

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk

Zabrze, 09.05.2019 r.

Zakład Patofizjologii

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Mizery

pt. **Badania hormonalnej funkcji mięśni u pacjentów z akromegalią w aspekcie zaburzeń metabolicznych**

Rozprawa doktorska przedłożona przez lekarza Łukasza Mizere pochodzi z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, placówki znanej i cenionej nie tylko z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób gruczołów dokrewnych, ale również z powodu prowadzenia szeroko zakrojonych wielokierunkowych badań dotyczących różnych aspektów endokrynologii.

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), zwykle przez guz przysadki. Rozpoznanie jest najczęściej stawiane z opóźnieniem, w związku z czym często dochodzi do rozwoju różnych powikłań choroby będących przyczyną zwiększonego zagrożenia zgonem. U chorych z nadciśnieniem, niewydolnością serca, cukrzycą, artropatiami, nietypowymi dla wieku, należy zwrócić uwagę na występowanie objawów akromegalii. Oznaczenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) i GH we krwi zaliczane są do podstawowej diagnostyki biochemicznej. Diagnostyka szczegółowa obejmuje ocenę czynności większości osi hormonalnych, a także biochemiczną ocenę ukierunkowaną na powikłania akromegalii. Leczeniem pierwszego rzutu jest wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki z dostępu przez zatokę klinową, u większości pacjentów po przygotowaniu farmakologicznym. U chorych, u których leczenie neurochirurgiczne było nieskuteczne, należy stosować przewlekłe leczenie, w pierwszej kolejności analogami somatostatyny pierwszej generacji. W leczeniu drugiego rzutu należy rozważyć pazyreotyd, pegwisomant, kabergolinę lub ich kombinacje. W każdym przypadku chorych należy objąć obserwacją przez całe życie w celu monitorowania i aktywnego leczenia następstw akromegalii. Powyższe zalecenia Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, opublikowano w 2019 roku w Endokrynologii Polskiej.

W ostatnich latach intensywnie zgłębiany kierunek badawczy to patofizjologia tkanki mięśniowej, który ma na celu poznanie udziału białek regulatorowych wytwarzanych i wydzielanych z kurczących się mięśni. Mięśnie szkieletowe poza tradycyjną funkcją mechaniczną charakteryzują się bowiem również aktywnością wydzielniczą, wydzielają białka regulatorowe o działaniu auto-, para- i endokrynnym. Białka te, nazywane w pierw miokiny, a obecnie też adipomiokiny powiązano m.in. z insulinoopornością, a iryzyna i miostatyna są jednymi z tych niedawno odkrytych adipomiokiny. Miokiny biorą udział w regulacji gospodarki energetycznej. W powyższym kontekście, temat dysertacji doktorskiej lekarza Łukasza Mizery dotyczy zagadnienia aktualnego, wręcz nowatorskiego i ambitnego. Autor jako jeden z pierwszych zajął się zbadaniem hormonalnej funkcji mięśni u pacjentów z akromegalią w aspekcie zaburzeń metabolicznych. Opracowanie i zrealizowanie przez Doktoranta programu badawczego z zakresu endokrynologii, diabetologii i chorób

metabolicznych świadczy o Jego sprecyzowanych zainteresowaniach i posiadanych umiejętnościach naukowych i klinicznych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 92 strony i została podzielona na klasyczne rozdziały stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa. Tytuł w jasny sposób oddaje ogólny cel jaki postawił sobie Autor dysertacji.

Po stronie tytułowej następują piękne w treści podziękowania dla Promotora - Profesora Jacka Daroszewskiego, Współpracowników, i Bliskich Doktorantowi osób.

Spis treści (3 strony) jest czytelny i stanowi odzwierciedlenie podziału rozprawy na rozdziały.

Wstęp (25 stron) rozpoczyna ogólny komentarz Autora na temat światowej epidemii otyłości („globesity”) w kontekście aktualnych trendów naukowych w medycynie teoretycznej i klinicznej. Potem następuje część szczegółowa, w której w pierwszej omówiono typy tkanki tłuszczowej i jej funkcje metaboliczne. Opis patofizjologii brunatnej tkanki tłuszczowej jest jednym z najlepszych jakie dotychczas przeczytałem. Przemyślany tekst nie jest przeładowany szczegółami. Autor doskonale dobrał dowody, które dokumentują Jego przemyślenia, wybrał te fakty, które mogą też uchodzić za najciekawsze. Ta część dysertacji może stanowić wzór dla autorów podręczników – trudne zagadnienia przedstawiane są w taki sposób, że trudnymi być przestają, a z uwagi m.in. na imponującą zawartość patofizjologiczną, ma również walory bardzo wartościowej pracy przeglądowej. Czytałem ten fragment z prawdziwą przyjemnością i szybko uświadomiłem sobie, że Autora cechuje dbałość o język i edycję tekstu, a przede wszystkim dbałość o zawartość merytoryczną publikacji. Ostatnie zdanie rozdziału o tkance tłuszczowej nawiązuje do kolejnego rozdziału o funkcji metabolicznej mięśni i miokinach. Autor w oparciu o wyśmienicie dobrane piśmiennictwo przedstawia iryzynę, jej strukturę, miejsca wydzielania oraz aktywność biologiczną z jej wpływem na tkankę tłuszczową, mięśnie, wątrobę i trzustkę. Dla mnie najciekawszymi podrozdziałami były te o udziale iryzyny w aktywności fizycznej, a także jej znaczeniu dla powstania zespołu metabolicznego. Omówiono też rolę iryzyny w redukcji masy ciała, jej znaczenie w otyłości i zaburzeniach metabolicznych, również w kontekście wysiłku fizycznego. Opis wpływu iryzyny na tkanki uczestniczące w przemianach węglowodanowych i lipidowych jest intrygujący. W sposób analogiczny do iryzyny opisano znaczenie miostatyny, miokiny należącej do rodziny transformujących czynników wzrostu β . W ostatniej części Wstępu Autor przedstawia charakterystykę akromegalii, w pierwszej ogólnie, a potem już kładzie nacisk na powikłania metaboliczne tej choroby. W zajmujący sposób opisuje relacje pomiędzy hormonem wzrostu a tkanką tłuszczową i mięśniową. Dalej, Doktorant opisuje zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii. W kilku akapitach przedstawia bardzo jasno mechanizmy odpowiedzialne za rozwój insulinooporności u pacjentów z akromegalią. Wstęp zawiera więc niezbędne do realizacji celów pracy wprowadzenie i odpowiednie definicje. Wywody i przemyślenia Autora prezentowane w tym rozdziale są ułożone logicznie i konsekwentnie prowadzą do założeń i celu pracy. Wstęp oceniam bardzo wysoko.

Lektura Wstępu skłania do wielu przemyśleń patofizjologicznych. W kontekście tematu rozprawy zastanowiło mnie jakie znaczenie może mieć fakt, że IGF-1 jest wydzielany również przez mięśnie. Zastanawiałem się, czy na tym etapie wiedzy, możemy nazywać iryzynę hormonem. Mimo intensywnych badań, receptor dla iryzyny pozostaje nieznany, a jeśli zastosować jedną z klasycznych definicji w endokrynologii wg której, hormonem może być ta substancja, która posiada swój receptor, to iryzyna tego kryterium na razie nie spełnia. Czy czeka nas w związku z tym przełom w medycynie? Zidentyfikowanie receptora dla iryzyny pozwoliłoby być może na uzyskanie terapeutyku w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych, szczególnie cukrzycy typu 2. Spostrzeżeniami pionierów badań nad iryzyną, które legły u podstaw badań nad tą miokina, w szczególności powinni zainteresować się diabetologów. Wpływ na gospodarkę węglowodanową odbywa się z wykorzystaniem szlaków sygnałowych insuliny, a podskórne podawanie iryzyny myszom z indukowaną z cukrzycą typu 2

skutkowało wzrostem zawartości glikogenu w hepatocytach z towarzyszącym obniżeniem stężenia glukozy na czczo i wzrostem insulinooporności. Intrygującą obserwacją jest pozytywna zależność między stężeniem iryzyny w surowicy a wykładnikami insulinooporności oraz zespołem metabolicznym i jego składowymi takimi jak glikemia na czczo, ciśnienie tętnicze czy niekorzystny lipidogram. Wykazano związek stężeń krążącej iryzyny z podawaniem niektórych leków stosowanych w terapii cukrzycy i zaburzeń lipidowych. Wskazuje to na możliwość, iż efekty działania tych substancji są następstwem (przynajmniej częściowo) ich oddziaływania na funkcję wydzielniczą mięśni, w zakresie sekrecji iryzyny. Z kolei, najgłośniejszym i najwcześniej opisanym efektem działania iryzyny na tkankę tłuszczową jest zdolność do indukcji procesu brązowienia białej tkanki tłuszczowej. Interesująca jest też podana w dysertacji informacja, że pod wpływem iryzyny dochodzi w podskórnej białej tkance tłuszczowej do zahamowania różnicowania preadipocytów w kierunku adipocytów oraz promowania ich dojrzewania w kierunku osteoblastów co skutkowało zahamowaniem adipogenezy i stymulacją kościotworzenia. Czyżby miało to oznaczać ochronne działanie iryzyny przed rozwojem osteoporozy podczas aktywności ruchowej? Pokory uczą natomiast spostrzeżenia, że efekty metaboliczne szeregu adipomiokin mogą zależeć od miejsca sekrecji i często wykazują przeciwstawne efekty. Wiele prac wykazało pozytywny wpływ aktywności fizycznej na sekrecję iryzyny u ludzi oraz jej wyższe stężenia u osób aktywnych fizycznie, jednak niektóre nie potwierdziły takiej zależności lub wręcz udokumentowały relację odwrotną. Stawiano hipotezy tłumaczące ten stan rzeczy. Czynniki, które prawdopodobnie mogą wpływać na uwalnianie iryzyny i powodować rozbieżności w powyższych obserwacjach są typ, czas trwania oraz intensywność wysiłku i stopnia wytrenowania (czyżby systematyczność w treningach była tu promowana?). W mojej opinii można też rozważać zmieniającą się od sytuacji, wrażliwość nie odkrytych dotąd receptorów dla iryzyny. Doktorant, krytycznie podchodzi jednak do analizowanego przez siebie tematu przytaczając sprzeczne (z pozoru?) dane.

Uzasadnienie podjęcia badań, innymi słowy Cele i założenia pracy (2 strony), prowadzą do sformułowania zasadniczych celów dysertacji, a są nimi: 1. Ocena profilu stężeń iryzyny i miostatyny we krwi u chorych z akromegalią w relacji do osób bez zaburzeń hormonalnych. 2. Ocena zależności stężeń iryzyny i miostatyny we krwi od poziomu wydzielania GH w akromegalii. 3. Analiza potencjalnego związku stężeń iryzyny i miostatyny we krwi z gospodarką węglowodanową i lipidową w akromegalii. 4. Analiza zależności stężeń iryzyny i miostatyny we krwi z wykładnikami masy mięśniowej oraz zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej. 5. Ocena wpływu stosowania wybranych leków (statyny, analogi somatostatyny) na stężenia iryzyny i miostatyny. 6. Analiza wzajemnych zależności między stężeniami iryzyny i miostatyny we krwi. 7. Ocena masy mięśniowej i zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z akromegalią w relacji do osób bez zaburzeń hormonalnych. 8. Ocena masy mięśniowej i zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z akromegalią w zależności od aktywności choroby.

Rozdziały Wstęp oraz Cele i założenia pracy dowodzą, że temat dysertacji doktorskiej lekarza Łukasza Mizery jest nowatorski i ambitny, dotyczy aktualnego zagadnienia.

Rozdział Metodyka (6 stron) ma typowy układ, zawarto w nim też dwie tabele. Materiał kliniczny był właściwy dla realizacji celów zamierzonej pracy. Autor bardzo dobrze dobrał wskaźniki insulinooporności i funkcji komórek, które stanowiły „metaboliczne” tło dla ocenianych mioklin. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie. Wydaje mi się, że dobrze byłoby podać kryteria włączenia osób do grupy kontrolnej. Autor bowiem, w charakterystyce grup podaje, że grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem występowania innych (poza cukrzycą) zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego, stosowania statyn oraz występowania chorób sercowo-naczyniowych definiowanych jako dodatni wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca lub udaru mózgu a także struktury płci. W grupie kontrolnej około 46% osób miało nadciśnienie tętnicze, 32% insulinooporność, 54% hipercholesterolemię lub leczenie

statyną, 13% chorobę sercowo-naczyniową, a średnia wieku dla tej grupy była przecież nieco niższa niż w grupie badanej. Powyższe odsetki, głównie w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego są dość wysokie jak na populację kontrolną, i jak sam Autor stwierdza nie różnią się istotnie od tych obliczonych dla chorych na akromegalię. Podanie kryteriów włączenia osób do grupy kontrolnej pozwoliłoby na zrozumienie czy zamierzeniem Autora było utworzenie grupy kontrolnej o podobnym profilu zachorowania na schorzenia współistniejące jak w grupie badanej, czy też kierowały Nim inne zamierzenia. Na stronie 34 dwukrotnie omyłkowo napisano statyny zamiast analogi somatostatyny. Fakt, że 37,21% osób z grupy badanej tj chorych na akromegalię miało cukrzycę zawarto wprawdzie w Metodyce, ale jest w istocie też wynikiem.

Rozdział Wyniki (19 stron) zawiera 16 tabel i 12 rycin, które wpleciono w tekst opisujący w części ich zawartość. W dwóch ostatnich tabelach nie podano ich numerów, nie zaburza to jednak struktury rozprawy gdyż są to dwie ostatnie tabele. Rozdział ten zawiera dużą ilość obserwacji statystycznych i porównań. Tę część pracy oceniam wysoko – jest logiczna, zrozumiała, a wcześniej dobrze zostały udokumentowane jej podstawy. Analizując rozdział 9.4. o stężeniach miokina we krwi w zależności od występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zastanawiałem się czy wniosłoby jakieś dodatkowe informacje, porównanie podgrupy z insulinoopornością tj. IR(+) wyłonionej z grupy badanej z podgrupą IR(+) wyłonionej z grupy kontrolnej. Podobnie, porównanie obu podgrup IR(-) wyłonionych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej. Na pierwszy rzut oka (czy recenzentowi wypada tak pisać?) można tu dostrzec wyraźną różnicę w poziomach miostatyny pomiędzy podgrupami IR(-). Analogicznie do powyższego zastanawiałem się w kolejnych rozdziałach nad ewentualną celowością porównywania między sobą stężeń iryzyny i miostatyny z podgrup prediabetes wyłonionych z grupy badanej i kontrolnej, w szczególności nad porównaniem poziomu miostatyny pomiędzy prediabetes z grupy badanej a prediabetes z kontroli. Podobnie, czy dałoby coś porównanie poziomów miostatyny pomiędzy podgrupami cukrzyca(+) wyłonionymi z grupy badanej i kontrolnej oraz porównanie poziomów miostatyny pomiędzy podgrupami cukrzyca(-) wyłonionymi z tychże grup.

Dyskusja (i Omówienie Wyników) obejmuje 18 stron. Ułatwieniem w jej czytaniu byłoby przytaczanie w niektórych miejscach numerów tabel i rycin. Trzonem dyskusji jest wyczerpujący przegląd piśmiennictwa. Obszerna i rzeczowa dyskusja dowodzi szerokiej i rzetelnej wiedzy Doktoranta dotyczącej poruszanych zagadnień, umiejętności wykorzystania aktualnych danych z piśmiennictwa jak również umiejętności krytycznego rozpatrywania argumentów przemawiających za wnioskami. Spośród wielu fragmentów dyskusji doceniłem komentarz Autora związany z tym, że w akromegalii pomimo wzrostu masy mięśniowej wcześniej opisywano obniżoną siłę mięśniową, choć raczej mało uwagi poświęcano szczegółowym analizom na ten temat. Podsumowując, Doktorant stwierdza, że obniżone wydzielanie iryzyny w akromegalii może być uwarunkowane wpływem długotrwałej nadmiernej ekspozycji mięśni na GH skutkującym występowaniem miopatii, która prowadzi do upośledzenia nie tylko funkcji mechanicznej, ale również sekrecyjnej mięśni. Doktorant dowodzi, że dotychczasowe obserwacje w połączeniu z wynikami Jego badań odzwierciedlają najpewniej specyficzną patofizjologię zaburzeń gospodarki węglowodanowej w akromegalii, odmienną w stosunku do innych populacji. Doktorant pisze też, że przewidywanie ryzyka sercowo-naczyniowego w akromegalii jest kwestią o kluczowym znaczeniu, gdyż choroby z tego kręgu są jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie chorych, a zależność powyższych wskaźników od stężenia iryzyny w surowicy może świadczyć o modulowaniu przez tą miokinę ryzyka sercowo-naczyniowego w akromegalii, korzystniejszego przy jej wyższych poziomach. Doktorant przytacza też interesującą informację, że wzrost stężenia krążącej iryzyny, niezależnie od mechanizmu, może przyczyniać się do pozytywnych plejotropowych, ujawniających się niezależnie od efektu hipolipemizującego, działań statyn. Dyskusję kończy jej Podsumowanie, co przy tak trudnym

interpretacyjnie zagadnieniu, bardzo się przydaje, i z którym się w pełni zgadzam. Na str. 68, w jednym miejscu, omyłkowo napisano statyn zamiast analogów somatostatyny.

Proponowane wnioski w liczbie 8 znajdują oparcie w całości wywodów Doktoranta, a każdy z nich jest odkrywczy: 1. Profil krążących miokin u pacjentów z akromegalią charakteryzuje się obniżonymi stężeniami iryzyny (Ir) w surowicy, co wskazuje na zgubny wpływ przewlekłej ekspozycji na ponadfizjologiczne stężenia GH na funkcję endokrynną mięśni. 2. Stężenia krążącej Ir w akromegalii nie zależą bezpośrednio od nasilenia sekrecji GH i aktywności choroby co przemawia za złożoną patofizjologią zaburzeń funkcji hormonalnej mięśni w tej chorobie i utrzymywaniem się obniżonych stężeń Ir po skutecznym leczeniu choroby. Stężenia miostatyny (Mstn) w surowicy wykazują odwrotną korelację z poziomem wydzielania GH w akromegalii co świadczy o udziale GH regulacji sekrecji tej miokiny. 3. Stężenia Ir w surowicy u pacjentów z akromegalią są związane negatywnie z insulinoopornością (IR), co wskazuje na istotną rolę tej miokiny w patofizjologii upośledzonej wrażliwości na insulinę obserwowanej o obrazie klinicznym tej choroby. Poziom krążącej Mstn wykazuje negatywną korelację z wskaźnikami IR w grupie badanej, co prawdopodobnie jest odzwierciedleniem regulacji wydzielania tej miokiny przez GH i wskazuje na nadrzędną względem Mstn rolę GH w regulacji gospodarki węglowodanowej. Obwodowe stężenia Ir i Mstn nie wykazują zależności z funkcją komórki β , występowaniem cukrzycy i stanów przedcukrzycowych. Stężenia Ir w surowicy nie są związane z występowaniem hipercholesterolemii i dyslipidemii. aterogennej w akromegalii, lecz stanowią marker patologicznego profilu wskaźników miażdżycorodnych odzwierciedlającego niekorzystne pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego relacje między poszczególnymi składowymi lipidogramu i wskazują na możliwą rolę stężeń krążącej Ir w prognozowaniu tego ryzyka. 4. Stężenia Ir nie wykazują związku z parametrami antropometrycznymi akromegalii, co wskazuje na skomplikowaną i odmienną regulację jej wydzielania w stosunku do populacji ogólnej. Mstn koreluje z pozytywnym rozkładem tkanki tłuszczowej u pacjentów z akromegalią obejmującym mniejszą zawartość tkanki trzewnej w stosunku do podskórnej, jednak ze względu na przekrojowy charakter badania i brak innych danych naukowych na temat wpływu Mstn na dystrybucję tkanki tłuszczowej zależność przyczynowo-skutkowa między tymi czynnikami jest nieznana i wymaga dalszych badań. Stężenie krążącej Mstn w grupie badanej odróżnieniu od grupy kontrolnej nie koreluje ze wskaźnikami masy mięśniowej, co wskazuje na złożoną regulację wzrostu mięśni w akromegalii. 5. Nie obserwowano istotnego wpływu stosowania statyn na stężenia Ir i Mstn w surowicy zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej, co stoi w sprzeczności z dotychczasowymi obserwacjami i wskazuje na potrzebę dalszych badań w tym aspekcie. Stosowanie SSA nie wykazuje interakcji ze stężeniami krążącej Ir i Mstn. 6. Pomimo doniesień na temat wzajemnych oddziaływań regulujących wydzielanie badanych miokin między Ir i Mstn, ich obwodowe stężenia nie wykazują prostych zależności. 7. Pacjenci z akromegalią charakteryzują się wyższą beztłuszczową masą ciała w stosunku do osób zdrowych, która determinuje wyższe BMI, mimo braku różnic w zawartości tkanki tłuszczowej. 8. Pacjenci z aktywną akromegalią charakteryzują się wyższą masą mięśniową i niższą zawartością tkanki tłuszczowej w stosunku do skutecznie leczonych, co potwierdza rolę nadmiernego wydzielania GH w zmianach składu ciała obserwowanych w tej chorobie. Wnioski są w swej istocie wnioskami wraz z opisem patofizjologicznym (co mi odpowiada), dlatego niektóre z nich przyjęły formę bardzo rozbudowaną. Kolejność i numeracja Wniosków koresponduje z taką samą kolejnością i numeracją Celów, co ułatwiło mi z kolei określenie w jakim stopniu Autor zrealizował postawione przed sobą zadania.

Dysertacja zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim (po 1 stronie) oraz słowa kluczowe również w języku polskim i angielskim.

Wykaz Skrótów zajmuje 2 strony. Wykaz opracowano w sposób przejrzysty, choć zabrakło w nim chyba IR oraz rozwinięcia w języku polskim skrótów BCM i LM (analogicznie do innych miejsc).

Piśmiennictwo, w większości anglojęzyczne, nie pomijające jednak istotnych doniesień polskich składa się z 261 pozycji ułożonych według kolejności ich cytowania. Rozdział ten jest opracowany perfekcyjnie.

Przechodząc do zbiorczej oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez lekarza Łukasza Mizere stwierdzić trzeba, że dysertacja ta dotyczy zagadnienia niezwykle aktualnego, ważnego i interesującego nie tylko ze względów poznawczych, lecz także – może nawet przede wszystkim – już wkrótce ze względów praktycznych, klinicznie użytecznych. Autor w niej przedstawia mięśnie szkieletowe jako największy w organizmie narząd endokrynnie czynny poprzez zdolność do wydzielania miokina, których działanie jest kluczowe dla homeostazy energetycznej organizmu. Spośród miokina szczególne zainteresowanie Autora budzi iryzyna, która ze względu na szerokie oddziaływanie protekcyjne względem rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznych ma też potencjał terapeutyczny. Autor analizuje również zależności między iryzyną a miostatyną, miokina pełniącą nadrzędną rolę w regulacji masy mięśniowej. W swoich badaniach wykorzystał fakt, że akromegalia jest schorzeniem charakteryzującym się niekontrolowanym nadmiernym wydzielaniem GH, co powoduje, iż stanowi naturalny model biologiczny do badań nad wpływem GH na procesy fizjologiczne, i opisanym w dysertacji badaniu skupia się na związku akromegalii ze stężeniami iryzyny i miostatyny. Doktorant doskonale wpisał się w więc w najnowsze trendy badawcze. Jego zasługą jest dokonanie badań znacznie rozszerzających nasz pogląd na patofizjologię mięśni. Jego wyniki wskazują na upośledzoną funkcję endokrynną mięśni przy przewlekłym narażeniu na GH i istotną rolę iryzyny w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz związek ze wskaźnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w akromegalii, a także na rolę GH w regulacji wydzielania miostatyny. Oceniana rozprawa wskazuje na bardzo dobrą ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych, a w szczególności fizjologii i patofizjologii mięśni, a także dowodzi umiejętności prowadzenia pracy badawczej w tym zakresie. Zebrany materiał jest wystarczający dla należytego udokumentowania wniosków a metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie oraz precyzyjnie opisana. Powyższe spostrzeżenia i uwagi recenzenta w żadnym wypadku nie podważają unikalności uzyskanych wyników. Autora cechuje umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań. Oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego Autora.

Zdaniem Recenzenta zakres prowadzonych badań, rzetelność ich wykonania i udokumentowania, ich pracochłonność a nade wszystko kliniczna wartość merytoryczna uzyskanych wyników uzasadniają wystąpienie o wyróżnienie pracy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm).

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie lekarza Łukasza Mizery do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

