

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz J. Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 31. października 2022 r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgra Luisa Felipe Padilla Martinez :
:

*„The use of polygenic risk scores for type 2 diabetes in prediction of
metabolic changes”*

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska napisana w języku angielskim ma zasadniczo układ typowy dla tego typu dysertacji. Obejmuje ona jednak trzy zadania badawcze.

Pierwszym z nich jest przegląd systematyczny najnowszych publikacji dotyczących poligenowych wskaźników ryzyka (PRS) dla różnych typów cukrzycy. Uzyskane wyniki posłużyły do zaprojektowania poligenowych wskaźników ryzyka cukrzycy typu 2 i otyłości.

Kolejnym wykonanym zadaniem była ocena praktycznej przydatności tych wskaźników ryzyka (dla cukrzycy typu 2 obejmującego 68 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu SNP oraz dla otyłości 21 SNP). Przydatność tych wskaźników oceniono na podstawie zmiany wybranych 17 parametrów metabolicznych w 5-letnim okresie obserwacji 446 pacjentów ze stanem przedcukrzycowym z Polskiego Rejestru Cukrzycy PolReD prowadzonego przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Trzecim zadaniem było określenie potencjalnego związku poszczególnych genotypów ze zmianami badanych parametrów metabolicznych.

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 14 publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem tych skal odnoszących się do ryzyka cukrzycy

typu 2, które ostatecznie stanowiły inspirację do stworzenia autorskich skal ryzyka cukrzycy typu 2 i otyłości. Jak wspomniano poligonowa skala ryzyka dla cukrzycy typu 2 obejmowała 68 polimorfizmów a dla otyłości 21.

PRS dla cukrzycy typu 2 była związana z 5 spośród 17 ocenianych wyjściowych parametrów metabolicznych : BMI, masą beztłuszczową, masą tłuszczową, glikemią i insulinemią na czczo, podczas gdy PRS dla otyłości jedynie z BMI. W przypadku natomiast obserwowanej 5-letniej zmiany tych parametrów PRS dla cukrzycy typu 2 wykazała istotny związek z masą tłuszczową, a PRS dla otyłości dodatkowo z wartością glikemii w 120 minucie standardowego doustnego testu tolerancji glukozy.

Kolejnym etapem pracy była ocena związku polimorficznych genotypów z badanymi parametrami. Co istotne, wszystkie badane polimorfizmy pozostawały w równowadze Herdy'ego-Weinberga w badanej populacji polskiej. Jedynie genotyp AA polimorfizmu RS 10838738 w locus genu Mitochondrial carrier homolog 2 (MTCH2) wykazał związek z glikemią i insulinemią w 120 minucie OGTT . Jest to tym bardziej interesujące, że gen ten współodpowiedzialny za produkcję i wydatkowanie energii w mitochondriach ma ugruntowaną pozycję „genu kandydata” w badaniach genetycznych otyłości.

W czasie obrony rozprawy chciałbym uzyskać odpowiedź Doktoranta na pytanie, jak tłumaczy ten ewentualny związek i czy ma on jedynie charakter statystyczny.

Pracę podsumowują 3 wnioski. Z obowiązków recenzenta sugerowałbym przed zgłoszeniem pracy do publikacji ich przeredagowanie. Wskazane byłoby ich skrócenie i pozostawienie tylko treści wynikających bezpośrednio z przeprowadzonych badań własnych.

Natomiast spekulacje Autora powinny stać się dla Niego oraz Promotorów inspiracją do dalszych badań.

Strona edytorska i metodologiczna przedstawionej rozprawy nie budzi zastrzeżeń. Szczególnie doceniam odpowiedni dobór metod statystycznych w analizie uzyskanych wyników oraz świadomość Autora ograniczeń wynikających z charakteru badań , w szczególności badanej populacji.

Reasumując, całość rozprawy oceniam dobrze. Temat pracy jest aktualny i interesujący. Cel pracy został w osiągnięty w oparciu o prawidłowo dobraną metodykę. Wnioski kończące pracę dowodzą, że cel badania został realizowany.

Oceniana praca stanowi własny dorobek naukowy Autora i świadczy o umiejętności samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia badań w oparciu o odpowiednie instrumentarium badawcze , stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Uzyskane wyniki wnoszą element nowości do współczesnego stanu wiedzy .


Wniosek końcowy:

Rozprawa doktorska mgra Luisa Felipe Padilla Martinez'a spełnia warunki obowiązującej Ustawy (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. z 2022r. poz. 574 z póź.zm.) odnośnie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu (bez wskazania dyscypliny), bowiem:

1. Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie nauki medycznej i umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej;
2. rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Mam zatem zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie mgra Luisa Felipe Padilla Martinez'a do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Grzegorz Dzida


Prof. dr hab. med. GRZEGORZ DZIDA
Specjalista chorób wewnętrznych,
hipertensjolog, diabetolog
7471222

Prof. Grzegorz J. Dzida MD, PhD
Chair and Department of Internal Diseases
Medical University of Lublin

Lublin, October 31st 2022 r.

Luis Felipe Padilla Martinez doctoral dissertation review :

„The use of polygenic risk scores for type 2 diabetes in prediction of metabolic changes”

Doctoral dissertation submitted for review is written in English and structured typically for this type of publications. Although it contains three consecutive research tasks.

The first task was the systematic review of publications concerning polygenic risk scores (PRS) for different types of diabetes. The results of this review have been used for the design of new original PRSs for type 2 diabetes and obesity.

The another task performed by the Author was a practical relevance assessment of the designed Polygenic Risk Scores. PRS for type 2 diabetes consists of 69 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) while for obesity 21 SNPs. The clinical relevance of created PRSs was evaluated upon the set of 17 metabolic parameters and their changes over five-years period of observation in 446 prediabetes patients from Polish Registry of Diabetes PolRed run by Medical University of Białystok.

The third task was the search for possible associations of the particular genotypes with the observed changes in metabolic parameters.

In the systematic review performed 14 relevant publications were identified with a special impact on those concerning type 2 diabetes. This systematic

I appreciate particularly the statistical analysis of the collected data and the Author awareness of the own study strengths and limitations.

To summarize I rate this dissertation very high as the research subject is up-to-date and interesting. The aim of the study was implemented using appropriate methods and final conclusions meet the objective. The research findings bring novelty items to the state of medical knowledge.

Final conclusion

The submitted for my review doctoral dissertation of Mr. Luis Felipe Padilla Martinez is fully compliant with the Polish legal requirements concerning the doctoral degree since:

1. The Candidate have demonstrated general theoretical knowledge in the field of medical sciences as well as the ability for conducting self-directed scientific research;
2. The dissertation provides the original scientific problem solution.

Therefore it is my pleasure to submit my very positive recommendation of this dissertation to the High Senate of Medical University in Bialystok for further proceedings.

Prof. Grzegorz J. Dzida

Prof. dr hab. med. GRZEGORZ DZIDA
Specjalista chorób wewnętrznych
hipertensjolog, diabetolog
7471222