem otyłości, jak np. w zespole policystycznych jajników (PCOS – *Polycystic ovary syndrome*). Doktorantka podjęła się oceny częstości występowania zmienności polimorficznej genu *FTO* (rs9939609) w populacji dolnośląskiej oraz podjęła próbę odpowiedzi na pytanie czy badany SNP genu *FTO* ma związek z występowaniem otyłości i jej typem, występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienia tętniczego, udaru mózgowego, ostrego zespołu wieńcowego – OZW), zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz paleniem tytoniu i konsumpcją alkoholu. Temat pracy jest bardzo ciekawy i wydaje się, że stanowi cenne uzupełnienie do dotychczas opublikowanych z populacji polskiej danych dotyczących zmienności polimorficznej genu *FTO*.

Praca doktorska przedstawiona jest jako 120-stronicowa monografia i ma układ typowy. *Wstęp* poprzedza *Wykaz skrótów* stosowanych w pracy doktorskiej, następnie Autorka przedstawia *Założenia i Cel Pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Piśmiennictwo*. Całość kończy *Streszczenie* w języku polskim i angielskim. *Wstęp* jest bardzo obszerny (29 stron). Doktorantka przedstawia epidemiologię, problemy społeczne związane z otyłością, następnie omawia jej etiologię, powiązanie z zespołem metabolicznym. W kolejnych etapach omawia funkcje tkanki tłuszczowej nie tylko jako rezerwuaru energii, ale również jej rolę ednokrynną, parakrynną, wymienia główne adipocytokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową. Kolejna część wstępu to podrozdziały opisujące powikłania otyłości. Zdaniem recenzenta tą część wstępu można byłoby skrócić, gdyż najciekawszą częścią wstępu są rozdziały poświęcone roli genu *FTO* w patogenezie otyłości. Doktorantka dokonała znakomitego przeglądu piśmiennictwa opisując funkcję genu *FTO*, wpływ zmienności plimorficznej genu *FTO* na występowanie otyłości w różnych grupach etnicznych, związku z występowaniem cukrzycy i zespołu metabolicznego, nawykami dietetycznymi i wysiłkiem fizycznym. Ta część wstępu stanowi bardzo kompleksowe opracowanie tematu i w sposób przejrzysty uzasadnia wybrany cel pracy.

Do realizacji zadania badawczego lek. Aleksandra Zdrojowy-Welna zgromadziła materiał badawczy od mieszkańców Wrocławia i okolic, którzy uczestniczyli w międzynarodowym badaniu PURE (The Prospective Urban and Rural Epidemiology study) w latach 2007-2010. Autorka podaje, że w Polsce w badaniu wzięło udział 2036 osób, ale do badania wykorzystano dane i materiał biologiczny od 1104 osób, u których uzyskano również materiał genetyczny. Badania genetyczne były finansowane w ramach projektu badawczego dla młodych naukowców Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Doktorantka na przeprowadzenie badań uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej (KB nr 438/2014). W dalszej części opisu Metod Doktorantka zaznaja czytelnika z opisem badań wykonanych u każdego uczestnika (zgodnie z protokołem badania PURE), dotyczącym wywiadu, gdzie oprócz wywiadu lekarskiego zbierano szczegółowe dane dotyczące aktywności fizycznej. Następnie Kandydatka opisuje metodykę pomiarów antropometrycznych, wykonane badania biochemiczne oraz metodykę badań genetycznych. Rozdział ten kończy opis metod statystycznych, do których nie wnoszę zastrzeżeń.

Wyniki przedstawione są w 30 tabelach i towarzyszą im stosowne opisy. Doktorantka podzieliła ten rozdział na dwie części – w pierwszej omawia charakterystykę kliniczną badanej grupy, w drugiej części wyników – prezentuje wyniki badań genetycznych. Po zapoznaniu się z uzyskanymi wynikami przez Doktorantkę, biorąc pod uwagę, że stanowią one odzwierciedlenie średnich wyników w Polsce u 55-latków, należy stwierdzić, że nie są to dane optymistyczne. Łącznie zbadano 1104 osoby (śr. wiek $54,2 \pm 9,26$ lat), 686 kobiet i 418 mężczyzn w wieku od 30-80 lat. Różna była struktura wiekowa kobiet i mężczyzn, ale największy odsetek badanych był w grupie wiekowej 45-64 lata. Również częściej nadwaga występowała u mężczyzn niż u kobiet, istotnie statystycznie większy też był u mężczyzn odsetek otyłości trzewnej. Łącznie aż 30% badanej populacji spełniało kryterium rozpoznania otyłości, co stanowi wyższy odsetek niż opisywany we wcześniejszych badaniach w populacji polskiej (Badanie NATPOL). U mężczyzn istotnie częściej występowało też nadciśnienie tętnicze i przebyty zawał serca. Nie stwierdzono

różnic w zakresie występowania cukrzycy, ale należy zauważyć, że łącznie ponad 10% badanej populacji spełniało kryteria rozpoznania cukrzycy. Warty odnotowania jest też fakt, że ponad 60% badanej populacji miało cechy dyslipidemii, a 37% spełniło kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Co ciekawe, aż 71% miało „wysoką” aktywność fizyczną, ale należy nadmienić, że oceny aktywności fizycznej dokonywano pośrednio za pomocą danych zawartych w kwestionariuszu badania PURE. Kolejny etap wyników – to ocena częstości występowania zmienności polimorficznej genu *FTO* i jego wpływu na oceniane parametry. Częstość występowania allelu A predysponującego do rozwoju otyłości wynosiła 0,44. Rozkład poszczególnych genotypów (AA, AT, TT) był podobny w ocenianej grupie mężczyzn i kobiet. Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy występowaniem allelu A polimorfizmu rs9939609 genu *FTO*, a ocenianymi parametrami antropometrycznymi (BMI, masa ciała, WHR) w całej badanej grupie. Związek taki wykazano jedynie w grupie mężczyzn. Nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO* a występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, incydentów sercowo-naczyniowych, występowaniem zespołu metabolicznego, czy zaburzeń w metabolizmie lipidów. Nie zaobserwowano również związku z paleniem papierosów czy też konsumpcją alkoholu. W kolejnym rozdziale Autorka dyskutuje uzyskane wyniki. Podobnie jak w rozdziale *Wyniki*, omówienie wyników podzieliła na dwie części – w części pierwszej dokonała porównania uzyskanych przez siebie wyników dotyczących występowania otyłości i czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, na tle dotychczasowych doniesień. W drugiej części *Dyskusji* Doktorantka omawia wyniki dotyczące badanego polimorfizmu genu *FTO*. Muszę przyznać, że obie części napisane są znakomicie, Autorka w sposób właściwy cytuje dane z piśmiennictwa. W pierwszej części lek. Aleksandra Zdrojowy-Welna porównuje wyniki z populacji dolnośląskiej z innymi dotychczas opublikowanymi z populacji polskiej i wskazuje na większą częstość otyłości w badanej populacji, co tłumaczy między innymi bardziej zaawansowanym wiekiem badanej grupy. Podobnie, w sposób bardzo interesujący porównuje dane

dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych. Sama wskazuje na ograniczenia własnych wyników, co świadczy o dużej dojrzałości Doktorantki. W drugiej części dyskusji Doktorantka omawia wyniki dotyczące częstości występowania allelu A związanego z ryzykiem rozwoju otyłości w badanej populacji i porównuje je do wyników uzyskanych w innych populacjach europejskich, jak też do wyników uzyskanych w badanych subpopulacjach w pracach polskich. Autorka bardzo ciekawie tłumaczy obserwowany związek występowania allelu ryzyka A polimorfizmu rs9399609 genu *FTO*, a występowaniem otyłości u mężczyzn. Całość pracy kończą 4 wnioski, adekwatne do postawionych celów pracy. Rozdział *Piśmiennictwo* obejmuje 164 pozycje, które są właściwie cytowane.

W podsumowaniu, pragnę podkreślić, że przedstawiona do oceny praca doktorska porusza ważny temat i napisana jest w sposób przejrzysty i logiczny. Autorka udowodniła, że potrafi samodzielnie rozwiązać problem badawczy, zastosować odpowiednie metody, logicznie przedstawić wyniki, ciekawie i krytycznie je przedyskutować. Praca przygotowana jest bardzo starannie.

Z uwag krytycznych może warto zwrócić uwagę, że obecnie jako jedne z kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego przyjmowany jest obwód talii 80cm dla kobiet i 94cm dla mężczyzn, a nie jak zastosowano w obecnej pracy, odpowiednio 88cm i 102cm. Również stężenie glukozy w kryteriach NCEP ATP III to 100mg/dl, a nie 110mg/dl. Powinno to również zostać skorygowane we wstępie, w podrozdziałach dotyczących zespołu metabolicznego. Zastosowanie tych kryteriów na pewno zwiększyłoby jeszcze odsetek osób, które spełniałyby kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Może warto byłoby to uwzględnić przygotowując publikacje z uzyskanych wyników. Autorka nie ustrzegła się też drobnych uwag redakcyjnych, np. jest „istnienie zespołu metabolicznego”, można zastąpić „występowanie zespołu metabolicznego” (str.53), „ciekawe znalezisko” np. „ciekawą obserwacją” (str.102). Sugerowałabym też dodanie do

tabel liczby n określającej liczebność w badanych podgrupach, co ułatwiłoby czytelnikowi śledzenie wyników. Są to jednak drobne uwagi, które z łatwością można skorygować.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do oceny praca doktorska lekarz Aleksandry Zdrojowy-Wełna jest interesującym opracowaniem dotyczącym związku zmienności genetycznej genu *FTO* z występowaniem otyłości w populacji osób dorosłych województwa dolnośląskiego oraz ocena jego wpływu na wybrane czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W opinii recenzenta oceniana dysertacja spełnia wszystkie warunki określone dla prac doktorskich *Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym oraz Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki*. W związku z tym z pełnym przekonaniem przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie **lek. Aleksandry Zdrojowy-Wełna** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska

I. Kowalska