

Dr hab. n. med. Anna Popławska-Kita  
Klinika Endokrynologii, Diabetologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
15-276 Białystok  
ul. M.C. Skłodowskiej 24A

Białystok, 10.11.2023 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Agaty Berlińskiej :**  
**„Wybrane parametry stanu metabolicznego u pacjentów z przypadkowo wykrytymi  
nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy”.**

przygotowanej pod kierunkiem promotora:  
prof. dr hab. n. med. Renaty Świątkowskiej-Stodulskiej.

Przedstawiona mi do recenzji praca porusza temat stanu metabolicznego u pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy. Guzy nadnerczy są stosunkowo często spotykanym problemem klinicznym, identyfikowanym przypadkowo podczas rutynowych badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. Jednakże, gdy guzy są przypadkowo wykrywane, stwarzają wyzwanie diagnostyczne i wymagają dalszej oceny, aby określić ich charakter, ewentualne zagrożenie, oraz konieczność interwencji leczniczej. Termin "nieczynne hormonalnie" odnosi się do tych guzów, które nie generują nadmiaru hormonów. W rezultacie pacjenci z tego rodzaju guzami mogą nie manifestować typowych objawów związanych z nadmiarem hormonów nadnerczowych, takimi jak nadciśnienie, zaburzenia metaboliczne czy zaburzenia elektrolitowe. Osoby z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy zazwyczaj nie wykazują istotnych zmian w stanie metabolicznym w porównaniu do ogólnej populacji. Jednak każdy przypadek jest wyjątkowy, a wpływ guza na stan metaboliczny może zależeć od wielu czynników, takich jak wielkość guza, jego lokalizacja oraz potencjalny ucisk na sąsiednie struktury.

Przedstawiona praca stanowi monograficzne opracowanie, utrzymane w charakterystycznym dla prac doktorskich układzie. Składa się z jedenastu rozdziałów, zajmuje łącznie 93 strony i zawiera 13 tabel, 1 diagram oraz 7 kolorowych ilustracji.

We "Wstępie", doktorantka przeprowadza szczegółową analizę guzów nadnerczy nieaktywnych hormonalnie, guzów wykazujących jawną aktywność hormonalną oraz zmian



manifestujących subkliniczną aktywność hormonalną, ze szczególnym uwzględnieniem łagodnej autonomicznej hiperkortyzolemii pochodzenia nadnerczowego. Następnie, opierając się na aktualnym piśmiennictwie, omawia kluczowe aspekty związane z zaburzeniami gospodarki lipidowej, węglowodanowej, a także przemianą kwasu moczowego. Kolejne podrozdziały są poświęcone najważniejszym adipocytokinom, takim jak leptyna, adiponektyna, rezystyna oraz apelina. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, na drobne uchybienia. Na stronie 15 znalazł się błąd, prawdopodobnie redakcyjny. Doktorantka napisała, że "guz chromochłonny jest nowotworem rdzenia kory nadnerczy". W tabeli 2, prezentującej czynniki egzogenne wpływające na ocenę hormonalną, w obszarze diagnostyki hiperaldosteronizmu brakuje informacji o lekach przeciwzapalnych niesteroidowych (NLPZ). Badania sugerują, że niektóre NLPZ, zwłaszcza ibuprofen, mogą wpływać na poziomy aldosteronu. W kontekście diagnostyki hiperkortyzolemii, doktorantka wymienia werapamil jako czynnik egzogeny zakłócający diagnostykę hormonalną. Jednak co do wpływu werapamilu na stężenia kortyzolu, brakuje bezpośrednich dowodów na znaczący wpływ na te poziomy.

W świetle przedstawionych danych literaturowych, doktorantka klarownie sformułowała cele główne pracy, obejmujące ocenę wybranych parametrów stanu metabolicznego u pacjentów z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy nieczynnymi hormonalnie. Cele te zostały poszerzone o trzy cele szczegółowe, które porównawczo oceniają dane dotyczące wywiadu lekarskiego, parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych, oraz ich zależność od stężenia adipocytokin w grupie badanej oraz w grupie wszystkich pacjentów poddawanych analizie. W ocenie recenzenta punkty 2 i 3 wydają się zawierać podobne cele szczegółowe.

Analizie poddano pacjentów wyselekcjonowanych spośród ogólnej liczby 170 osób. Zrekrutowani pacjenci zostali podzieleni na dalsze podgrupy w celu przeprowadzenia analizy danych. Główną grupę badaną stanowili pacjenci z guzem lub guzami nadnerczy, którzy nie wykazywali potwierdzonej jawnie ani subklinicznej aktywności hormonalnej pochodzenia nadnerczowego. Grupę kontrolną stanowiło 21 pacjentów z wolem guzkowym obojętnym w eutyreozie, u których przeprowadzono badania obrazowe wykluczające obecność guza lub guzów nadnerczy.

W obszarze rozdziału zatytułowanego „Materiały i Metody”, Autorka pracy doktorskiej skrupulatnie przedstawiła kryteria, które zostały uwzględnione przy wyborze uczestników badania, precyzyjnie opisując zarówno kryteria włączenia, jak i wyłączenia. Doktorantka szczegółowo omówiła proces rekrutacji do badania, ukazując transparentnie



etapy selekcji uczestników. Następnie skoncentrowała się na aspektach laboratoryjnych, gdzie dokładnie opisała stosowane zestawy do oznaczeń laboratoryjnych oraz metody ich wykorzystania. Autorka nie pominęła również metod oznaczania, przybliżając kroki przeprowadzenia poszczególnych analiz. Dodatkowo, zwróciła uwagę na metody oceny parametrów insulinoporności, oferując kompleksowy wgląd w sposób, w jaki dokonano pomiarów i analizy danych. Finalnie, na zakończenie tego rozdziału, Doktorantka opisała zastosowane testy statystyczne, co dostarcza kluczowych informacji dotyczących wiarygodności i rzetelności uzyskanych wyników. Przejrzystość oraz staranność w opisie procesów metodologicznych sprawiają, że czytelnik może z pełnym zaufaniem odnieść się do przedstawionych wyników badań.

Doktorantka zebrała rezultaty swoich badań i przełożyła je na treść trzech szczegółowych podrozdziałów, które obejmują charakterystykę badanej grupy, porównanie między grupami oraz profil adipokin. Prezentacja uzyskanych wyników w pracy została starannie przeprowadzona, zachowując jednocześnie klarowność i zrozumiałość dla czytelnika. W opinii recenzenta, na co wskazała także Doktorantka, niezaprzeczalnym ograniczeniem tego badania jest niedostateczna liczba uczestników, szczególnie w kontekście grup porównywanych i grupy kontrolnej. Ponadto, odnotowano zaburzony rozkład pod względem płci, gdzie udział kobiet w grupie badanej wyniósł 65,9%, w grupie kontrolnej 90,5%, w grupie porównywanej#1 – 80%, a w grupie porównywanej#2 – 83,3%.

Prezentowane w niniejszej pracy wyniki nie wykazały statystycznie istotnego zwiększenia występowania zaburzeń metabolizmu glukozy oraz insulinoporności u pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy w porównaniu z chorymi pozbawionymi zmian ogniskowych. Analiza stężeń adipocytokin ujawniła ich zmienną dynamikę, zależną od czynników takich jak wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI), stosowane leki, wybrane parametry lipidogramu oraz wskaźniki insulinoporności. Co więcej, same adipocytokiny prezentowały różnorodne konfiguracje zależności między sobą.

Niezwykle istotnym aspektem, zidentyfikowanym w badaniu, było istnienie istotnych różnic w stężeniu rezystyny pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Co więcej, ta zależność utrzymywała się nawet po uwzględnieniu płci i wieku w przeprowadzonej korekcie wyników. Odkrycie to sugeruje, że wpływ rezystyny na badane grupy pacjentów jest nie tylko zauważalny, ale także trwały, co nadaje tym wynikom szczególne znaczenie w kontekście zrozumienia roli tej adipocytokiny w kontekście niewydzielających guzów nadnerczy.

Dyskusja jest jasno i kompetentnie prowadzona. Doktorantka wykazała się dużą znajomością opracowanego zagadnienia, jak również piśmiennictwa dotyczącego tego



problemu. Wskazane jest skorygowanie błędnego używania terminu "cukrzyca typu II" na poprawny "cukrzyca typu 2", a także w większości przypadków „choroba otyłościowa” zamiast „otyłość”. Choroba otyłościowa kładzie większy nacisk na aspekt zdrowotny otyłości. Obejmuje ona konsekwencje zdrowotne związane z nadmierną masą ciała, takie jak cukrzyca, choroby serca, schorzenia układu krążenia, problemy z układem oddechowym, itp. Otyłość” jest terminem ogólnym, który odnosi się do stanu posiadania nadmiernie dużej ilości tłuszczu w organizmie.

Na podstawie przeprowadzonych badań, Doktorantka formułuje cztery kluczowe wnioski końcowe, które stanowią syntezę najistotniejszych rezultatów i są zgodne z założonym celem pracy. Wnioski te zostały wypracowane w oparciu o osiągnięte wyniki badań, w pełni korespondując z pierwotnie wyznaczonym celem badawczym.

Pierwszy z tych wniosków to konstatacja, że wybrane zaburzenia metaboliczne i schorzenia sercowo-naczyniowe występują stosunkowo często wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy. Szczególnie dotyczy to problemów takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, zaburzenia metabolizmu glukozy oraz dyslipidemia. Te spostrzeżenia jednoznacznie potwierdzają osiągnięcie postawionego celu badawczego.

Kolejnym kluczowym spostrzeżeniem jest to, że istniała istotna różnica między grupą badaną a grupą kontrolną w kontekście stężenia jednej z adipokin, a mianowicie rezystyny. Rezystyna, będąca czynnikiem prozapalnym, wykazała istotne różnice, wpływając na profil sercowo-metaboliczny. Dodatkowo, w mniejszym stopniu, zaobserwowano różnice między tymi grupami pod względem wybranych parametrów lipidowych. Stwierdzenie, że pacjenci z grupy badanej byli istotnie częściej obciążeni nadciśnieniem tętniczym wydaje się być częściowym powtórzeniem wniosku pierwszego.

Trzeci wniosek podkreśla, że wśród pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy istniały istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a parametrami takimi jak płeć, wiek, istniejące obciążenia chorobowe, BMI oraz wynikami badań dodatkowych. Ten fakt podkreśla znaczący wpływ adipokin na homeostazę ustroju w tej grupie pacjentów i/lub oddziałuje na syntezę adipokin poprzez oceniane parametry. W analizie wszystkich pacjentów obserwowano istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a płcią czy stosowanymi przewlekłymi lekami, co wskazuje na złożoną i wieloczynnikową regulację wydzielania adipokin. Recenzent zauważa, że ten wniosek stanowi raczej podsumowanie uzyskanych wyników i zaleca jego przemyślaną redakcję przed publikacją pracy.

Ostateczny, czwarty wniosek podkreśla, że wybrane adipokiny korelowały między sobą, tworząc system skomplikowanych połączeń biologicznych, wpływając tym samym na homeostazę ustroju. Ten efekt był szczególnie zauważalny w grupie badanej, obejmującej pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy, co stanowi istotne spostrzeżenie.

Wszystkie te wnioski składają się na spójną całość, potwierdzając zgodność uzyskanych wyników z celami postawionymi przed badaniem.

W rozdziale 'Piśmiennictwo' zamieszczono 183, prawidłowo cytowanych, pozycji piśmiennictwa.

Nie mam uwag krytycznych odnośnie do zasadności podjętych badań, przebiegu ich realizacji, doboru metod badawczych, prezentacji wyników oraz ich analizy, interpretacji, dyskusji, a także wniosków końcowych. Podsumowując, rozprawa doktorska, którą przedstawiła Doktorantka, została starannie zaplanowana i zrealizowana, korzystając z sprawdzonych technik badawczych. Pomimo drobnych uwag zgłoszonych przez recenzenta, wartość tej pracy nie ulega znaczącemu osłabieniu. W kontekście zakończenia, zwracam uwagę na precyzję przygotowanego manuskryptu, co świadczy o umiejętności Autorki w samodzielnym formułowaniu tez i wniosków w pracy naukowej. Ponadto, chciałbym podkreślić trafny wybór tematu pracy, metody jej realizacji oraz praktyczny charakter uzyskanych wyników. Jestem zdania, że praca w pełni spełnia oczekiwania stawiane pracom doktorskim.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art.187) t.j. Dz.U. z 2021 r. poz. 478), mam zaszczyt wystąpić do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Lek. Agaty Berlińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,  
dr hab. n. med. Anna Popławska-Kita

*dr hab. Anna Popławska-Kita*

dr hab. med. Anna Popławska-Kita  
specjalista chorób wewnętrznych  
endokrynolog, diabetolog  
94732143