

Recenzja pracy doktorskiej Pani lek. Ewy Zalewskiej

„Niskie stężenie katestatyny jako czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych – ocena u pacjentów z incydentaloma nadnercza”

Oceniana praca dotyczy ważnego dla zdrowia całej populacji problemu jakim są choroby układu sercowo naczyniowego w tym nadciśnienie tętnicze będące jedną z plag XX i XXI wieku. Zrozumienie mechanizmów regulacyjnych, przeciwdziałających dewastującemu wpływowi podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi na naczynia krwionośne może przyczynić się do ulepszenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego a tym samym przedłużyć życie chorym. Jednym z czynników ochronnych, zmniejszających zwiększone napięcie układu współczulnego a przez to normalizujących ciśnienie tętnicze krwi może być katestatyna. Peptyd ten hamuje również ekspresję cytokin prozapalnych i poprawia wrażliwość tkanek na insulinę. W badaniach na zwierzętach wykazano między innymi jego działanie przeciwmiażdżycowe i zmniejszenie masy lewej komory. Pojawia się pytanie, czy wyższe stężenia katestatyny u ludzi mogą chronić przed rozwojem nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i ich następstw w układzie sercowo-naczyniowym? Starła się na to odpowiedzieć doktorantka, która jako grupę badaną wybrała pacjentów z łagodnymi zmianami ogniskowymi nadnerczy.

Rozprawa jest oparta na dwóch, spójnych tematycznie artykułach, opublikowanych w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach o zasięgu światowym i wysokim IF. W pewnym sensie ułatwia to mi pracę jako recenzentce - z własnego doświadczenia wiem, że we „Frontiers” prace sprawdzane są niezwykle starannie, a cały proces recenzji a następnie edycji artykułu przebiega pod postacią bardzo intensywnej merytorycznej dyskusji między autorem, recenzentami i redakcją. Tak więc fakt, że prace zostały zaakceptowane do druku we *Frontiers In Cardiovascular Medicine* i *Frontiers in Endocrinology* świadczy a priori o ich wysokim poziomie.

Artykuł poglądowy, „Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders”, opublikowany we *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (IF 3,6) dotyczy biologicznego działania katestatyny i roli jaką pełni ona w układzie sercowo-naczyniowym. Został opracowany na podstawie aż 235 prac odnalezionych w Bazie PubMed.

We wstępie Doktorantka krótko i jasno omawia podstawy funkcji układu współczulnego i jego znaczenie w rozwoju chorób układu krążenia. Przedstawia historię odkrycia katestatyny, podkreślając, że kolejne badania nad tym peptydem wykazują, poza jego pierwotnie opisaną funkcją jaką jest zwrotne hamowanie wydzielania katecholamin, coraz więcej ciekawych efektów plejotropowych. W następnym podrozdziale omawia budowę peptydu, z uwzględnieniem polimorfizmów kodującego go genu i działanie katestatyny na poziomie komórki. Ciąg dalszy artykułu jest podzielony na trzy ważne podrozdziały, dotyczące kolejno roli katestatyny w (1) regulacji ciśnienia tętniczego krwi, (2) kardioprotekcji i (3) przeciwdziałaniu zaburzeniom metabolicznym i miażdżycy. W każdym z nich omówiono osobno prace prowadzone *in vitro* i na zwierzętach, oddzielając je od badań klinicznych dotyczących omawianych zagadnień u ludzi. Przyjęcie takiej metodyki bardzo ułatwia lekturę; szczególnie klinicyście. Na uwagę zasługuje bardzo dobra rycina (Fig 1) podsumowująca dane na temat katestatyny uzyskane w badaniach na zwierzętach. Podsumowanie badań klinicznych z kolei, ujęte w tabeli (Tab1) pozwala na szybką „powtórkę” odnalezionych w kolejnych rozdziałach artykułu danych i pomaga w łatwym odnalezieniu artykułów źródłowych. Są to dwa bardzo mocne punkty tej pracy.

Praca oryginalna „Low catestatin as a risk factor for cardiovascular disease – assessment in patients with adrenal incidentalomas” opublikowana została we *Frontiers in Endocrinology* (IF 5,2). Jest oparta na przekrojowym, obserwacyjnym badaniu klinicznym, do którego włączono pacjentów z łagodnymi zmianami ogniskowymi w nadnerczach stwierdzonymi w badaniach CT lub MRI i u których jedyną chorobą układu krążenia było nadciśnienie tętnicze, a jedynym dopuszczalnym zaburzeniem wydzielania hormonów łagodne autonomiczne wydzielania kortyzolu. Grupę kontrolną stanowiły 24 osoby z prawidłowym obrazem nadnerczy w badaniach CT lub MRI. Oceniano liczne parametry biochemiczne, hormonalne (już na etapie kwalifikacji pacjentów do grupy badanej), wykonywano badania EKG i echokardiografię i badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych oraz całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego. W metodyce badania znalazła się też ocena ryzyka sercowo-naczyniowego wyliczone z użyciem dwóch algorytmów, co znakomicie uzupełniło inne oceniane parametry. Badane parametry analizowano przy pomocy kilku metod statystycznych, z przeprowadzeniem porównań między grupami i podgrupami, oceną w całej badanej populacji, jak również z analizą korelacji.

W krótkim podsumowaniu wyników badania należy zaznaczyć, że autorka nie stwierdziła różnic stężenia katestatyny między pacjentami z gruczolakami nadnerczy a grupą kontrolną. Stężenie peptydu zależało natomiast od płci (wyższe u kobiet niż mężczyzn) oraz obecności nadciśnienia tętniczego (niższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym) i zespołu

metabolicznego (niższe u chorych z zespołem metabolicznym). Nie stwierdzono natomiast różnicy w stężeniach katestatyny pomiędzy grupami bez i z otyłością, jak również między palaczami tytoniu a osobami niepalącymi. Ponieważ jedynym dopuszczalnym zaburzeniem hormonalnym w grupie badanej była łagodna autonomiczna hipersekrecja kortyzolu, nie wykazano również powiązań statusu hormonalnego ze stężeniami katestatyny. Jest to istotne, ponieważ (pomimo tego, że do grupy badanej byli włączeni również pacjenci z MACS) pozwala to ekstrapolować wyniki badania na szerszą populację – po wyłączeniu zaburzeń, które same w sobie stanowią istotny czynnik ryzyka (pierwotny hiperaldosteronizm, jawna hiperkortyzolemia). Stężenie katestatyny może okazać się wartościowym markerem ryzyka sercowo-naczyniowego. Aby to udowodnić potrzebne są oczywiście dalsze prace na większych grupach chorych, niemniej jednak pracę Doktorantki należy potraktować jako ciekawe i wartościowe badanie pilotażowe, zachęcające do dalszych poszukiwań.

Z obowiązku recenzenta kilka uwag.

Część z nich nie dotyczy istoty treści zawartych w dwóch anglojęzycznych artykułach ani ich formy, a jedynie polskojęzycznego omówienia. Doktorantka nie ustrzegła się w nim niestety pewnych lapsusów stylistycznych (np. znieawidzona przeze mnie „hospitalizacja celem oceny” zamiast „w celu oceny”, korelacja „z kwasem moczowym” zamiast ze „stężeniem kwasu moczowego”), a nawet jednego zabawnego błędu ortograficznego, spowodowanego bez wątpienia przez automatyczną korektę („tępa” zamiast „tempa” relaksacji). W omówieniu pracy oryginalnej znalazła się, niestety, istotna nieścisłość: autorka podaje, że stężenie katestatyny było wyższe u osób z zespołem metabolicznym i chorych z nadciśnieniem, tymczasem opublikowane wyniki są przeciwne.

Ze spraw merytorycznych:

1. Chciałabym dopytać o wyjaśnienie: dlaczego okres przedmenopauzalny został uznany za kryterium wykluczenia z badania?
2. Drugie pytanie dotyczy grupy kontrolnej: czy na pewno stwierdzenie prawidłowego obrazu nadnerczy w badaniu sprzed 4-5 lat jest gwarancją, że pacjent obecnie nie ma w nich zmiany ogniskowej?
3. Następne pytanie: czy słusznie pacjenci z MACS zostali już na etapie doboru grupy badanej połączeni z tymi bez zaburzeń wydzielania kortyzolu, podczas gdy już stężenie kortyzolu w teście z deksametazonem >50 nmol/l zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe?
4. Idąc dalej tym tropem – jako endokrynolog ucieszyłabym się z jeszcze silniejszego zaakcentowania w tekście braku różnic stężeń katestatyny między pacjentami z i bez podklinicznej hiperkortyzolemii i braku korelacji tych stężeń z wynikami badań

hormonalnych. Myślę, że w przyszłości ciekawe byłoby zebranie dużej grupy z podkliniczną hiperkortyzolemią i próba zbadania czy u chorych z wysokimi stężeniami katestatyny przebieg kliniczny jest „łagodniejszy” z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Powyższe drobne uwagi w żaden sposób nie umniejszają mojej pozytywnej oceny przedstawionej do oceny rozprawy. Doktorantka wybrała ciekawy, świeży i obiecujący temat, ważny dla nauk klinicznych, i opracowała go bardzo ciekawie. Wykazała się pracowitością w gromadzeniu danych i dużymi umiejętnościami w ich jasnym i sprawnym dydaktycznie przedstawieniu czytelnikom.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani Ewy Zalewskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)” i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 20.12.2023

Lucyna Bednarek-Papierska

dr hab.n.med. LUCYNA BEDNAREK-PAPIERSKA
profesor CMKP
specjalista chorób wewnętrznych
endokrynolog
2354123