

## Recenzja

rozprawy doktorskiej pt.:

“Application of metabolomics to understand the metabolic response evoked by the intake of high-carbohydrate or low carbohydrate meal with cinnamon and capsicum by people at risk of type 2 diabetes development”

(„Zastosowanie metabolomiki do zrozumienia odpowiedzi metabolicznej wywołanej spożyciem posiłku wysokowęglowodanowego lub niskowęglowodanowego z dodatkiem cynamonu i papryki przez osoby zagrożone rozwojem cukrzycy typu 2”)

autorstwa Ahsana Hameeda

### Legitymizacja badań

Otyłość i cukrzyca to dwie niezakaźne choroby, które są niezwykle rozpowszechnione i chociaż tylko cukrzyca została uznana przez WHO za niezakaźną pandemię, otyłość zasługuje na podobne miano. Prawdopodobnie tylko nieco mniej niż miliard ludzi cierpi na otyłość, podczas gdy „tylko” pół miliarda ma cukrzycę, a otyłość odgrywa rolę w patogenezie cukrzycy u ponad 80% z nich. Dlatego profilaktyka i leczenie tych chorób ma ogromne znaczenie nie tylko dla pacjentów, ale także dla zdrowia publicznego. Ważne jest przewidywanie wystąpienia otyłości i cukrzycy, ale także ich powikłań i zgonów. U zidentyfikowanych pacjentów wysokiego ryzyka można rozpocząć bardziej intensywną profilaktykę, co skutkuje mniejszą liczbą pacjentów, niższymi kosztami leków i opieki zdrowotnej, wyższą jakością życia i dłuższym czasem jego trwania.

Im dokładniejsze przewidywanie cukrzycy, tym większa możliwość ukierunkowania interwencji. Dodatkowo, im wcześniej nastąpi predykcja i interwencja, tym skuteczniejsza będzie profilaktyka. Jednak powszechnie stosowane predykatory, takie jak stężenie glukozy we krwi czy BMI, nie wystarczają do bardzo wczesnego i bardzo precyzyjnego określenia osób zagrożonych na poziomie indywidualnym. Metabolomika, obok biomarkerów genetycznych, może być jednym z narzędzi przewidywania, nawet na bardzo wczesnym etapie ontogenezy, częstości występowania choroby, jej nasilenia oraz ryzyka powikłań, a nawet zgonu. Jednak metabolom, czy to rozumiany jako cecha, czy predyktor, nie powinien być traktowany jako jednostka statyczna, ale jako dynamiczny zbiór zmieniających się

parametrów, podlegający wpływowi różnych czynników, takich jak sam posiłek lub różne składniki posiłku. Wpływ tych składników na metabolomikę można również uznać za potencjalną interwencję terapeutyczną.

Dlatego wybrany temat badań należy uznać za uzasadniony i ważny, jako próbę rozwiązania konkretnego problemu naukowego, ale także jako kolejny krok do budowy narzędzia pozwalającego przewidywać zmiany fenotypu metabolicznego u pacjentów z otyłością, stanem przedcukrzycowym lub wczesną cukrzycą.

Ogólna charakterystyka i ocena rozprawy.

Prezentowana rozprawa składa się z trzech opublikowanych wcześniej prac naukowych:

1. Hameed, Ahsan, Edyta Adamska-Patrano, Joanna Godzien, Przemysław Czajkowski, Urszula Miksza, Karolina Pietrowska, Joanna Fiedorczuk, Monika Moroz, Witold Bauer, Julia Siemińska, Maria Górska, Adam Jacek Krętowski, Michał Ciborowski. 2022. „Korzystny wpływ spożycia cynamonu i czerwonej papryki na poposiłkowe zmiany metabolitów w osoczu wywołane posiłkiem bogatym w węglowodany u mężczyzn z nadwagą / otyłością” *Nutrients* 14, no. 20: 4305. <https://doi.org/10.3390/nu14204305>. JEŚLI: 6,9.
2. Hameed, Ahsan, Patrycja Mojsak, Angelika Buczyńska, Hafiz Ansar Rasul Suleria, Adam Kretowski i Michał Ciborowski. 2020. „Zmieniony metabolom lipidów i gatunków aminokwasów: źródło wczesnych biomarkerów sygnatur T2DM” *Journal of Clinical Medicine* 9, no. 7: 2257. <https://doi.org/10.3390/jcm9072257>. JEŚLI: 4,9
3. Hameed, Ahsan, Mauro Galli, Edyta Adamska-Patrano, Adam Krętowski i Michał Ciborowski. 2020. „Wybierz spożycie jagód bogatych w polifenole, aby opóźnić lub powstrzymać cukrzycę i powikłania związane z cukrzycą” *Nutrients* 12, no. 9: 2538. <https://doi.org/10.3390/nu12092538>, IF:6,7,

z czego pierwsza to praca oryginalna, natomiast druga i trzecia to obszerne prace przeglądowe dotyczące podobnych zagadnień i problemów naukowych, tworzące razem całość opisującą zmiany metabolizmu u pacjentów z otyłością i cukrzycą po różnych interwencjach dietetycznych.

Pierwsza praca miała na celu zbadanie wpływu posiłku na parametry metaboliczne u pacjentów otyłych/z nadwagą w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała oraz dodatkowo ocenę wpływu cynamonu i czerwonej papryki. Autorzy stwierdzili, że niektóre szlaki metaboliczne, zwłaszcza fosfolipidów i tłuszczów amidy kwasowe u osób otyłych, w

przeciwnie do osób z prawidłową masą ciała, były rozregulowane po posiłku wysokowęglowodanowym. W przypadku wybranych sfingolipidów zaobserwowano odwrotne wyniki. Spożycie cynamonu i papryki normalizowało stężenie wybranych zmienionych metabolitów indukowanych posiłkami.

Druga praca jest przeglądem opisującym zmieniony metabolizm, który można znaleźć we wczesnych stadiach zaburzeń metabolizmu węglowodanów i łączy je ze zmianami w mikroflorze jelitowej. Trzecia opisuje potencjalną interwencję dietetyczną z wykorzystaniem jagód bogatych w polifenole, które mogą modulować mikroflorę jelitową człowieka, a tym samym wpływać na metabolizm i metabolizm, co z kolei może opóźnić lub nawet zapobiegać rozwojowi cukrzycy i jej powikłań.

Opisane powyżej prace poprzedzone są krótkim wstępem, który przybliży czytelnikowi problem otyłości i cukrzycy, a także ukazuje metabolomikę jako jeden ze sposobów pogłębiania wiedzy o tych chorobach. Wstęp napisany jest w sposób zwięzły, wyczerpujący, potwierdzający znajomość problemu, a także znajomość wcześniej publikowanej literatury. Po wstępie autor opisuje cel i metodę swoich badań oraz przedstawia najważniejsze wyniki i wnioski z pracy oryginalnej.

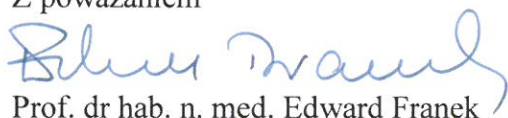
Biorąc pod uwagę powyższą recenzję, ale także fakt, że publikacje wchodzące w skład rozprawy posiadają łączny impact factor 18,5 i 420 punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki, co świadczy o wysokiej ocenie artykułów przez niezależnych recenzentów czasopisma, któremu nie mogę i nie chcę się przeciwstawić, moja opinia o prezentowanej rozprawie jest wysoka. Badania zostały zatwierdzone przez właściwą Komisję Etyczną. Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę i zgodzili się na wykorzystanie ich wspólnej publikacji w rozprawie. Ahsan Hameed jest pierwszym autorem wszystkich z nich i przyczynił się do ich powstania w ponad 50%.

Mam do pracy tylko drobne uwagi, niektóre nazwy są podane błędnie, np. nazwa Ministerstwa na stronie 5, punkty IF podane na stronach 24, 71 i 141 nie sumują się do 18,1, jak podano na stronie 5. Szkoda, że streszczenie (s. 159) nie jest uporządkowane lub przynajmniej podzielone na akapity, co ułatwiłoby czytanie. Dodatkowo, moim zdaniem, abstrakt powinien zawierać krótkie podsumowanie nie tylko oryginalnych badań, ale również przeglądów, które należy traktować jako integralną część pracy.

Niemniej jednak te pojedyncze słabe punkty rozprawy nie mogą być traktowane jako istotne wyzwanie dla pozytywnej oceny pracy. Rozprawę należy uznać za wartościową i ważną z punktu widzenia współczesnych problemów związanych z metabolomiką jako narzędziem prognozowania i oceny choroby. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu

naukowego, kandydat wykazał się wystarczającą ogólną wiedzą teoretyczną w swojej dyscyplinie, a także umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Mając to na uwadze, w mojej ocenie oceniana rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późn. zm., opublikowana w Dz. Ust 2022, poz. 574). W związku z tym proszę Wysoki Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa, 06.02.2023

## Review

of the Doctoral Dissertation entitled:

“Application of metabolomics to understand the metabolic response evoked by the intake of high-carbohydrate or low carbohydrate meal with cinnamon and capsicum by people at risk of type 2 diabetes development”

by Ahsan Hameed

### The legitimacy of the research

Obesity and diabetes are two non-communicable diseases that are extremely highly prevalent, and although only diabetes was recognized by WHO as a non-communicable pandemic, obesity deserves a similar recognition. Probably only a little less than a billion of humans suffer from obesity, whereas “only” half of a billion have diabetes, and obesity plays role in the pathogenesis of diabetes in more than 80% of them. Therefore prophylaxis and treatment of those diseases is of great importance not only for the patients but also for the public health. Of utmost importance is prediction of the incident obesity and diabetes, but also their complications and deaths. In identified high risk patients more intensive prophylaxis can be started, resulting in lower number of patients, lower medication and healthcare costs, higher quality of life and its longer duration.

The more precise the prediction of diabetes, the better possibility to focus an intervention. Additionally, the earlier the prediction and intervention happens, the more effective the prophylaxis. However, to identify subjects at risk very early and very precisely at the individual level, the commonly use predictors, like blood glucose concentration or BMI, are not sufficient. Metabolomics, next to genetic biomarkers, may be one of tools to predict, even at a very early stage of the onthogenesis, incidence of the disease, its severity, and risk of its complications and even death. Metabolome however, whether understood as a characteristic or as predictor, should not be regarded as a static entity, but as dynamic set of changing parameters, undergoing influence of different factors, like meal per se or different meal components. The influence of such components on metabolomics may be also regarded as a potential therapeutic intervention.

Therefore, the chosen topic of research should be considered as justified and important, as an attempt to solve a particular scientific problem, but also as a further step to build a tool allowing prediction of metabolic phenotype changes in patients with obesity, prediabetes, or early diabetes.

General characteristics and evaluation of the dissertation.

The presented dissertation consists of three published previously scientific papers:

1. **Hameed, Ahsan**, Edyta Adamska-Patrano, Joanna Godzien, Przemyslaw Czajkowski, Urszula Miksza, Karolina Pietrowska, Joanna Fiedorczuk, Monika Moroz, Witold Bauer, Julia Sieminska, Maria Górska, Adam Jacek Krętowski, and Michal Ciborowski. 2022. "The Beneficial Effect of Cinnamon and Red Capsicum Intake on Postprandial Changes in Plasma Metabolites Evoked by a High- Carbohydrate Meal in Men with Overweight/Obesity" *Nutrients* 14, no. 20: 4305. <https://doi.org/10.3390/nu14204305>. IF: 6,9.
2. **Hameed, Ahsan**, Patrycja Mojsak, Angelika Buczynska, Hafiz Ansar Rasul Suleria, Adam Kretowski, and Michal Ciborowski. 2020. "Altered Metabolome of Lipids and Amino Acids Species: A Source of Early Signature Biomarkers of T2DM" *Journal of Clinical Medicine* 9, no. 7: 2257. <https://doi.org/10.3390/jcm9072257>. IF: 4,9
3. **Hameed, Ahsan**, Mauro Galli, Edyta Adamska-Patrano, Adam Krętowski, and Michal Ciborowski. 2020. "Select Polyphenol-Rich Berry Consumption to Defer or Deter Diabetes and Diabetes-Related Complications" *Nutrients* 12, no. 9: 2538. <https://doi.org/10.3390/nu12092538>, IF:6,7,

from which the first one is an original paper, whereas the second and third are extensive reviews regarding similar issues and scientific problems, creating together an entirety describing changes of metabolome in patients with obesity and diabetes after different dietary interventions.

The first paper aimed to investigate an influence of meal on metabolomics in obese/overweighted patients vs subjects with normal weight, and additionally to assess an influence of cinnamon and red capsicum, The authors have found that some metabolic pathways, especially those of phospholipids and fatty acid amides, in obese people were, in contrary to people with normal weight, dysregulated after a high-carbohydrate meal. The opposite was observed for selected sphingolipids. The intake of cinnamon and capsicum normalized the concentration of selected altered metabolites induced by the meals.



The second paper is a review describing the altered metabolome that can be found in early stages of the carbohydrate-metabolism disturbances, and links them with changes in gut microbiota. The third one describes a potential dietary intervention with polyphenol-rich berries, which may modulate the intestinal microbiota in humans, therefore influencing metabolism and metabolome, what in turn may postpone or even prevent development of diabetes and its complications.

The described above papers are preceded with a short introduction, which presents to the reader the problem of obesity and diabetes, as well as shows metabolomics as one of the ways to improve the knowledge about these diseases. The introduction is written in a concise, comprehensive way, confirming the knowledge of the problem and also the knowledge of the previously published literature. After the introduction the author describes the aim and method of his research and shows the most important results and conclusions from the original paper.

Taking into account the above review, but also the fact that the publications included into the dissertation have a total impact factor of 18,5 and 420 points of the Ministry of Education and Science, what represents a high assessment of the papers by independent reviewers of the journal, whom I cannot and wish not to oppose, my opinion about the presented dissertation is high. The research was approved by the proper Ethics Commission. All the co-authors approved and agreed to use their common publication in the dissertation., Ahsan Hameed is the first author of all of them and has contributed to them in more than 50% each.

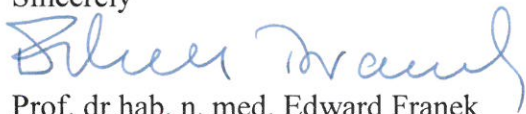
I have only some minor remarks, some names are given wrongly, like a name of Ministry on page 5, the IF points given on pages 24, 71 and 141 does not sum up to 18,1, as given on page 5. It is a pity that the abstract (page 159) is not structured or at least divided into paragraphs, what would enable easier reading. Additionally, in my opinion, the abstract should summarize shortly not only original research, but also reviews, that must be regarded as an integral part of the paper.

Nevertheless, these single weak points of the dissertation cannot be regarded as an important challenge to the positive assessment of the thesis. The dissertation must be considered valuable and important from the point of view of contemporary problems related to metabolomics as a tool for prediction and assessment of the disease.

The dissertation constitutes an original solution of an scientific problem, the candidate has demonstrated sufficient general theoretical knowledge in his discipline, as well as the ability to independently conduct scientific work. Bearing this in mind, in my opinion the assessed

doctoral dissertation meets the requirements that has been set out in the article 187, Act of 20 July 2018 – Law on Higher Education and Science (with later changes, published in Dz. Ust 2022, poz. 574). Therefore I am asking the High Senate of the Medical University of Bialystok for admission of the candidate to further steps of the doctoral procedure.

Sincerely



Prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa, 06.02.2023