

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Gorło

pt. Ocena wybranych czynników prozapalnych i aterogennych u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki” .

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu powierzyła mi funkcję recenzenta w przewodzie doktorskim lekarz Agnieszki Gorło.

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) jest określana jako stan niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (somatotropiny) przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Przyczyny hormonalne niskorosłości są stwierdzane w około 5% przypadków niskorosłości, z czego poczesne miejsce zajmuje SNP. W skali Polski ponad 200 000 dzieci corocznie zgłasza się do lekarzy z powodu niedoboru wzrostu. Niezmiernie ważnym jest wybranie grupy dzieci do leczenia hormonem wzrost (GH) W naszym kraju około 5,5 tysiąca dzieci jest leczonych rocznie z powodu SNP. Konsekwencjami zdrowotnym nieleczonej SNP to nie tylko niski wzrost ostateczny, ale szereg zaburzeń metabolicznych, prowadzących do wzrostu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w życiu dorosłym, a w konsekwencji przedwczesnego zgonu. Chorzy z SNP cechują się aterogennym profilem lipidowym, zwiększoną peroksydacją lipidów. Niekorzystny wpływ niedoboru GH jawi się zwiększonym uwalnianiem czynników prokoagulacyjnych, cytokin prozapalnych, nasileniem stresu oksydacyjnego, prowadzących do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego

Doktorantka za cel postawiła sobie za cel ocenę występowania u dzieci z SNP wybranych markerów aterogenezy (takich jak metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, a zwłaszcza MMP-2, MMP-9, endogenne inhibitory tkankowe metaloproteinaz TIMP-2) oraz markerów stanu zapalnego (takich jak interleukina- 6 (IL-6), wysokoczułe białko CRP (hsCRP)).

Celami szczegółowymi pracy doktorskiej były:

- Ustalenie czy stężenia powyższych markerów zmieniają się podczas leczenia SNP
- Określenie korelacji między wybranymi czynnikami aterogenezy i markerami stanu zapalnego a stopniem niedoboru hormonu wzrostu, stężeniami IGF-1, HbA1c, 25OHVitD-3, masą ciała i BMI badanych dzieci
- Ocena wartości lipidogramu u dzieci z SNP przed i w trakcie terapii rhGH
- Określenie korelacji pomiędzy lipidogramem a badanymi markerami zapalnymi i czynnikami aterogenezy

Praca doktorska przedstawiona do oceny ma typowy układ dla tego rodzaju dysertacji. Całość zawiera 112 stron , liczy 13 wykresów ryciny oraz 36 tabel. Zawiera wykaz skrótów używanych w pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka przedstawia szczegółowo głęboką znajomość problematyki związanej z fizjologią procesu wzrastania uwzględniając rolę czynników genetycznych, środowiskowych oraz hormonalnych. W kolejnych podrozdziałach zajmuje się przedstawieniem czynników regulacji wydzielania hormonu wzrostu, obejmującej nie tylko czynniki hormonalne. Opisuje oddziaływanie hormonu wzrostu na proces wzrastania kośćca, a także na procesy metaboliczne w organizmie dotyczące gospodarki węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej. Doktorantka bardzo wyraźnie podkreśla konsekwencje metaboliczne niedoboru hormonu wzrostu, przedstawia nowoczesną wiedzę na temat roli insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz, regulacji ich wydzielania. W dalszej części wstępu zostały zaprezentowane przyczyny zaburzeń wzrastania ze szczególnym uwzględnieniem somatotropinowej niedoczynności przysadki, metod jej diagnozowania i leczenia preparatami hormonu wzrostu. W ostatniej części wstępu Doktorantka odnosi się do etiopatogenezy miażdżycy i roli białka C-reaktywnego, interleukiny -6 oraz żelatynaz. (MMP-9, MMP-2 jako markerów czynników prognostycznych chorób sercowo-naczyniowych.

Rozdział :Materiał i metody.

Grupę badaną stanowiło 75 dzieci z SNP leczonych przez w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego UM we Wrocławiu w latach 2014-2019, dzieci w wieku 4-14 lat. Dzieci z SNP były bez organicznej przyczyny SNP, bez zdiagnozowanych rodzinnej hipercholesterolemii i hipertriglicydemii, niewyrównanej niedoczynności tarczycy czy też stosowanej glikokortykosteroidoterapii.

Grupę kontrolną stanowiło 23 zdrowych dzieci w wieku 3.2-12.3 lat.

Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Badanie miało charakter obserwacyjny. Próbkę krwi pobierano w trakcie badania przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 i 12 miesiącach terapii rhGH. Pomiary auksologiczne odnoszono do polskich siatek centylowych wg Palczewskiej i Niedźwieckiej

Rozdział: Wyniki.

Średnie stężenie hsCRP u dzieci z SNP było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej i stopniowo obniżało się w trakcie leczenia rhGH. W trakcie roku terapii u dzieci z SNP stężenie IL-6 obniżało się do wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej. Odnotowano znamienne wyższe stężenie MMP-2 oraz wyższy stosunek stężeń MMP-2/TIMP-2 u dzieci z SNP niż w grupie kontrolnej zarówno przed jak i po 6-12 miesiącach terapii rhGH.

Nie mam zastrzeżeń do użytych metod analizy statystycznej

Dyskusja jest przeprowadzona dojrzałe. Porównywane są bardzo skrupulatnie i krytycznie własne wyniki z doniesieniami innych badaczy. Czynnione jest to w sposób logiczny, odpowiedzialny i merytorycznie kompetentny

Wnioski

Doktorantka analizując uzyskane wyniki badań wysnuwa wnioski, że wyższe stężenie hsCRP u dzieci z SNP. w porównaniu z grupą kontrolną potwierdza większe nasilenie procesów zapalnych w stanie niedoboru GH, a stopniowe obniżanie się stężenia hsCRP i IL-6 w trakcie terapii rhGH dowodzi, że hormon wzrostu uczestniczy w wyciszaniu stanu zapalnego. Dzieci z SNP mają większe nasilenie procesów aterogenezy niż zdrowi rówieśnicy, na co wskazuje wyższe stężenie MMP-2, wyższy stosunek MMP-2/TIMP2 oraz wyższe stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Terapia hormonem wzrostu może korzystnie wpływać na zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u dzieci z SNP poprzez redukcje procesów zapalnych i aterogenezy oraz poprzez bezpośrednie działanie lipolityczne GH. Piąty wniosek ma szczególny aspekt praktyczny- wskazuje na rekomendowanie włączenia badania lipidogramu do powszechnych badań przesiewowych u dzieci i młodzieży w celu wczesnego wykrycia dyslipidemii i zastosowania odpowiednich działań

Wnioski wysnute przez Doktorantkę są zasadne i w pełni udokumentowane.

W pełni są zrealizowane postawione cele pracy doktorskiej.

Piśmiennictwo cytowane w pracy w liczbie 201 pozycji jest wystarczające, adekwatnie dobrane i aktualne. Należy podkreślić, że Doktorantka nie zapomina o cytowaniu wartościowych prac polskich autorów.

Praca jest wydrukowana bardzo starannie. Znalazłem jedynie drobne usterki stylistyczne i literowe, Z obowiązku recenzenta przedstawiam swoje uwagi: w całej racji proponowałbym używać terminu „triglicerydy” a nie tójglicerydy „stężenie” a nie „poziom” oraz rozdział 3 zatytułować „Pacjenci i metody” a nie „materiał i metody”. Nazwę genów powinno się pisać kursywą.

Nie umniejsza to w sumie walorów przedstawionej rozprawy i w żadnym stopniu nie wpływa na jakość pracy i wysoką wartość merytoryczną i co także podkreślam- wartość praktyczną przedstawionej mnie do oceny dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Gorło

pt.. Ocena wybranych czynników prozapalnych i aterogennych u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki” spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65,poz 595, z późn. zm.)”

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Agnieszki Gorło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź 16.02.2022

dr hab. n. med. Maciej Hilczer

