

**Recenzja pracy doktorskiej Pani lek. Danieli Dadej**

**„Znaczenie nowych biomarkerów ryzyka  
zaburzeń gospodarki węglowodanowej i chorób sercowo-naczyniowych  
w wybranych endokrynopatiach”**

Chorzy z endokrynopatiami są bardziej niż populacja ogólna narażeni na rozwój chorób układu krążenia i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Szczególnie wysokie ich ryzyko dotyczy pacjentów z hiperkortyzolemią, ale jest zwiększone również w innych chorobach, w tym nieleczonych zaburzeniach czynności tarczycy i w akromegalii. Co prawda zaburzenia metaboliczne w przebiegu tych endokrynopatii są odwracalne, ale powikłania narządowe, do których dochodzi, jeżeli choroba pozostaje długo nierozpoznana, albo już w trakcie jej diagnostyki nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie objawowe, zostają z pacjentem na zawsze. Dlatego ważne jest bardzo wczesne rozpoznanie metabolicznych powikłań endokrynopatii, najlepiej w okresie przedobjawowym. Bardzo pomocne może do tego okazać się wytypowanie biomarkerów wskazujących na szczególnie duże ryzyko rozwoju cukrzycy i powikłań naczyniowych zaburzeń hormonalnych. Oceniana praca dotyczy potencjalnych biomarkerów tego ryzyka, którymi są trzy cytokiny: fetuina A, białko wiążące kwasy tłuszczowe typu 4 (FABP4) i białko wiążące retinol typu 4 (RBP4). Fetuina A hamuje wydzielanie insuliny oraz wywołuje insulinooporność, indukuje również stan zapalny w tkance tłuszczowej i wzmaga lipotoksyczość. Podobnie niekorzystne działanie na gospodarkę węglowodanową wywiera RBP4, poza tym białko to zaburza funkcję śródbłonna, ułatwiając powstawanie komórek piankowatych i przyspieszając postęp miażdżycy. Takie działanie na śródbłonek wykazuje też, wydzielane przez adipocyty FABP4, którego wysokie stężenia są związane ze szczególnie wysokim ryzykiem zawałów serca i udarów mózgu. FABP4 również wywiera niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, stanowiąc niezależny czynnik predykcyjny rozwoju cukrzycy typu 2 i insulinooporności. Podobne znaczenie predykcyjne mają też stężenia dwóch pierwszych cytokin, co było oceniane dotychczas w populacji ogólnej. Substancje powyższe mogą więc służyć za biomarkery ryzyka rozwoju cukrzycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Powstaje pytanie, czy zależności te zadziałają również w przypadku chorych z nadmiernym wydzielaniem kortyzolu lub hormonu wzrostu, a więc w endokrynopatiach związanych ze szczególnie dużym ryzykiem powikłań metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Starła się na nie odpowiedzieć Doktorantka, co w znacznej mierze jej się udało.

Rozprawa jest oparta na trzech, spójnych tematycznie artykułach, opublikowanych w recenzowanych pismach o wysokich IF i punktacji MEiN. Pierwszy jest artykułem poglądowym, dwa pozostałe to prace oryginalne. We wszystkich trzech Doktorantka jest pierwszym autorem. Suma IF tych prac to 14,1 a łączna punktacja MEiN 400.

Nie sposób pominąć tu faktu, że łączny dorobek Pani Danieli Dadej to aż 20 prac (w tym 8 prac oryginalnych), z czego 13 znajduje się w bazie PubMed. Ich łączny IF to 45,272 (MEiN 1496).

Artykuł poglądowy dotyczy znaczenia omawianych biomarkerów w stanach namiaru i niedoboru hormonów tarczycy, a więc tematu o którym napisano już bardzo dużo z racji na powszechność tych zaburzeń hormonalnych. Jest napisany ciekawie i przystępnie, kolejność omawiania zagadnień ułożona logicznie, oddzielenie rozdziałów dotyczących prac eksperymentalnych od tych omawiających ich implikacje kliniczne słuszne, a liczba pozycji literaturowych imponująca (200 artykułów wykorzystanych w pracy).

Skoro tyle już wiadomo o omawianych cytokinach w kontekście chorób tarczycy, to w pracach oryginalnych Doktorantka postawiła przed sobą cel ambitniejszy – jako grupy badane wybrała chorych z chorobami rzadkimi: hiperkortyzolemią i akromegalią.

W pierwszej z prac oryginalnych Autorka oceniła stężenie fetuiny A, FABP4 i RBP4 u 21 chorych z hiperkortyzolemią, dobierając 24-osobową grupę kontrolną, która pod względem demograficznym oraz parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej nie różniła się istotnie od grupy badanej, wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach były również podobne. Mimo takiego podobieństwa obu grup stwierdziła, że stężenia badanych białek różniły się między nimi znamienne: w grupie z zespołem Cushinga stężenie fetuiny A było istotnie niższe, a stężenia FABP i RBP4 istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Ponadto stężenia cytokin korelowały ze stopniem nasilenia kortyzolemii, wyrażonym jako dobowy pułk kortyzolu wydalanego z moczem; wykazano też korelację z niektórymi parametrami metabolicznymi (HbA1C, stężenia LDLcholesterolu i triglicerydów). Stężenie fetuiny korelowało ujemnie z ryzykiem sercowo-naczyniowym oszacowanym algorytmem SCORE.

*Tu recenzentce, jako osobie, której (prawie) wszystko kojarzy się z nadnerczami, nasunęło się pytanie, czy nie warto byłoby rozszerzyć badań doktorantki również na pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, u których, jak wiadomo, ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest powiązane bezpośrednio z wartościami RR i pozostaje duże nawet przy uzyskaniu jego prawidłowych wartości (o ile nie użyjemy w tym celu leków blokujących MR). Być może aldosteron u tych chorych nie jest jedynym czynnikiem działającym niekorzystnie na naczynia*

*krwionośne i mięsień serca; poza tym tłumaczyłoby to stwierdzaną u nich większą częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które nie zawsze wynikają z kosekrecji kortyzolu).*

Grupą badaną w drugiej z prac oryginalnych było 64 chorych z akromegalią, w tym aż 27 osób ze świeżo wykrytą, aktywną chorobą, których porównywano z grupą z kontrolowaną biochemicznie chorobą oraz z prawidłowo dobraną grupę kontrolną osób bez akromegalii, których parametry biochemiczne nie różniły się istotnie od grupy badanej. Doktorantka wykazała, że stężenie Fetuiny A u chorych z aktywną akromegalią jest znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej i u chorych skutecznie zoperowanych albo leczonych analogami Somatostatyny. Co więcej, stężenia tej cytokiny były znamienne niższe u chorych skutecznie wyleczonych lub leczonych niż u osób zdrowych. Stężenia fetuiny korelowały ponadto ze stężeniami GH, IGF-1 oraz aktywnością choroby ocenianą na podstawie skali SAGIT. Nie wykazano takich zależności dla stężeń RBP-4. W dalszej części pracy Doktorantka przeprowadziła wnikliwą analizę związku badanych cytokin z parametrami gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Podobnie jak w przypadku hiperkortyzolemii stwierdziła negatywną korelację między stężeniem Fetuiny A a ryzykiem szacowanym algorytmem SCORE. W obu chorobach cytokina ta może służyć za predyktor ryzyka sercowo-naczyniowego. W akromegalii dodatkowo może być bardzo przydatna jako wskaźnik jakości wyrównania towarzyszących chorobie zaburzeń metabolicznych / aktywności choroby., a łącznie z oceną RBP4 odzwierciedlać stopień insulinooporności w jej przebiegu.

W przypadku obu prac na wielkie uznanie zasługuje zebranie bardzo dużych jak na choroby rzadkie (w dodatku aktywne) grup badanych. Mam nadzieję, że powstaną następne prace oceniające badane parametry po skutecznym leczeniu chorych. Kolejną bardzo mocną stroną prac jest fakt, że dotychczas stężenia badanych cytokin nie były oceniane ani u pacjentów z hiperkortyzolemią ani z akromegalią – są to badania pionierskie. Tym bardziej można pogratulować sprawnie przeprowadzonych w artykułach dyskusji, które nie mogły być tu (jak to często bywa) prostym porównaniem wyników własnych z rezultatami innych licznych badań. Mogę śmiało stwierdzić, że lektura przedstawionych artykułów była dla mnie i przyjemna i pożyteczna, jako że bardzo poszerzyła moją wiedzę o omawianych zagadnieniach. Polskie streszczenie pracy jest napisane starannie i ładnym językiem (co też jest godne odnotowania – przy ocenie doktoratów na podstawie artykułów anglojęzycznych kilkakrotnie spotkałam się z bardzo niedbałym potraktowaniem części pisanej po polsku).

Do przedstawionej mi do recenzji rozprawy nie mam krytycznych uwag, temat jest ciekawy, nowy i istotny dla nauk klinicznych, rokuje rozwinięcie badań w najbliższych latach. Doktorantka opracowała go prawidłowo i ciekawie, przejrzysto przedstawiła wyniki przeprowadzonych prac. Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani Danieli Dadej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 04.04.2023

Lucyna Bednarek-Papierska



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