



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych
Dr hab. med. Paweł Bogdański, prof. UM

Ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 8549 377
fax: 61 8478 529
e-mail:

Poznań, dnia 11 sierpnia 2023 r.

RECEZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Mgr Damian Pogodziński pt. „Ocena wpływu zmienności SNP genu desaturazy stearoilo-CoA (SCD) jądrowego DNA i genu MT-ATP6 mitochondrialnego DNA na zmienność fenotypową tkanki tłuszczowej podskórnej oraz trzewnej”
(promotor: prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska)

- wydana zgodnie z pismem z dnia 22.06.2023r. prof. dr hab. Bożeny Dobrzyckiej
Prodziekana ds. Ewaluacji i Nauki Kolegium Nauk o Zdrowiu Wydziału Nauk o
Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Choroba otyłościowa indukuje szereg powikłań, które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia jednostki. W licznych badaniach udowodniono związek występowania zaburzeń i chorób metabolicznych, nie tylko w zależności od poziomu nagromadzenia tkanki tłuszczowej, ale również jej rozmieszczenia i histologii. Odmienności w aktywności zaobserwowano również w tkance tłuszczowej w zależności od jej rozmieszczenia. Przyjmując za kryterium podziału dystrybucję tkanek wyróżniamy tkankę tłuszczową podskórną (SAT) oraz wisceralną (VAT). Poziom nagromadzenia oraz dystrybucja tkanki tłuszczowej wiąże się z typowym dla siebie ryzykiem występowania powikłań choroby otyłościowej, których obecnie opisuje się ponad 200. Wśród wielu czynników, które przyczyniają się do rozwoju otyłości można wymienić czynniki środowiskowe, psychologiczne, metaboliczne, socjoekonomiczne i genetyczne. Rola dziedziczenia predyspozycji do występowania nadmiernej masy ciała ma zwykle charakter wielogenowy. Badania dotyczące genetycznych podstaw otyłości w znaczący sposób mogą przyczynić się do lepszego

zrozumienia patomechanizmów choroby otyłościowej. Weryfikacja obranych przez Doktoranta celów może mieć duże znaczenie poznawcze. Obrany w pracy temat uważam za niezwykle ciekawy i ambitny, a próba rozwiązania przedstawionego problemu naukowego jest właściwe i w pełni zasadne.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 82 strony starannie przygotowanego wydruku komputerowego. Praca posiada klasyczny układ, typowy dla prac doktorskich o charakterze empirycznym: 1) Wstęp, 2) Cele pracy, 3) Materiał i metody, 4) Wyniki, 5) Dyskusja, 6) Wnioski, 7) Streszczenie w języku polskim, 8) Streszczenie w języku angielskim), 9) Wykaz piśmiennictwa, 10) Wykaz tabel, 11) Wykaz rycin, oraz 12) Zgody Komisji Bioetycznej.

Dysertacja została odpowiednio zaplanowana i prawidłowo przeprowadzona metodycznie. Użyte skróty zostały w większości wyjaśnione i zebrane w „Wykazie skrótów”, jednakże istnieją pewne nieścisłości i nieprawidłowości w sposobie ich przedstawiania. Niektóre skróty nie posiadają polskiego tłumaczenia lub rozwinięcia w języku oryginalnym (we wszystkich przypadkach dotyczy to języka angielskiego). Zidentyfikowano także pojedyncze błędy literowe i niepoprawne tłumaczenie.

Ocena merytoryczna

1. Wstęp

We wstępie (strony 8-28) Doktorant wprowadza odbiorcę w zagadnienia związane z chorobą otyłościową. W pierwszych podrozdziałach przedstawia definicję choroby, jej patogenezę a także szczegółowo opisuje dane epidemiologiczne skupiając się na trendach wzrostu zachorowania na tę jednostkę chorobową w różnych populacjach na całym świecie. W dalszej części wstępu Autor w wyczerpujący sposób opisuje typy otyłości biorąc pod uwagę różne kryteria klasyfikacji. W ten sposób w podrozdziale trzecim wyszczególniono i scharakteryzowano otyłość pierwotną i wtórną, regulacyjną i metaboliczną, androidalną i gynoidalną, wczesną i późną, endogenną i egzogenną, a także hiperplastyczną, hipetroficzną i mieszaną. W dalszej części pracy Doktorant w zwięzły i w przejrzysty sposób zapoznaje czytelnika z genetycznymi podstawami

otyłości opisując otyłość monogenową i związane z nią mutacje, a także znacznie częściej występującą otyłość wielogenową. Po szczegółowym przedstawieniu dostępnej literatury dotyczącej tego zagadnienia, Autor skupia się na genach stanowiących fundament niniejszej rozprawy doktorskiej - genu mitochondrialnego łączonego z otyłością MT-ATP6, a także genu SCD. Zebrane informacje umożliwiają czytelnikowi lepsze zrozumienie problemu badawczego i podkreślają istotność jego rozwiązania.

W kolejnych dwóch podrozdziałach Doktorant zebrał aktualne informacje dotyczące tkanki tłuszczowej. Szczegółowo opisuje jej podział, charakterystykę i funkcje. Autor wyodrębnił pięć histologicznych rodzajów komórek tkanki tłuszczowej: adipocyty białe, brunatne, beżowe, różowe i tkankę tłuszczową szpiku kostnego. Ostatnia część wstępu skupia się z kolei na dystrybucji tkanki tłuszczowej. W tym podrozdziale Autor scharakteryzował dwa fenotypy rozmieszczenia tkanki tłuszczowej – TOFI (ang. thin outside fat inside; chudy na zewnątrz, otyły w środku), i FOTI (ang. fat outside thin inside; otyły na zewnątrz, chudy w środku), których występowanie znacząco wpływa na ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych.

Ta część pracy charakteryzuje się wysokimi walorami poznawczymi i szczegółowo zapoznaje czytelnika z tematyką dysertacji doktorskiej. Chciałbym jednak zwrócić uwagę na drobne błędy występujące w pierwszej części pracy, które związane są głównie z piśmiennictwem. Dla pierwszych zdań wstępu, a także w innych fragmentach tekstu nie umieszczono referencji, natomiast kilka z pozycji bibliograficznych nie przynależy do fragmentu przy którym się znajdują (na przykład pozycja 3 i 4 lub pozycja 98, która dotyczy badania przeprowadzonego na modelu zwierzęcym, jednak autor powołuje się na „dowody u ludzi”). Kolejną nieścisłością jest pojęcie otyłości patologicznej, którą najpierw Autor opisuje jako BMI ≥ 40 kg/m², a w dalszej części tekstu uznaje za synonim otyłości wtórnej.

2. Cele pracy

Doktorant w sposób przejrzysty wskazuje uzasadnienie wyboru badanego tematu, a następnie przedstawia cztery cele swojej pracy badawczej. Są one ciekawe z poznawczego i praktycznego punktu widzenia.

3. Materiał i metody

Rozdział materiał i metody badań zawiera informacje dotyczące charakterystyki badanej populacji oraz zastosowanych metod badawczych. Układ tego rozdziału jest typowy i przejrzysty. Autor recenzowanej rozprawy doktorskiej przedstawił kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Jako kryterium podziału badanej populacji na dwie grupy – grupę badaną i kontrolną zostało przyjęte BMI. Zabrakło jednak informacji, czy BMI $<18.5\text{kg/m}^2$ i $\geq 40\text{kg/m}^2$ stanowiło kryterium wykluczenia, gdyż opis sugeruje, że są to wartości odcięcia charakteryzujące opisywane grupy.

Opis metod badawczych został przedstawiony w sposób nie budzących zastrzeżeń. Autor do realizacji swoich hipotez posłużył się nowoczesnymi metodami badawczymi, które bez wątplenia podnoszą wartość pracy. W prawidłowy i wyczerpujący sposób opisano wszystkie wykonane procedury, powołano się także na zgody Komisji Bioetycznej, które zostały uzyskane przez Doktoranta w celu przeprowadzenia badania. Największym zarzutem dotyczącym metodologii badania, który budzi zastrzeżenia co do zasadności wykonania części z analiz jest przydział każdego z uczestników badania do fenotypu TOFI lub FOTI. Jak sam Autor pisze we wstępie „fenotyp TOFI charakteryzuje się podwyższoną zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej” i analogicznie można zakładać, że fenotyp FOTI wiąże się z podwyższoną zawartością podskórnej tkanki tłuszczowej. Tymczasem, Doktorant zdecydował się na przydział wszystkich uczestników do poszczególnych grup biorąc pod uwagę tylko wskaźnik VAT/SAT. Powyższe rozumowanie nie wydaje się zasadne, gdyż opisana w sekcji „Wyniki” charakterystyka grupy sugeruje, że wśród grupy kontrolnej były osoby z prawidłową zawartością tkanki tłuszczowej wisceralnej i podskórnej, w związku z powyższym nie powinny zostać one przydzielone do żadnego z fenotypów otyłości.

W sekcji opis analiz statystycznych zabrakło informacji dotyczącej oceny wielkości próby badanej niezbędnej do osiągnięcia założonych celów badania.

4. Wyniki badań

Wyniki badań zaprezentowane na 14 stronach przedstawione zostały w siedmiu podrozdziałach w sposób klarowny i systematyczny. Przedstawione wyniki umożliwiają realizację celów dysertacji. Pierwszy podrozdział opisuje charakterystykę grupy pod względem parametrów antropometrycznych i składu ciała, którą Autor przedstawia oddzielnie dla mężczyzn i kobiet. W drugim podrozdziale Doktorant opisuje zróżnicowanie genetyczne w genie MT-ATP6 wśród badanych grup. W opisie wyników uwzględniono liczbę wyodrębnionych haplotypów, podstawowe parametry opisujące zmienność, zobrazowano sieć haplotypów i wyrysowano drzewo filogenetyczne co świadczy o dużych umiejętnościach i wiedzy Doktoranta.

Zgodnie z wcześniejszą uwagą zasadność podrozdziału trzeciego i czwartego dotyczącego oceny fenotypów rozmieszczenia tkanki tłuszczowej brzusznej budzi wątpliwości. Przydział wszystkich uczestników badania do grupy TOFI lub FOTI spowodował trudny do analizy rozkład grup, gdzie w grupie TOFI znalazło się 107 uczestników, a FOTI tylko dziewięciu. W mojej ocenie, interpretacja otrzymanych wyników jest bardzo trudna, o ile nie niemożliwa.

W podrozdziale piątym przedstawiono analizy dotyczące wybranych parametrów biochemicznych, gdzie zauważono, że osoby z otyłością różniły się istotnie statystycznie względem osób z prawidłową masą ciała pod względem parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Ostatnie dwa podrozdziały zostały poświęcone polimorfizmowi pojedynczego nukleotydu rs7849. Przedstawiono liczebność wariantów alleli w grupie badanej i kontrolnej, a także w osobnej tabeli dla fenotypu TOFI i FOTI. Tabela XI jest w tym przypadku bardzo trudna do analizy i przedstawia wyniki dla grup, które różniły się liczebnością prawie dwunastokrotnie.

Na uznanie zasługuje fakt, że Doktorant weryfikował częstość występowania wariantów zgodnie z założeniami Prawa Hardy'ego-Weinberga. Analizy opisane w

końcowej części dotyczą powiązań alleli SNP rs7849 z parametrami biochemicznymi krwi. Do powyższych analiz Autor zdecydował się na podział uczestników badania na grupę pacjentów z i bez allelu C, co wydają się zasadne.

Pomimo uwag, rozdział „*Wyniki*” pozwala w pełni na udzielenie odpowiedzi na wszystkie postawione przez Doktoranta cele badawcze pracy. Liczne tabele oraz ryciny stanowiące integralną część sekcji zostały przygotowane starannie i pozwalają na pełne zapoznanie się z rezultatami przeprowadzonych analiz, co znacznie poprawia czytelność pracy.

5. Dyskusja

Rozdział „Dyskusja” (liczący 13 stron) świadczy o dużej wiedzy Doktoranta w zakresie zagadnień będących przedmiotem rozprawy. Autor dokonuje w nim wnikliwej analizy uzyskanych wyników, które w umiejętny sposób zestawia z pracami innych autorów. Dodanie podrozdziałów dotyczących ograniczeń badań własnych, a także perspektyw klinicznych z pewnością wzbogaciłoby powyższą rozprawę.

6. Wnioski

Wnioski, w liczbie pięciu, wynikają z wyników pracy. Są poprawnie sformułowane i świadczą o realizacji postawionych wcześniej przez Autora celów. Jednakże, zgodnie ze wcześniejszymi uwagami opisanymi w niniejszej recenzji, dyskusyjne pozostają wnioski dotyczące fenotypów TOFI i FOTI.

Streszczenia

Streszczenia – w języku polskim i w języku angielskim – zostały zredagowane prawidłowo, choć są dość obszerne. Rozważyć należy umieszczenie w tej sekcji rozprawy doktorskiej słów kluczowych.

Piśmiennictwo

Doktorant cytuje w sposób poprawny, zgodnie z kolejnością występowania się w tekście, 153 pozycji piśmiennictwa, w znacznej większości obcojęzycznego. Autor uwzględnił prace ściśle nawiązujące do tematyki dysertacji. Piśmiennictwo poprawnie odnosi się do omówionych kwestii. Zidentyfikowano drobne błędy edytorskie, które wymagają korekty przed publikacją pracy w recenzowanych czasopismach medycznych.

Wykaz tabel i wykaz rycin

Wykaz tabel (rozdział X) i wykaz rycin (rozdział XI) zostały prawidłowo zredagowane.

PODUMOWANIE I WNIOSEK

Reasumując, rozprawa doktorska mgr Damiana Pogodzińskiego w pełni spełnia kryteria stawiane pracy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk o zdrowiu. Doktorant jest badaczem prawidłowo planującym, przeprowadzającym i prezentującym w formie rozprawy naukowej oryginalne badania własne. Całość rozprawy doktorskiej, poza wcześniej skomentowanymi drobnymi uwagami wskazuje jednoznacznie na bardzo dobre opanowanie warsztatu naukowego przez Autora.

Na podstawie niniejszej pozytywnej oceny zwracam się do Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie mgr Damiana Pogodzińskiego do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim. Wnioskuje również o wyróżnienie pracy.

Paweł Bogdański

Prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych

oraz Dietetyki Klinicznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu