

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Agaty Berlińskiej
pt. Wybrane parametry stanu metabolicznego u pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi
hormonalnie guzami nadnerczy

Rozprawa doktorska przedłożona przez lek. Agatę Berlińską pochodzi Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wraz z rozwojem współczesnych metod obrazowania, coraz częstszym używaniem ich w codziennej praktyce klinicznej, a także starzeniem się społeczeństwa, częstość i wykrywalność zmian ogniskowych w nadnerczach stale rośnie. Przypadkowo wykrywane zmiany ogniskowe nadnerczy (*incidentaloma*) są zatem częstym i istotnym klinicznie problemem w endokrynologii. Zmiany te, najczęściej są łagodne i nieczynne hormonalnie. W związku z tym obecnie dominuje przekonanie, że ich obecność nie daje objawów czy też powikłań ogólnoustrojowych. Okazuje się jednak (według danych z ostatnich lat), że profil metaboliczny pacjentów z niewydzielającymi guzami nadnerczy może być niekorzystny - obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności i cukrzycy oraz miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych.

W ostatniej dekadzie jednymi z najbardziej intensywnie zgłębianych kierunków badawczych związanych z endokrynologią, diabetologią i chorobami metabolicznymi są fizjologia i patofizjologia hormonów tkanki tłuszczowej nazywanych też adipocytokinami. O działaniu leptyny i adiponektyny wiemy już wiele, o działaniu rezystyny wiemy mniej, a o działaniu apeliny wiemy raczej niewiele.

Tematyka zaburzeń metabolicznych w nieczynnych hormonalnie guzach nadnerczy wymaga więc prowadzenia badań w celu zrozumienia pełnego rozmiaru problemu. W tym kontekście temat dysertacji doktorskiej lekarz Agaty Berlińskiej dotyczy zagadnienia aktualnego, ambitnego, wymagającego dalszych badań i obserwacji. Autorka nie tylko wpisuje się w aktualny trend badawczy, ale realizuje również zapotrzebowanie klinicystów, w szczególności endokrynologów na tego typu analizę. Opracowanie i zrealizowanie przez Doktorantkę zadań badawczych opisanych w rozprawie świadczy też o Jej sprecyzowanych zainteresowaniach naukowych i posiadanych umiejętnościach klinicznych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 93 strony i została podzielona na klasyczne rozdziały stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa. Tytuł w jasny sposób oddaje ogólny cel jaki postawiła sobie Autorka dysertacji.

Po stronie tytułowej następują podziękowania dla Promotora – Prof. dr hab. Renaty Świątkowskiej-Stodulskiej i bliskich Autorce osób.

Spis treści (2 strony) jest czytelny i stanowi odzwierciedlenie podziału rozprawy na rozdziały.

Wykaz stosowanych skrótów zajmuje 2 strony. Wykaz ten jest przejrzysty, a zastosowane skróty są właściwe i nieprzypadkowe co ułatwia czytanie rozprawy. Wyjaśnienia skrótów podano w języku

polskim i angielskim. W dużej części zawarte w Wykazie skrótów powstały z pełnej nazwy w języku angielskim.

Spis diagramów, ilustracji i tabel zajmuje kolejne 2 strony.

We Wstępie liczącym 23 strony oraz zawierającym 3 tabele i 4 ilustracje Autorka w pierwszej przedstawia w skrócie fizjologię i patofizjologię nadnerczy co jest wprowadzeniem do tematu guzów nadnerczy, dokonuje ich podziału morfologicznego, czynnościowego i ostatecznie klinicznego. Wyjaśnia czym jest łagodna autonomiczna hiperkortyzolemia pochodzenia nadnerczowego (MACS; ang. *mild autonomous cortisol secretion*) oraz opisuje podstawowe zaburzenia metaboliczne i tłumaczy ich powiązania z aktywnością hormonalną guzów nadnerczy. Autorka na podstawie aktualnego piśmiennictwa przedstawia funkcję wydzielniczą tkanki tłuszczowej omawiając wybrane przez siebie adipocytokiny. Opisuje leptynę, adiponektynę, rezystynę i apelinę – ich budowę, receptory, występowanie w tkankach i narządach, funkcje biologiczne. Ta część dysertacji ma walory precyzyjnej, a z uwagi na dobór adipocytokin, również ciekawej pracy przeglądowej. Część Wstępu ma też walory bardzo dobrej pracy z zakresu szkolenia podyplomowego, a opis postępowania lekarskiego u pacjentów z guzami nadnerczy jest tak przekonujący, że wzmacnia realizowane założenia i cele dysertacji. Szczególnie wartościowym klinicznie fragmentem Wstępu jest ten o MACS. Wielu autorów dostrzegało związek MACS z występowaniem zwiększonego ryzyka chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych - cukrzycy, dyslipidemii, otyłości, nadciśnienia tętniczego, zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interesujące jest też to, że nawet w grupie pacjentów prawidłowo hamujących wydzielanie kortyzolu w krótkim teście z deksametazonem cukrzyca i nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej u pacjentów osiągających wyraźniej zaznaczone wyniki ujemne. W związku z tym, zgodnie z zaleceniami *European Society of Endocrinology*, pacjenci z potwierdzonym MACS powinni być rutynowo ocenieni pod kątem nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i osteoporozy. Zalecenia te w jasny sposób podkreślają, że wystąpienie MACS nie musi prowadzić do rozwoju pełnoobjawowej endogennej hiperkortyzolemii, a leczenie operacyjne MACS jest opcjonalne. Wstęp kończy, co uznałem za bardzo dobre wprowadzenie do kolejnego rozdziału rozprawy, profesjonalny opis postępowania w przypadkowo wykrytych guzach nadnerczy obejmujący wywiad (również w kierunku przewlekłe przyjmowanych leków), objawy przedmiotowe i podmiotowe, ocenę laboratoryjną i radiologiczną oraz hormonalne testy dynamiczne. Komentarz do Wstępu (ale i pozostałych części rozprawy): Edycja całej monografii jest na wysokim poziomie, Autorkę charakteryzuje jednak nawyk rezygnacji ze spacji przed nawiasem otwierającym cytowane publikacje. W mojej opinii tytuły tabel, tak jest w większości publikacji, powinny być umiejscowione nad tabelami, a w odniesieniu do tabel, które nie mieszczą się na jednej stronie powinno to być wymogiem. Wprawdzie w tekście, tuż przed tabelą Autorka informuje o czym będzie tabela, ale czytelnicy tabele często analizują bez czytania tekstu. Zamieszczenie opisów ilustracji u ich dołu jest właściwe, właśnie też z tego względu, że rycin/ilustracji nie publikuje się na kilku stronach.

Zasadniczym celem rozprawy była ocena wybranych parametrów stanu metabolicznego oznaczonych we krwi pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy tj. lipidogramu, kwasu moczowego, glukozy i insuliny (i wskaźników insulinooporności) oraz czterech adipocytokin (leptyny, adiponektyny, rezystyny, apeliny). Do celów szczegółowych Autorka zaliczyła porównanie wybranych danych charakteryzujących stan kliniczny powyższej grupy badanej z danymi charakteryzującymi grupę kontrolną i inne porównywane grupy, ocenę zależności tych danych z adipocytokinami oraz zależności pomiędzy samymi adipocytokinami.

Rozdział Materiał i metody (6 stron) zawiera 1 diagram i 1 tabelę. Wystarczający dla celów zamierzonej pracy materiał kliniczny obejmował ostatecznie 141 osób. Podczas rekrutacji do badania stosowano właściwe w tym przypadku kryteria włączenia i wyłączenia. Oznaczeń adipocytokin we krwi dokonano z użyciem nie budzących zastrzeżeń nowoczesnych technik analitycznych. Zgromadzony materiał opracowano statystycznie prawidłowo stosując testy odpowiednie do tego typu opracowań.

Uwagi do tego rozdziału: W opisie metod statystycznych Autorka nie podała wartości p, którą w tym opracowaniu uznaje za istotną statystycznie. Z opisów w kolejnym rozdziale wynika, że jest to powszechnie stosowane $p \leq 0.05$. Autorka określiła przeprowadzone przez siebie badanie jako prospektywne.

Rozdział Wyniki zawarto na 18 stronach. Wyniki przedstawiono w 9 tabelach, 3 ilustracjach i w formie opisowej. W analizowanym materiale pacjenci z guzem nadnercza (grupa badana) byli statystycznie ($p = 0.021$) starsi od pacjentów bez guzów nadnercza (grupa kontrolna). Z bardzo ogólnego spojrzenia na medianę i średnią wieku badanych wynika, że różnica ta mogłaby wynosić co najmniej 5 lat. To niewiele, ale po 50 roku życia wyraźnie, z każdym rokiem życia, narasta rozpoznawalność choroby nadciśnieniowej i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzycy typu 2. Autorka wykazała m.in., że pacjenci z nieczynnym hormonalnie guzem nadnercza częściej byli leczeni metforminą ($p = 0.04$) i częściej mieli nadciśnienie tętnicze ($p < 0.001$). Bardzo rozsądnie więc, Autorka skorygowała wyniki badań laboratoryjnych o wiek badanych. I rzeczywiście, stężenie kwasu moczowego we krwi nie było wtedy już istotnie wyższe w grupie badanej, nie stwierdzono też istotnych statystycznie różnic w parametrach lipidogramu między grupą badaną i kontrolną. W związku z powyższym komentarzem, w przeprowadzonej przez Autorkę analizie porównawczej zabrakło mi pewnych szczegółów, czy też wyjaśnień (w tym w opisie metod statystycznych). Co w istocie oznacza stwierdzenie, że wyniki/zmienne (jak opisano w tekście i tytułach tabel) skorygowano pod względem wieku? Czy Autorka analizowała też grupę badaną składającą się z osób w wieku porównywalnym z grupą kontrolną? Ilu badanych znalazłoby się wówczas w takiej grupie badanej? Czy w grupie badanej w wieku porównywalnym z grupą kontrolną częstość nadciśnienia tętniczego i leczenia metforminą też jest większa? Przy przygotowywaniu manuskryptu do publikacji sugeruję doprecyzowanie opisu powyższego wątku. Sugeruję też zachowanie tej samej kolejności w przedstawianiu adipocytokin w tabelach. Mnie najbardziej odpowiada ta opisana w Wstępie, z historycznie pierwszą leptyną.

Dyskusję i Wnioski zawarto na 12 stronach (odpowiednio na 11 i 1). Trzonem dyskusji jest wyczerpujący przegląd piśmiennictwa. Obszerna i rzeczowa dyskusja dowodzi szerokiej i rzetelnej wiedzy Doktorantki dotyczącej poruszanych zagadnień i umiejętności wykorzystania aktualnych danych z piśmiennictwa. Na podstawie przeprowadzonego przez siebie badania Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski: 1. Wybrane zaburzenia metaboliczne i sercowo-naczyniowe występują wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy stosunkowo często, dotyczy to zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, otyłości, zaburzeń metabolizmu glukozy oraz dyslipidemii. 2. Grupa badana i grupa kontrolna różniły się w sposób istotny w zakresie stężenia jednej z adipokin – rezystyny – będącej czynnikiem prozapalnym i obciążającym profil sercowo-metaboliczny, a także, w mniejszym stopniu, pod względem wybranych parametrów lipidowych. Pacjenci z grupy badanej byli istotnie częściej obciążeni nadciśnieniem tętniczym oraz częściej stosowali metforminę. 3. Wśród pacjentów z nieczynnymi hormonalnie przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy obserwowano istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a parametrami takimi jak płeć, wiek, wybrane obciążenia chorobowe, BMI, a także wynikami badań dodatkowych. Podkreśla to wpływ działania adipokin na homeostazę ustroju w tej grupie chorych i/lub wpływ ocenionych parametrów na syntezę adipokin. W grupie wszystkich analizowanych pacjentów obserwowano istotne zależności między stężeniami wybranych adipokin a płcią czy wybranymi stosowanymi przewlekłymi lekami, co zaznaczało złożoną i wieloczynnikową regulację wydzielania adipokin. 4. Wybrane adipokiny korelowały między sobą, tworząc system skomplikowanych połączeń biologicznych i wpływając w ten sposób na homeostazę ustroju, co szczególnie dostrzegalne było w grupie badanej obejmującej pacjentów z przypadkowo wykrytymi nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy. Zastanawiam się czy wniosek 1. jest właściwy. Doktorantka w istocie wykazała, że u pacjentów po 50 roku życia z nieczynnymi hormonalnie guzami nadnerczy dość częste są zaburzenia metaboliczne i sercowo-naczyniowe takie jak zaburzenia metabolizmu glukozy, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze i

otyłość. W mojej opinii, w obecnym brzmieniu wniosek 1. zbyt mocno sugeruje związek przyczynowo-skutkowy nieczynnych hormonalnie guzów nadnerczy z zaburzeniami metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi. Związek taki jest uzasadniony patofizjologicznie, ale nie został tu wystarczająco udowodniony. Można owszem twierdzić, że brak różnic między grupami z MACS i bez MACS wskazuje na taką zależność, ale jest to jednak wniosowanie pośrednie. Autorka w Dyskusji szerzej nie komentuje wątku o nadciśnieniu tętniczym pisząc, że „prezentowany projekt nie był skupiony na ocenie tego parametru”. Doceniłem fragment Dyskusji o ograniczeniach badania, w nim Autorka podkreśla istotną różnicę w charakterystyce podstawowej grupy badanej oraz grupy kontrolnej dotyczącą wieku. W przyszłych publikacjach proponuję ujednoczenie nazewnictwa. Autorka nieczynne hormonalnie guzy nadnerczy (jak w tytule; tak byłoby najlepiej) nazywa również guzami niewydzielającymi i jeszcze inaczej. Proponuję również zrezygnowanie w publikacjach ze swoistego rodzaju slangu endokrynologicznego jak „guzy niefunkcjonujące”, „hormonalnie nieczynne incydentalomy”, „silny efekt biologiczny samej obecności guza”, „wyniki głębiej ujemne”, czy też zdanie ze Wstępu o „wpływie apelinu na ton waskulatury obwodowej”, które zrobiło na mnie duże wrażenie. W przyszłych publikacjach dobrze byłoby wprowadzić w Dyskusji odniesienia do tabel i ilustracji.

Piśmiennictwo w większości anglojęzyczne, nie pomijające jednak istotnych doniesień polskich składa się ze 183 pozycji ułożonych według kolejności cytowania. Piśmiennictwo zawiera precyzyjne dane bibliometryczne. Podane jest w nietypowym zapisie zawierającym drogę uzyskania artykułu ([internet], Available from ...) i datę jego zacytowania ([cited ...]). Trochę żałuję, że Autorka, nie dostrzegła w artykułach publikowanych w ostatnich trzech latach przez Endokrynologię Polską danych do przedyskutowania w swej monografii.

Rozprawę doktorską kończą streszczenia w języku polskim i angielskim (po 2 strony) oraz aktualizowane na bieżąco uchwały komisji bioetycznej.

Przechodząc do zbiorczej oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez lekarz Agatę Berlińską stwierdzić trzeba, że dysertacja ta dotyczy zagadnienia niezwykle aktualnego, ważnego i interesującego nie tylko ze względów poznawczych, lecz także – może nawet przede wszystkim – ze względów praktycznych, klinicznie użytecznych. Zasługą Autorki jest dokonanie badań znacznie rozszerzających nasz pogląd na patogenezę i znaczenie ogólnoustrojowe hormonalnie nieczynnych guzów nadnerczy.

Oceniana rozprawa wskazuje na bardzo dobrą ogólną wiedzę Doktorantki w zakresie endokrynologii i chorób metabolicznych, a także dowodzi umiejętności prowadzenia pracy badawczej w tym zakresie. Zebrany materiał jest wystarczający dla należytego udokumentowania wniosków a metodyka postępowania badawczego jest właściwie dobrana i opisana. Powyższe spostrzeżenia raczej niż uwagi Recenzenta nie podważają znaczenia uzyskanych wyników. Wręcz przeciwnie są wyrazem rosnącego zainteresowania tematem ewentualnych konsekwencji metabolicznych nieczynnych hormonalnie guzów nadnerczy. Doktorantkę cechuje umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań, a oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.). Zgłaszam przeto do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Agaty Berlińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

