



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Pediatrii i Endokrynologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. i n.o zdr Beata Pyrzak

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. „SEKRECJA, METABOLIZM I WYDALENIE KORTYKOSTEROIDÓW U DZIECI I MŁODZIEŻY Z OTYŁOŚCIĄ W RELACJI DO ICH CECH KLINICZNYCH”

Lekarz Marty Sumińskiej

Światowa Organizacja Zdrowia uznała otyłość za jedno z dziesięciu największych zagrożeń dla zdrowia ludzkości, a dane epidemiologiczne pokazują, że osiąga ona rozmiary światowej epidemii. Nadmiernej masie ciała towarzyszą liczne zaburzenia w tym metaboliczne i hormonalne. Tkanka tłuszczowa produkuje hormony w tym również steroidy. Znaczenie steroidów w przypadku nadmiernej masy ciała przypisuje się nie tylko nadreaktywnej osi podwzgórze-przysadka-nadnercza HPA ale i również nadmiernej lokalnej ich produkcji. Dotychczas niewiele jest badań oceniających syntezę i obwodowy metabolizm glikokortykosteroidów oraz androgenów u osób z otyłością w tym szczególnie u dzieci. Celem pracy było rozpoznanie zaburzeń steroidogenezy i ewentualnych zmian metabolizmu steroidów u dzieci z otyłością. Tezy badań zakładały że, uzyskane wyniki pozwolą na ustalenie czy i w jakiej mierze spodziewane zmiany przemian steroidowych są powiązane z nadmierną masą ciała oraz czy leczenie otyłości w sposób odwracalny zmienia ich profil.

Badania przeprowadzane przez doktorantkę w znaczącym stopniu pozwoliły na zrozumienie istoty tych zaburzeń i niewątpliwie przyczyniły się do poprawy metod diagnostycznych a co za tym idzie leczenia. Badania przeprowadzono u dzieci z Kliniki Diabetologii, Auksologii i Otyłości Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Badanie zostało sfinansowane z grantu badawczego.

Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej.

Rozprawa doktorska liczy 101 stron składa się V głównych rozdziałów oraz wykazu symboli i oznaczeń, publikacji włączonych do postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, wykazu aktywności naukowej, potwierdzenia udziału autorów w publikacjach naukowych, wykazu aktywności organizacyjnej i społecznej doktorantki. Po

V rozdziale znajduje się wykaz piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim kopie artykułów stanowiących cykl publikacji oraz orzeczenie komisji bioetycznej i inne oświadczenia.

Doktorantka jest pierwszym autorem 5 artykułów (w tym 4 artykułów włączonych do cyklu) oraz współautorką kolejnych 6 artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach zagranicznych o wysokich współczynnikach IF oraz punktacji MNiE. Został potwierdzony Jej udział w 17 publikacjach zagranicznych i polskich przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Doktorantka jest także współautorką w rozdziale w książce Handbook of Obesity wydanej w New York. w 2023 r. Parametry bibliometryczne są imponujące IF= 60,386 a punktacja MNiE 1346 p. Cytowania 72, H-indeks=5. Doktorantka wykazała się czynnym udziałem w zjazdach i sympozjach PTEiDD. Była laureatką nagrody głównej im T.E. Romera w dziedzinie endokrynologia dziecięca za pracę opublikowaną w 2021: Sumińska M, Podgórski R, Fichna P, Fichna M. Steroid metabolism in children and adolescents with obesity and insulin resistance: Altered SRD5A and 20 α /20 β HSD activity. Praca była opublikowana w Frontiers in Endocrinology.

Na dotychczasowym polu pracy zawodowej, lekarz Marta Sumińska wykazała się aktywnością organizacyjną poprzez wspieranie aktywności sportowej dzieci z cukrzycą prowadziła edukację diabetologiczną i opiekowała się sportowcami podczas treningów oraz w czasie trwania turniejów piłki nożnej. Brała udział także w szkoleniach diabetologicznych opiekunów przedszkolnych i nauczycieli szkół do których uczęszczają dzieci z cukrzycą.

W Rozdziale I. Wstęp Doktorantka prezentuje aktualny stan wiedzy dotyczący struktury i roli tkanki tłuszczowej oraz struktury i czynności nadnerczy. Dostępnym językiem omawia rolę steroidów nadnerczowych w regulacji metabolicznej organizmu. Zwraca uwagę że, pomimo wielu badań dotyczących biologii steroidów wiedza na temat ich biosyntezy, metabolizmu i wydalania nadal jest niejasna. Dlatego tym cenniejsze jest podjęcie się tego trudnego tematu przez doktorantkę.

W Rozdziale II zostały omówione założenia cele i tezy pracy. Ważnym aspektem założeń jest fakt że stężenia hormonów sterydowych w surowicy krwi u osób z otyłością są często zmienione z powodu nadaktywności osi HPA, wpływu tkanki tłuszczowej na ich metabolizm czy syntezę oraz zmiany spowodowane otyłością w wątrobie w której dokonuje się metabolizm hormonów co w efekcie może kompletnie zmienić profil metaboliczny i nie wiadomo jak po spadku masy ciała się zmieni. Celem pracy było rozpoznanie zaburzeń sterydogenezy u dzieci i młodzieży z otyłością i założono że uzyskane wyniki badań pozwolą

na ustalenie czy i w jakiej mierze spodziewane zmiany przemian steroidowych są powiązane z nadmierną masą ciała.

W Rozdziale III w odniesieniu do każdej z opublikowanych prac z cyklu zostały omówione szczegółowe opisy metodologii. Przeanalizowano dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych około 200 dzieci w wieku 5-18 lat. Insulinooporność IR rozpoznano u tych u których współczynnik HOMA-IR wynosił powyżej > 97centyla wraz z towarzyszącym stężeniem insuliny na czczo w osoczu FPI >15 mU/ml. Otyłość zdefiniowano jako wartość BMI powyżej 97 centyla dla wieku i płci. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe bez otyłości. U dzieci z otyłością wykonano badania przedmiotowe, wykluczono inne poza otyłością choroby przewlekłe i wykonano DZM na profil steroidowy metoda GC-MS.

Rozdział IV omawia wybrane aspekty sekrecji i metabolizmu steroidów zawarte w opublikowanych badaniach własnych.

1 artykuł pt. „Non-classic disorder of adrenal steroidogenesis and clinical dilemmas in 21-hydroxylase deficiency combined with backdoor androgen pathway. Mini-review and case report” został opublikowany w International Journal of Molecular Sciences w 2020 roku Przedstawia alternatywną drogę (backdoor) syntezy androgenów w której 5 α -androstendiol prekursor 5 α -dihydrotestosteronu jest produkowany z 17 α -hydroksyprogesteronu u pacjentów z nieklasyczna formą wpn bloku 21-hydroksylazy. 5 α -dihydrotestosteron jako silnie androgenizujący hormon wytwarzany jest w procesie z pominięciem DHEA, androstendionu i testosteronu jak produktów pośrednich. Dlatego w badaniach laboratoryjnych z krwi obserwuje się wysoki poziom 5 α -DHT przy prawidłowym stężeniu testosteronu prawidłowy lub w różnym stopniu podwyższony poziom 17 α -OHP oraz nadmierne wydalanie metabolitów 17 α -OHP w DZM. Przedstawiono przykład pacjentki z nasilonym hiperandrogenizmem i zaburzeniami miesiączkowania pod postacią oligomenorrhea. Często ginekologdy czy endokrynologdy kierują pacjentki do szpitala gdyż obraz kliniczny przemawia za obrazem PCO z podwyższonym poziomem androgenów. W takich przypadkach należy rozważyć późno ujawniający się blok 21-hydroksylazy który można rozpoznać wykonując profil steroidowy i dokładniejszą oceną metabolitów androgenów. Praca jest obszerna, dokładnie opisuje wszystkie aspekty związane z profilem steroidowym u pacjentów z wpn formy klasycznej oraz late- onset i drogę alternatywną syntezy androgenów.

2 artykuł pt. „Steroid metabolism in children and adolescents with obesity and insulin resistance: altered SRD5A and 20 α /20 β HSD activity” został opublikowany w Frontiers in Endocrinology 2021. Badania przeprowadzono w grupie 122 pacjentów (70 dziewcząt i 50 chłopców w wieku 5-18 lat. Grupy były podzielona na dzieci z i bez IR. U każdego dziecka

wykonano badania glukozy, insuliny i profil lipidowy na czczo oraz badanie profilu steroidowego w moczu metoda GC-MS. Wyliczono odpowiednie stosunki pomiędzy stężeniami metabolitów. Praca omawia badania aktywności najważniejszych enzymów zaangażowanych w biosyntezę, metabolizm i wydalanie hormonów nadnerczowych w grupie pacjentów z otyłością oraz ich rówieśników z otyłością i insulinoopornością. Bazując na proporcji androsteronu do etiocholanolonu An/Et wykazano wzrost aktywności 5 α -reduktazy SRD5A u chłopców z IR czego nie zaobserwowano u dziewczynek. W grupie dziewczynek z otyłością i IR stwierdzono spadek aktywności dehydrogenazy 20 α -hydroksyseroidowej (20 α HSD) i dehydrogenazy 20 β -hydroksyseroidowej (20 β HSD). Autorzy zwracają uwagę, że ze względu na fakt że oba ww. enzymy są szeroko rozpowszechnione w narządach trudno jest stwierdzić czy ich aktywność jest wykładnikiem funkcji jajników czy również nadnerczy. Niewątpliwie istotne znaczenie odgrywa w tym procesie insulinooporność.

3 artykuł pt. „The impact of obesity on the excretion of steroid metabolites in boys and girls: a comparison with normal-weight children” wydana w Nutriens w 2023, w którym analizowano badania steroidów u dzieci z otyłością u 115 pacjentów (64 dziewczęta i 51 chłopców) oraz grupy kontrolnej 76 dzieci (35 dziewcząt i 41 chłopców) z prawidłową masą ciała w tym samym wieku. Grupy dodatkowo były stratyfikowane według płci i etapu dojrzewania. Wykazano istotnie statystyczne różnice w metabolitach steroidów u dzieci w okresie przedpokwitaniowym. W tej grupie zaobserwowano nasilenie biosyntezy we wszystkich szlakach steroidogenezy nadnerczowej u dzieci z otyłością. Nie wykryto znaczących różnic w wydalaniu kortyzolu i kortyzonu podczas gdy ekskrecja ich charakterystycznych tetrahydropodobnych różniła się istotnie między grupami. Również ich dalsze metabolity jak α -kortol a zwłaszcza α -kortolon wydają się być wydalane w większej ilości niż β -kortol lub β -kortolon w grupie dzieci młodszych z otyłością. Ponadto zaobserwowano zwiększone wydalanie androgenów pochodzące ze szlaku alternatywnego. Publikacja zwróciła uwagę na istnienie mechanizmu dostosowującego stężenie wolnego kortyzolu w krążeniu do poziomu równowagi zbliżonego u dzieci z otyłością jak i u szczupłych. Jak zauważyła doktorantka prawdopodobnie mechanizm ten oparty jest na zwiększonym metabolizmie kortyzolu i kortyzonu do ich tetrahydropochodnych oraz dalej do α -kortolu i α -kortolonu. Mimo stabilnych stężeń kortyzolu we krwi oraz w moczu jego powstawanie w nadnerczach wydaje się być nasilone u dzieci z otyłością wraz z aktywacją alternatywnego toru powstawania androgenów. Te badania stanowią niewątpliwie dużą

wartość ze względu na aspekt praktycznego wytłumaczenia przyczyn występowania wczesnego adrenarche u dzieci.

4 artykuł pt. „, Assessment of steroid enzymes action in children and adolescents with obesity” opublikowano w Steroids w 2023. Praca analizuje różnice w aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie steroidów w grupie dzieci z otyłością i dzieci szczupłych. Dzieci z otyłością wykazały szereg zmian w aktywności enzymów: u dziewcząt zaobserwowano istotny wzrost aktywności 11β HSD1 i kompleksu 5β -reduktaza+ 3α HSD, zaobserwowano również wzrost aktywności 20α HSD. W obu grupach stwierdzono spadek efektywności 11β -hydroksylazy. Na podstawie ww. badań wysunięto wniosek, że zmiany w funkcjonowaniu wybranych enzymów mogą być mechanizmem kompensacyjnym ograniczającym ekspozycję kluczowych tkanek docelowych na glikokortykosteroidy a także poprawiających kontrolę metaboliczną dla zmniejszania ryzyka długoterminowych powikłań wynikających z nadmiaru tych steroidów w przebiegu otyłości u dzieci i młodzieży.

Na podstawie przeprowadzonych badań zostały sformułowane podsumowania.

1. Przedstawione badanie sugeruje wzmożenie steroidogenezy nadnerczowej przy paradoksalnie mniejszej aktywności CYP11B1, zbiegającej się ze zwiększonym obwodowym metabolizmem steroidów w tym nasilonym nieodwracalnym metabolizmem kortyzolu w wątrobie (wzrost aktywności 5β reduktazy+ 3α HSD i 20α HSD) do jego tytrahdropochodnych i kortoli
2. Odnotowany wzrost aktywności 11β HSD1 powoduje zwiększenie dostępności kortyzolu co może stanowić lokalny mechanizm adaptacyjny wobec jego szybkiego metabolizowania albo też być przyczyną nadmiernej masy ciała (o ile współgeneruje insulinooporność) lub wtórnym efektem otyłości centralnej. Rozstrzygnięcie które z tych zjawisk mają tu pierwotne bądź wtórne znaczenie oczekuje na kontynuację badań
3. U dzieci z otyłością równolegle do wzmożenia wstępnych etapów nadnerczowej steroidogenezy prowadzącej ku kortyzolowi, nasileniu ulega także biosynteza androgenów nadnerczowych obserwowana wraz ze wzrostem aktywności SRD5A (zwłaszcza w przypadku otyłości współistniejącej z insulinoopornością). Wyniki przedstawionego cyklu badań wskazują na liczne powiazania obu szlaków. Zwiększone wydalanie z moczem androsteronu sugeruje nasilenie u dzieci z otyłością alternatywnego szlaku biosyntezy androgenów który swój początek bierze od 17α OHP, czyli pośredniego metabolitu w drodze wiodącej też do kortyzolu. Z kolei zwiększone wydalanie etiocholanolonu można wiązać z klasycznym szlakiem

androgeny jednak w zdecydowanie większym stopniu powstaje on jako metabolit tetrahydrokortyzolu.

4. Znaczne zwiększenie wydalania trzech głównych metabolitów kortykosteronu: tetrahydro-11-dehydrokortykosteronu, tetrahydrokortykosteronu i 5 α -tetrahydrokortykosteronu u przedpokwitaniowych dzieci i młodzieży z otyłością potwierdza wzmożenie steroidogenezy nadnerczowej również w szlaku mineralokortykosteroidów.
5. Niewątpliwie u dzieci i młodzieży z otyłością obserwuje się zmiany w nasileniu steroidogenezy nadnerczowej oraz modyfikację obwodowego metabolizmu steroidów. Zmiany te, najczęściej przebiegające subklinicznie, można interpretować je jako mechanizmy adaptacyjne wobec zwiększonej masy ciała które mają za zadanie utrzymać steroidową homeostazę organizmu.

Są to przemyślenia, a nie silne wnioski utwierdzające potrzebę dalszych badań w tym kierunku. Doktorantka z dużą pokorą podchodzi do własnych wyników badań co czyni ją wytrawnym badaczem.

W cyklu prac Doktorantka zamieściła piśmiennictwo głównie anglojęzyczne które było aktualne i prawidłowo dobrane.

W każdej z prac zarówno wstęp jak i dyskusja wskazują na znakomite merytoryczne przygotowanie. Wstępy prac obszernie omawiają mechanizmy związane z aktywnością osi hormonalnych, z wpływem adipokin na oś nadnerczową, w końcu mechanizmy steroidogenezy nadnerczowej. Z kolei każda dyskusja jest odzwierciedleniem prób uzyskania informacji przez innych badaczy badań wykonywanych w tym temacie i porównaniem z własnymi wynikami. Są to bardzo mocne strony prac które mogą służyć za oddzielne manuskrypty wyjaśniające tak trudne zagadnienia. Kolejną bardzo mocną stroną prac jest znakomity warsztat diagnostyczny który przełożył się na uzyskanie tak dokładnych i bardzo wiarygodnych wyników badań. Znakomita umiejętność interpretacji uzyskanych wyników badań łącznie przedkłada się w moim przekonaniu wybitne osiągnięcie.

WNIOSEK KOŃCOWY

Lek. Marta Sumińska przedstawiła swoje badania które samodzielnie zaplanowała, wykonała przy użyciu bardzo dobrych metod badawczych i które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach przechodząc wielokrotną drogę recenzji. Cykl prac mają spójny temat i wyjaśnienie zadań które sobie postawiła mają logiczny ciąg, a badania diagnostyczne co jest bardzo ważne były wykonywane w tej samej pracowni diagnostycznej. Postawiła sobie

cele, które zrealizowała przez rzetelną analizę uzyskanych wyników oraz właściwą ich interpretację.

Przedstawiona mi do **recenzji rozprawa doktorska lek. Marty Sumińskiej pt. „Sekrecja, metabolizm i wydalanie kortykosteroidów u dzieci i młodzieży z otyłością w relacji do ich cech klinicznych”** spełnia wszystkie warunki zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (&190 ust.3). W związku z powyższym zwracam się do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Marty Sumińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również o wyróżnienie ww. pracy z uwagi na jej nowatorski wkład w rozwój endokrynologii dziecięcej z zakresu badań nad otyłością w tym metabolizmu steroidów prowadzących do objawów związanych z ich przemianami, oraz wysoki dorobek naukowy doktorantki.

Warszawa dn, 03-06-2024

Kierownik Kliniki Pediatrii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Prof. dr hab.n.med i n.o zdr. Beata Pyrzak