

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Weroniki Korzyńskiej

pt. „Wybrane aspekty diagnostyki czynnościowej hiperaldosteronizmu z uwzględnieniem polimorfizmu genów kanałów jonowych u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem”.

Zgodnie z Uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy, mam zaszczyt przedstawić następującą opinię. Oceniając rozprawę doktorską dokonam jej charakterystyki w zakresie:

1. Wartości celu badawczego
2. Poprawności metodycznej i znaczenia naukowego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych badań
3. Redakcji przedłożonej pracy.

### 1. Wartość celu badawczego

U podłoża hiperaldosteronizmu pierwotnego leży nadmierna autonomiczna produkcja aldosteronu, niezależna od układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), hormonu adrenokortykotropowego oraz zewnątrzkomórkowego stężenia jonów potasu. Zespół ten może występować w formie sporadycznej lub rodzinnej. Wydzielany w nadmiarze aldosteron wywiera niekorzystny efekt na śródbłonek naczyniowy, mięsień sercowy a także inne narządy. Pomimo postępu wiedzy w tej dziedzinie oraz dostępności licznych testów diagnostycznych, rozpoznanie choroby stwarza nadal trudności. Stąd poszerzenie wiedzy na temat patogenezы i diagnostyki hiperaldosteronizmu pierwotnego ma znaczenie nie tylko naukowe, lecz także praktyczne.

Badania ostatnich lat wskazują na genetyczne podłoże pierwotnego hiperaldosteronizmu związane z obecnością somatycznych oraz germinalnych mutacji w genach kodujących kanały jonowe. Istnieją doniesienia na temat związku polimorfizmów genu KCNJ5 z rozwojem pierwotnego hiperaldosteronizmu (PHA).

Do wykonania diagnostyki przesiewowej w kierunku PHA kwalifikowani są głównie chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem z towarzyszącą hipokaliemią lub przypadkowo wykrytym guzem nadnercza.

Diagnostyka hiperaldosteronizmu jest nadal trudna ze względu na mnogość czynników mających wpływ na wykonywane oznaczenia hormonalne, a także stanów

chorobowych prowadzących do zmian aktywności reninowej osocza, stężeń aldosteronu i wartości współczynnika aldosteronowo-reninowego.

W oparciu o te przesłanki lekarz Weronika Korzyńska podjęła się przeprowadzenia analizy wybranych aspektów diagnostyki czynnościowej hiperaldosteronizmu oraz poszukiwania odmienności genetycznych genu *KCNJ5* oraz *CACNA1D* u chorych z PHA. Podjęto próbę scharakteryzowania obrazu klinicznego PHA w zakresie stopnia ciężkości nadciśnienia tętniczego, obecności hipokaliemii oraz zmian organicznych w nadnerczach tym bardziej, że niewielka ilość prac oceniających testy czynnościowe ma charakter retrospektywny.

Badaniem objęto grupę 68 osób, rekrutujących się spośród pacjentów leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z powodu podejrzenia hiperaldosteronizmu pierwotnego. Po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki hormonalnej w kierunku PHA chorych podzielono na trzy grupy:

- grupa I (n=30) – chorzy z potwierdzonym PHA,
- grupa II (n=29) – chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym,
- grupa III (n=9) – chorzy, którzy nie ukończyli pełnej diagnostyki hormonalnej

w kierunku PHA lub uzyskane wyniki badań potwierdzających ta chorobę były niejednoznaczne.

Grupę III wyłączono z analizy statystycznej dotyczącej polimorfizmów genetycznych oraz oceny czułości i specyficzności współczynnika aldosteronowo-reninowego i aldosteronu w dobowej zbiorce moczu.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przed wykonaniem diagnostyki w kierunku PHA u każdego chorego indywidualnie ustalano leczenie hipotensyjne z uwzględnieniem jego wpływu na planowane oznaczenia hormonalne. W leczeniu nadciśnienia głównie stosowano doksazosynę oraz werapamil, ze względu na ich minimalny wpływ na wartość współczynnika aldosteronowo-reninowego.

Doktorantka w sposób przejrzysty przedstawiła metodykę oznaczeń hormonalnych i genetycznych.

## **2. Poprawność metodyczna i znaczenie naukowe i praktyczne wniosków wynikających z przeprowadzonych badań**

Metody analizy statystycznej zostały dobrze dobrane. Zaprezentowano wyniki dużej liczby analiz, spośród których wiele ma charakter nowatorski i stanowi o dużej wartości rozprawy.

W grupie z PHA o wiele częściej obserwowano ciężkie, często odporne nadciśnienie tętnicze aniżeli w grupie z nadciśnieniem tętniczym **pierwotnym**. Analiza porównawcza średnich wartości stężenia potasu w surowicy pomiędzy grupami z PHA i NT wykazała istotnie niższą kaliemię u chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym.

Istotną składową obrazu klinicznego hiperaldosteronizmu pierwotnego jest obecność zmian organicznych w nadnerczach. Podstawową metodą obrazowania zmian w nadnerczach jest tomografia komputerowa. Posiada ona 90% czułość w wykrywaniu guzów nadnerczy. W grupie z PHA obecność zmian organicznych w nadnerczach stwierdzono u 66,7% badanych.

Jednym z celów jakie doktorantka sobie postawiła była próba wyznaczenia czułości i specyficzności poszczególnych punktów odcięcia współczynnika angiotensynowo-reninowego wskazujących na możliwość występowania PHA w badanej populacji. Zastosowała w tym celu krzywą ROC (Receiver Operating Characteristic) i stwierdziła, że optymalnym punktem odcięcia dla możliwości występowania PHA w badanej populacji była wartość współczynnika ARR >40.

Szczególnie interesująca jest próba sprawdzenia przez Doktorantkę zależności między obecnością polimorfizmu rs312481 C>T genu CACNA1D z hiperaldosteronizmem pierwotnym. Uzyskane wyniki sugerują częstsze występowanie allelu rs312481 T u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stosunku do osób z hiperaldosteronizmem pierwotnym. Obserwacje te są nowatorskie.

Zaobserwowany związek allelu rs312481 C z niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz LDL u osób z hiperaldosteronizmem pierwotnym, a także związek allelu rs2604204 C z niższym stężeniem LDL u osób z nadciśnieniem pierwotnym nie był wcześniej opisywany.

Za ograniczenie niniejszej pracy Doktorantka uznaje stosunkowo niewielką liczbę osób włączonych do badania, co można wiązać z rzadkim występowaniem PHA w populacji. Według dostępnych danych PHA występuje u około 5-12% chorych z nadciśnieniem tętniczym, są jednak doniesienia o znacznie rzadszym występowaniu. Wskazuje również, że nie wykonano oznaczeń wybranych polimorfizmów w populacji osób zdrowych. W analizie

statystycznej dotyczącej częstości badanych alleli wykorzystano natomiast dane z bazy 1000 Genome Project obejmujących populacje krajów europejskich. Doktorantka podnosi również, że oznaczenia stężenia aldosteronu w surowicy i w moczu wykonano metodą RIA. Podaje również, że z przyczyn technicznych u kilku chorych nie uzyskano wyników wszystkich wykonywanych badań.

Ocena badań TK przez różnych diagnostów mogła wpłynąć na interpretację obrazu morfologii nadnerczy. Ograniczenia, które podaje Doktorantka są ważne metodologicznie, ale świadczą o dużym Jej wyrobieniu naukowo-badawczym. Uzyskane wyniki powinny stanowić bodziec do szerszej zakrojonych badań w zakresie hiperaldosteronizmu pierwotnego.

Wnioski w liczbie 6 są sformułowane prawidłowo. Odpowiadają postawionym celom i uzyskanym wynikom.

### **3. Redakcja pracy**

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska przygotowana jest zgodnie z zasadami wymaganymi dla tego rodzaju pracy. Zawiera 111 stron o typowym układzie. Piśmiennictwo liczy 183 pozycje, większość to artykuły z 10 ostatnich lat. Wszystkie pozycje piśmiennictwa mają swoje odpowiedniki w tekście. W pracy umieszczono 30 rycin i 37 tabel.

Wstęp napisany jest bardzo przejrzysto, zrozumiale i w oparciu o to łatwo jest śledzić opis metodyki badań i interpretować uzyskane przez Doktorantkę Wyniki badań. Wysoko oceniam również Dyskusję.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, tabele i ryciny w sposób przejrzysty przedstawiają wyniki badań. Zastosowane w pracy metody statystyczne pozwoliły konsekwentnie doprowadzić do odpowiedzi na postawione cele badawcze. Przedstawione przez Doktorantkę ograniczenia pracy świadczą o dobrym Jej przygotowaniu do prowadzenia prac naukowo-badawczych.

### **Wniosek końcowy**

W przedstawionej do oceny pracy podjęto oryginalny i ważny temat badawczy. Zastosowana metodyka pozwoliła na realizację założonych celów. Autorka dowiodła umiejętności samodzielnego planowania i realizacji zadania naukowego, a także interpretacji wyników na tle właściwie wykorzystanego piśmiennictwa.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 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.).

Zwracam się więc do Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Weroniki Korzyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pragnę również przedstawić wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Weroniki Korzyńskiej.

Katowice, 28.08.2019r

**Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar**  
specjalista chorób wewnętrznych  
i transplantologii klinicznej  
PWZ/1714872

