

Recenzent

Dr hab. n. med Marianna Bąk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii, Diabetologii i Nefrologii

Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie.

[marianna.bak@wum.edu.pl](mailto:marianna.bak@wum.edu.pl)

## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Do Wydziału Lekarskiego *Collegium Medicum***

**Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie**

Nazwisko kandydata: **Magdalena Sychlińska**

Tytuł rozprawy:

**Profil metaboliczny, obecność wczesnych zmian naczyniowych i ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy.**

Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Promotor pomocniczy: dr n med. Wojciech Matuszewski

**Wartość naukowa rozprawy:**

1) ORYGINALNOŚĆ BADAŃ.

Recenzowana praca naukowa podejmuje problem zaburzeń metabolicznych u pacjentów z nieczynnymi hormonalnie gruczolakami nadnerczy przypadkowo wykrytymi (*incidentaloma, AI*) oraz poznanie wczesnych stadiów rozwoju zmian w naczyniach tętniczych i w mięśniu sercowym u chorych z tymi guzami. Poznanie wczesnych zmian metabolicznych u chorych z *incidentaloma* oraz, co bardzo istotne, wykrycie zamian w mikrokrążeniu jest kluczowym celem tej pracy.

Zmiany w mikrokrążeniu prowadzą do nieodwracalnych zmian narządowych i co za tym idzie mogą zwiększać przewlekłą chorobowość u tych chorych. Należy podkreślić, że w szeroko poznanym piśmiennictwie endokrynologicznym, dane na ten temat są bardzo nieliczne.

Występowanie *incidentaloma* bardzo szybko wzrasta dzięki zwiększającemu się wachlarzowi badań obrazowych. W większości guzy te są guzami nieaktywnymi hormonalnie, jednakże ryzyko raka kory nadnerczy może wynosić do 25%. Jednym z najczęściej notowanych zaburzeń hormonalnych jest hiperkortyzolemia. Poznanie biorytmu tworzenia i uwalniania kortyzolu, głównego hormonu glikokortykoidów, wskazało na znaczenie wzrostu niewielkich stężeń kortyzolu w powstawaniu czynników ryzyka i rozwoju zaburzeń kardio-metabolicznych. Dodatkowo, u chorych z *incidentaloma* częściej obserwuje się otyłość, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia metabolizmu węglowodanów, w tym insulinooporność. Poznanie wczesnych zmian w mikrokrążeniu daje istotny wgląd w tworzenie algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z nadnerczowymi *incidentaloma*. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (z roku 2023) wyraźnie wskazują na indywidualizację badań diagnostycznych w zależności od obrazu klinicznego, ustalenie terminów monitorowania chorych z *incidentaloma* i ewentualnych działań terapeutycznych.

Przedstawiona praca naukowa podejmuje badania mające na celu ocenę obecności nie tylko zaburzeń metabolicznych, ale także wykrycie zmian morfologicznych w naczyniach krwionośnych pod postacią zwiększenia grubości kompleksu błona śródkowa-śródbłonek tętnicy szyjnej wspólnej u chorych z *incidentaloma*. Oryginalność tej pracy polega, po pierwsze, na zastosowaniu odpowiedniej aparatury pomiarowej w postaci ultrasonografii w celu pomiaru grubości CIMT, która jest markerem nawet wczesnych zmian miażdżycowych w naczyniach tętniczych. Po drugie, Doktorantka podjęła się oceny zmian w naczyniach i ich korelacji w warunkach obserwowanych zmian hormonalnych i objawów klinicznych. Jest interesujące w tej pracy, że aby obserwować wahania hormonalne i korelacje pomiędzy nimi, do pracy nie włączano chorych z cukrzycą wcześniej rozpoznaną, aby uniknąć tego istotnego czynnika uszkodzenia naczyń. Podobnie, wyłączono chorych z innymi chorobami pierwotnie uszkodzającymi strukturę ściany naczyń tętniczych.

2.) WARTOŚĆ NAUKOWA ROZDZIAŁÓW. Przedstawiona do recenzji praca zawiera 6 zasadniczych części.

a) Wprowadzenie (strony 10-19). W tej części zostały przedstawione istotne dane dotyczące obecności gruczolaków, obserwowanych zmian krążących hormonów oraz aktualnych zaleceń diagnostycznych ETE oraz zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących oceny ryzyka wieńcowego SCORE. Podsumowując, Wprowadzenie pracy uzasadnia celowość badań podjętych przez Doktorantkę i zawiera istotne, aktualne informacje dotyczące przedstawianego problemu.

b) Cele pracy (strona 12) założenia i cele pracy zostały jasno sformułowane.

c) Materiał i Metody (strony 12-14) Badania przeprowadzono u 46 chorych z AI hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie, w okresie 12 miesięcy roku 2020. Grupę kontrolną stanowiły 44 osoby dobrane odpowiednio. Charakterystyka osób zakwalifikowanych do badania jest dobrze wykonana, a badania wstępne i badania biochemiczne krwi wykonane u badanych uwzględniają należne parametry niezbędne do późniejszej dyskusji uzyskanych wyników zmian w mikrokrążeniu badanych.

d) Omówienie prac składających na rozprawę doktorską (strony 14-18)

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się zasadniczo z 3 prac już opublikowanych w piśmiennictwie naukowym.

- publikacja pierwsza, pogładowa: „*Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma*” przedstawia na 14 stronach dostępne dane dotyczące epidemiologii, diagnostyki, występowania zaburzeń klinicznych i hormonalnych u osób z przypadkowo wykrytych guzami nadnerczy. Należy podkreślić staranność tej wstępnej, pogładowej publikacji, co ułatwiło recenzentowi docenienie podjętego tematu badań.

- publikacja druga: „*Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A single centre study from Poland*” pokazuje analizę Autorki uzyskanych przez nią wyników. Praca jest napisana ciekawie, przedstawia w tabelach kryteria doboru chorych, dane kliniczne, wyniki hormonalne. Najbardziej wartościowa i nowatorska jest ta część pracy, która dotyczy zmian w naczyniach tętniczych badanych przy zastosowaniu ultrasonografii i pomiarach grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (CIMT). Analizując dostępne piśmiennictwo, należy podkreślić brak takich danych wcześniej publikowanych. Dyskusja tej pracy jest napisana ciekawie i wyczerpująco, a ostateczny wniosek: „*Patients with AI presenting with hypertension, impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia should be considered for primary and secondary prevention of CVD*” – jest wartościowym wkładem Doktorantki w poznanie cech *incidentaloma*.

- publikacja trzecia: „*Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and 10-year cardiovascular mortality based on the SCORE algorithm? A study from a single centre in Poland*”. Ta publikacja ma szczególne znaczenie dla klinicysty. Interesującym i nowym podejściem było wykorzystanie czynników ryzyka choroby wieńcowej przy użyciu skali SCORE w celu oceny predyspozycji do rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej u chorych z *incidentaloma*.

Podsumowując obie prace kliniczne, należy podkreślić znakomitą znajomość piśmiennictwa dotyczącego AI, co pokazuje trwałe dążenie Autorki do prowadzenia badań i zrozumienia aktywności hormonalnej (nawet niezbyt nasilonych) chorych z AI oraz powikłań naczyniowych u tych chorych. Dobrze dobrane grupy chorych badanych, ich ocena na podstawie badania i wykonanych analiz biochemicznych oraz analizowane przez Doktorantkę zmiany w mikrokrażeniu pokazały dociekliwość i rzetelność Doktorantki w merytorycznym podejściu do zrozumienia i zastosowania stosowanych badań (w szczególności CIMT), a to będzie skutkowało w takim prowadzeniu chorych z AI aby wcześniej rozpocząć działania prewencyjne choroby niedokrwiennej.

- e) Część piąta rozprawy przedstawia Wnioski (strony 54-55, po polsku i angielsku), które są jasno sformułowane i mają pełne oparcie w wynikach przeprowadzonych badań.
- f) Oświadczenia współautorów opublikowanych prac przedstawiono na stronach 56-71. Warto podkreślić, udział Doktorantki w wykonaniu przedstawionych do oceny prac, który był 75-80%.

### **3. WARTOŚĆ MERYTORYCZNA ROZPRAWY.**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma istotną wartość merytoryczną, polegającą na uzasadnieniu wartości stosowanej metody do oceny zmian w naczyniach tętnicznych u chorych z AI oraz daje podstawy do popularyzacji tej metody badawczej do jak najwcześniejszego jej zastosowania w ocenie krążenia u chorych z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy.

Szczególnie, że jest to metoda stosunkowo łatwo dostępna. Recenzent niniejszej pracy doktorskiej jest zdania, że przedstawienie i opublikowanie w języku angielskim uzyskanych wyników szerokiemu gronu endokrynologów pokazuje, iż badanie remodelingu naczyń tętnicznych na wczesnym etapie AI, może być istotnym elementem skutecznych działań prewencyjnych. W ten sposób moglibyśmy mieć dodatkowe narzędzie diagnostyczne w ograniczeniu powikłań sercowo-naczyniowych.

### **4. POPRAWNOŚĆ REDAKCYJNA ROZPRAWY.** Układ pracy pogładowej i obu prac klinicznych, szata graficzna i styl pisania są klarowne, łatwe do zrozumienia i przyswojenia wyników pracy.

### **5. OCENA KOŃCOWA.** Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska jest samodzielnym rozwiązaniem problemu badawczego, stanowi istotny wkład w postęp wiedzy dotyczącej przyczyn powikłań naczyniowych w guzach typu *incidentaloma* i może mieć zastosowanie w pracy lekarzy endokrynologów. Zastosowanie metody CIMT w celu oceny grubości błony wewnętrznej i środkowej

tętnicy szyjnej u tych chorych może przynieść także wymierne skutki w postaci ograniczenia wieloletniego leczenia choroby niedokrwiennej.

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lekarz Magdaleny Szychlińskiej spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym i wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lekarz Magdaleny Szychlińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ja niżej podpisana, uznając poprawność, wnikliwość analizy i nowatorski charakter recenzowanej pracy oraz wczesne opublikowanie wyników w piśmiennictwie angielskojęzycznym pragnę poinformować Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego, że rozprawę oceniam bardzo wysoko.

**Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego wniosek o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.**

Dr hab. n med.

*Marianna Bąk*

.....

Warszawa, 01.07.2024r

.....

Podpis recenzenta