

Poznań 18.11.2021.

Prof. Dr hab. med. Andrzej Kędzia

Klinika Diabetologii, Auksologii i Otyłości Wieku Rozwojowego

Instytut Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

W Poznaniu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	03-12-2021
L. dz. RN-BM/	1807/2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Katarzyny Gorlo pt. „Ocena wybranych czynników prozapalnych i aterogennych u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki” wykonanej w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Promotor: Prof. dr hab. med. Anna Noczyńska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Dr n. med. Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska dotyczy dzieci z częściowym niedoborem hormonu wzrostu oraz oceny stężeń niektórych czynników prozapalnych i aterogennych zarówno przed jak i w trakcie leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

Praca obejmuje 111 stron tekstu, 36 tabel, 13 wykresów oraz 201 pozycji literatury, zamieszczonych w kolejności cytowań. Układ pracy jest typowy, zgodny z ogólnie przyjętymi zasadami; na końcu zamieszczone jest streszczenie polskie i angielskie.

Stosowanie leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki ma na celu przede wszystkim poprawę wzrostową. Nie jest to jednak wyłączone działanie związane ze stosowaniem GH, leczenie bowiem wpływa także na szereg szlaków metabolicznych związanych z gospodarką lipidową, białkową, węglowodanową i wodno-elektrolitową. Działając metabolicznie hormon wzrostu u pacjentów z SNP redukuje tkankę tłuszczową oraz generuje rozrost tkanki mięśniowej. Dochodzi do tego wskutek pobudzenia lipolizy i jednoczesnego hamowania lipogenezy co prowadzi do zwiększenia produkcji wolnych kwasów tłuszczowych. Dochodzi do korzystnych zmian w profilu lipidowym. W wieku dorosłym insulinopodobny czynnik wzrostu-1 poprzez hamowanie glukoneogenezy i pobudzanie glikogenolizy oraz wpływ na inne procesy metaboliczne wykazuje między innymi działanie przeciwzapalne i kardioprotekcyjne poprzez chronienie śródbłonna naczyniowego. Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu są zatem narażeni na nieprawidłowości metaboliczne związane ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, do którego prowadzi narastająca otyłość, której towarzyszy profil lipidowy o charakterze aterogennym z towarzyszącym zwiększonym uwalnianiem cytokinin prozapalnych, czynników prokoagulacyjnych, co zaburza prawidłowe funkcje śródbłonna naczyniowego. Zmiany w przebiegu procesów miażdżycowych prowadzą do zwiększenia zjawiska apoptozy z towarzyszącym uwalnianiem metaloproteinaz i następczą destabilizacją układu krzepnięcia. Czynniki te stanowią zatem markery przebiegu i nasilenia procesów związanych z ryzykiem arterogenezy.

Badania podjęte przez doktorantkę, stanowią bardzo ważny wkład w proces poznawania roli jaką potencjalnie mogą odgrywać czynniki prozapalne i aterogenne u pacjentów z somatotropinową

niedoczynnością przysadki oraz jaki jest wpływ stosowanego leczenia substytucyjnego na przebieg procesów metabolicznych regulowanych oddziaływaniem tych czynników.

Układ całości pracy doktorskiej lek. med. Agnieszki Gorlo jest zgodny z powszechnie przyjętymi dla tego typu prac kryteriami. We wstępie zawarto podstawowe informacje dotyczące fizjologii procesów wzrostowych oraz częstości i możliwych przyczyn powodujących niedobór wzrostu. W dalszej części wstępu omówiono diagnostykę konieczną do rozpoznania somatotropinowej niedoczynności przysadki a następnie skupiono się nad terapią pacjentów w wieku rozwojowym dotkniętych niedoborem hormonu wzrostu. Zwrócono także uwagę na konsekwencje metaboliczne SNP ze szczególnym uwzględnieniem gospodarki lipidowej oraz nasilenia uwalniania czynników prokoagulacyjnych, cytokin prozapalnych i nasilonego stresu oksydacyjnego, co sprzyja uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego a w konsekwencji działa niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Kolejno, doktorantka opisała szczegółowo teorię zapalną rozwoju miażdżycy oraz scharakteryzowała markery zapalne i określone metaloproteiny będące czynnikami aterogenezy. Bardzo ważnym faktem jest zwrócenie uwagi na najnowsze badania określające możliwe początki zmian miażdżycowych już w wieku 3 lat. Tak skonstruowany wstęp, stanowi bardzo precyzyjne wprowadzenie do podjętego tematu i pozwala zrozumieć uzasadnienie celu pracy.

Z obowiązku recenzenta chciałem jedynie zwrócić uwagę na różniące się częstością występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki dane, zamieszczone na stronie 8 i stronie 20, co wynika prawdopodobnie z cytowania ich z różnych źródeł literaturowych. Ponadto, przy przygotowaniu do druku, proponuję unikania używania potocznych lekarskich określeń takich jak tempo wzrastania, włączenie leczenia a zastąpienie ich określeniami szybkość wzrastania i zastosowane czy rozpoczęte leczenie. Na stronie 20 zamieszczono informację o najczęstszych defektach genetycznych będących przyczyną niedoboru hormonu wzrostu, do których nie można zaliczyć delecji genu *GH-1*.

Główny cel podjętych przez Doktorantkę badań został jednoznacznie sformułowany. Cele szczegółowe pozwoliły na precyzyjne wyznaczenie kierunków badań.

W rozdziale „materiał i metody” została zawarta charakterystyka pacjentów z SNP oraz grupy kontrolnej. Opisano także metody oznaczania analizowanych czynników. Grupa badana i grupa kontrolna zostały dobrze wyselekcjonowane i opisane.

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie prawidłowo dobranych narzędzi, co umożliwiło opracowanie tak dużego i różnorodnego materiału.

Wyniki przedstawiono w formie tabeli i wykresów. Sposób zaprezentowania wyników spowodował, że stały się one mniej skomplikowane i bardziej czytelne. Analiza wzajemnej korelacji pomiędzy analizowanymi parametrami została przeprowadzona w sposób skrupulatny a analizowane czynniki zostały bardzo precyzyjnie dobrane, co znakomicie ułatwiło wyciągnięcie wynikających z badań wniosków.

Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o głębokiej znajomości przedmiotu. Wiedza ta dotyczy nie tylko samej choroby jaką jest somatotropinowa niedoczynność przysadki ale wielu powiązanych z nią zagadnień a przede wszystkim patomechanizmów towarzyszących

zaburzeń. Własne wyniki zostały porównane do danych zaczerpniętych z piśmiennictwa pochodzącego w większości z ostatnich lat a co jest szczególnie cenne także zauważono doniesienia polskie. Dyskusja jest przeprowadzona bardzo krytycznie. Własne wyniki zostały umiejętnie zweryfikowane w oparciu o obowiązującą wiedzę. W dyskusji można odnaleźć wiele cennych spostrzeżeń i przemyśleń autorki, które jednak bez ostatecznego potwierdzenia statystycznego nie trafiły do wniosków.

Wnioski są prawidłowo wysnute z przeprowadzonych badań i stanowią konkretną odpowiedź na postawione cele badawcze. Mają one dużą wagę w poznaniu powiązanych z chorobą podstawową potencjalnych przyszłych zagrożeń. Wynika z nich wyraźna sugestia o konieczności podjęcia dodatkowych działań diagnostycznych. Tak więc, praca wnosi dużo korzyści praktycznych do standardów postępowania klinicznego.

Podsumowując, uważam że lek. med. Agnieszka Gorlo wykazała w swojej rozprawie doktorskiej rozległą wiedzę naukową. Udowodniła, że potrafi zaplanować i konsekwentnie zrealizować cel badań, w logiczny sposób przeprowadzić rozważania naukowe i wysnuć na ich podstawie konkretne wnioski. Wszystko to świadczy o rozległej wiedzy naukowej i dojrzałości zawodowej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Agnieszki Gorlo spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku 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 do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Gorlo do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwzględniając duży wkład w wiedzę i praktykę kliniczną, przyczyniający się do znaczącego postępu naukowego zgłaszam wniosek o przyznanie wyróżnienia.

*Andrzej Kędziora*

5045648 | Prof. dr hab. med. ANDRZEJ KĘDZIORA  
SPECIALISTA CHOROBY DZIBCI  
SPECIALISTA ENDOKRYNOLOGII  
I DIABETOLOGII DZIBCI (EJC)  
Poznań, ul. Swowimna 16, tel. 601-70-49-20