Instytut Kardiologii
IM. PRYMASA TYSIĄCLECIA
STEFANA KARDYNAŁA WYSZYŃSKIEGO

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa
www.ikard.pl

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii
tel.: +48 22 343 44 83, **tel.:** +48 22 815 42 17, **fax:** +48 22 343 45 22

Warszawa 02/12/2019

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Magdaleny Frączek-Jucha pt.: „Ocena występowania i znaczenia klinicznego zespołu niskiej trijodotyroniny oraz niedoboru selenu w niewydolności serca i zawale serca".

Niewydolność i zawał serca to ciężkie ogólnoustrojowe choroby charakteryzujące się uszkodzeniem serca, a w efekcie obniżeniem pojemności minutowej lub zachowaniem jej dzięki patologicznie podwyższonym ciśnieniom napełniania serca w spoczynku lub przy wysiłku. To 'kardiocentryczne' postrzeganie powyższych patologii powielane jest przez wielu lekarzy. Prowadzi ono do koncentrowania się wyłącznie na uszkodzeniu serca i pomięciu innych ogólnoustrojowych procesów wpływających na rozwój i pogarszających przebieg zarówno niewydolności jak i zawału serca.

Pomimo że problem wpływu hormonów hormony tarczycy (HT) na funkcję układu sercowo-naczyniowego jest powszechnie znany, wpływ samych chorób układu krążenia na syntezę, wydzielanie oraz konwersję HT jest słabiej zbadany. Zawał serca (MI), niewydolność serca (HF), to choroby ogólnoustrojowe, modyfikujące homeostazę hormonalną, w tym obrót (wydzielanie, konwersję) HT. Szczególne znaczenie wydaje się mieć obniżone stężenie T3 (tzw. zespół niskiej T3), hormonu o największej aktywności w stosunku do komórek obwodowych. Wydaje się że za powstanie powyższego zespołu odpowiadać mogą zmiany w aktywności dejodynaz odpowiadających za konwersję HT. Zmiany

aktywności dejodynaz wykazane w licznych pracach badawczych, odnoszone są do różnych mechanizmów – działanie leków (np. amiodaron, lit), hipoksja, czy aktywacja zapalnej.

Dotychczas mało zbadanym czynnikiem wpływającym na aktywność dejodynaz jest stężenie ustrojowe selenu (Se). Se to ważny mikroelementem wchodzący w skład selenoprotein, w tym właśnie dejodynaz. Być może niedobór ustrojowy SE przyczynia się do obniżenia syntezy dejodynaz, a tym samym zaburza konwersję hormonów tarczycy. Znany jest bowiem ogólnoustrojowy wpływ niedoboru SE na wzrost stresu oksydacyjnego, częstość chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób autoimmunologicznych tarczycy, nowotworów oraz obecność dysfunkcji układu immunologicznego, czy redukcję funkcji poznawczych jak również płodności. Wykazano że, w układzie sercowo-naczyniowym niedobór SE może nasilać wrażliwość serca na niedokrwienie i reperfuzję, powodować dysfunkcję śródbłonka, zwiększać oksydację lipoprotein o małej gęstości, i nasilać miażdżycę. Endemiczny niedobór SE uznany jest za czynnik ryzyka rozwoju kardiomiopatii – choroby Keshan.

Podobnie zespół niskiej T3 związany jest z zaawansowaniem HF będąc istotnym czynnikiem predykcyjnym zgonu czy hospitalizacji u chorych z chorobami układu sercowo – naczyniowego.

Z powyższych względów uważam że temat podjęty przez doktorantkę, pod opieką promotora dr hab. Andrzeja Gackowskiego - naukowca o wielkim doświadczeniu w zakresie badań nad niewydolnością serca, to wspaniały przykład pracy łączącej walory poznawcze z codzienną oceną pacjenta, której wyniki mogą przełożyć się na poprawę diagnostyki i leczenia.

Do tego celu niewątpliwie przybliżają nas publikacje zawarte w pracy doktorskiej lek. med. Magdaleny Frączek-Jucha. Umożliwiają one nie tylko lepsze zrozumienie procesów zachodzących w ludzkim organizmie, ale również skuteczniejsze poszukanie nowych markerów uszkodzenia i predyktorów rokowania.

Przedstawiona praca ma układ rozprawy doktorskiej opartej na opublikowanych pracach. Jej część ogólna zawiera się na 27 stronach maszynopisu cytując 95 pozycji piśmiennictwa. Podstawą merytoryczną są kopie 3 opublikowanych wcześniej artykułów. Praca obejmuje następujące rozdziały: spis treści, wprowadzenie, cel badań, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, opublikowane prace, wykaz skrótów, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów i omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Załączone oświadczenia autorów potwierdzają ich zgody na użycie prac w rozprawie doktorskiej oraz opisują udział każdego z nich w badaniach.

Wstęp zawiera wprowadzenie do tematu badań, w którym autorka szczegółowo opisuje problemy medyczne, przedstawia ze zrozumieniem temat metabolizmu HT (szczególnie zespołu niskiej T3), związek z chorobami serca, w powiązaniu ze szczególna rolą SE. Doktorantka sprawnie przedstawia swoje pobudki i ze zrozumieniem wskazuje na wątpliwości których rozwiązanie stawia sobie za cel pracy.

Całość dobrze ukazuje kontekst badań i ich znaczenie dla medycyny klinicznej i chorób sercowo – naczyniowych.

W kolejnym rozdziale doktorantka przedstawia jasno cele pracy. Tak więc celem pracy była ocena częstości występowania oraz znaczenia klinicznego zespołu niskiej T3 w przebiegu zaawansowanej HF oraz ostrego MI, w odniesieniu do niedoboru Se w surowicy krwi. Kolejnym celem było przeanalizowanie czy pacjenci z HF i MI różnią się pod względem stężenia Se, hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnych HT (fT3 i fT4) w surowicy krwi, w porównaniu do osób bez istotnej choroby układu krążenia. Przedmiotem badania było także ustalenie dynamiki zmian stężeń TSH, fT3 i fT4 oraz zbadanie czy niedobór Se ma znaczenie w przebiegu i leczeniu HF i MI.

Niniejsza praca doktorska składa się z monotematycznego cyklu 3 publikacji prac oryginalnych, w których zawarto ocenę występowania i znaczenia klinicznego zespołu niskiej T3 oraz niedoboru Se w 2 grupach chorych - zaawansowanej HF i MI.

W pierwszym artykule pt. *Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study,* opublikowanym w BMC Cardiovascular Disorders, opisano wpływ zespołu niskiej T3 na przebieg kliniczny HF.

W drugim artykule pt. *Low triiodothyronine syndrome and serum selenium status in the course of acute myocardial infarction,* opublikowanym w Polskim Merkuriuszu Lekarskim, przedstawiano wpływ zespołu niskiej T3 na przebieg kliniczny MI.

W trzecim artykule pt. *Selenium deficiency and the dynamics of changes of thyroid profile in patients with acute myocardial infarction and chronic heart failure,* opublikowanym w Kardiologii Polskiej, skupiono się na ocenie niedoboru Se i dynamiki zmian stężenia TSH i HT u pacjentów z HF i MI w odniesieniu do grupy kontrolnej.

W oparciu o analizę przedstawionych prac autorka pokazała że w obu grupach chorych (zaawansowana HF, ostry MI) często występuje niedobór Se bowiem stwierdzono go odpowiednio u 74,6% i 71,2%. W mniejszej populacji chorych występuje zespół niskiej T3 odpowiednio u 15,3% i 11,9% chorych. Autorka w grupie HF stwierdziła dynamikę zmian HT, przy czym, zaburzenia w zakresie HT, utrzymywały się dłużej w HF niż w MI. Doktorantka wykazała zależności między stężeniami fT3 i wskaźnikiem fT3/fT4 a parametrami klinicznymi świadczącymi o rozległości zawałowego uszkodzenia serca w przebiegu MI i nasilenia dysfunkcji serca w HF. Co więcej zespół niskiej T3 wykazywał związek z niekorzystnym przebiegiem HF. Co do stężeniem Se nie wykazano istotnej zależności w stosunku do stężenia HT. Nie stwierdzono również wpływu stężenia Se na przebiegiem HF i MI.

W dyskusji, będącej kolejnym rozdziałem, autorka umiejętnie podsumowuje uzyskane wyniki badań, przedstawia je w porównaniu z dostępną literaturą.

Dysertację kończą: dwa streszczenia – w języku polskim i angielskim, a także oświadczenia współautorów. Streszczenia opisują wyłącznie wyniki uzyskane w pracy

Ostatnim rozdziałem pracy jest omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych. Powyższe omówienie wskazuje na dużą aktywność naukową lek. med. Magdaleny Frączek-Jucha, która opublikowała równolegle 9 prac drukiem (1 praca oryginalna, 4 prace poglądowe, 4 opisy przypadków) oraz przygotowała 16 wystąpień zjazdowych (7 ustnych, 9 plakatowych).

Z obowiązku recenzenta chciałbym w sposób krytyczny odnieść się do niektórych elementów rozprawy.

- Ewentualne uzupełnienie wstępu o tabele zbiorcze i ryciny podsumowujące kluczowe zależności zwiększyłoby przejrzystość przedstawienia problemu i ocenę znaczenia prac zawartych w dysertacji. Oczywiście w pełni rolę tę wypełniają obrazowe ryciny zawarte w pracach oryginalnych, aczkolwiek zbiorcze podsumowanie w formie graficznej zwiększyłoby przejrzystość prezentacji.

- Strona 6 - sformułowanie dotyczące niedoboru HT ....." prowadzi do zwiększenia ilości fosfolambanu, będącego inhibitorem SERCa2. Procesy te mogą skutkować obniżeniem wychwytu wapnia w trakcie rozkurczu serca i nieprawidłową relaksacją miokardium". Bez wątpienia jest to prawdą, jednak słabszy wychwyt wapnia przez retikulum sarkoplazmatyczne wpływa równolegle na zmniejszenie ładunku wapniowego w retikulum co również zmniejsza gradient wapniowy pomiędzy retikulum a cytoplazmą. W efekcie powyższych zmian zmienia się dynamika uwalniania i wielkość ładunku wapniowego dostępnego w skurczu dla elementów kurczliwych, co wpływa niekorzystnie także na funkcję skurczową kardiomiocytów.

- W celu pracy jak i w kilku innych miejscach dysertacji autorka używa sformułowania – niedobór SE. Jest oczywiste uproszczenie bowiem stężenie SE ocenione zostało w surowicy krwi, co nie musi przekładać się ogólnoustrojową czy tkankową (np. serce, tarczyca) zawartość SE. Co więcej stwierdzenie zawartość selenu w surowicy – nie mówi nam jasno czy oceniony był całkowity poziom SE, czy poziom SE wolnego, czy poziom SE związanego z białkiem transportowym.

- Autorka przedstawiła prace w oparciu o 6 miesięczną obserwację. Uzyskane wyniki są interesujące, jednak stosunkowo krótki okres obserwacji może nie do końca pozwolić na pełną ocenę pacjentów. Niezwykle interesujące byłoby przeprowadzenie badań kontrolnych i ocena losów pacjentów w 12 czy 24 miesiące od obserwacji wstępnej. Być może mogło by to być tematem kolejnych badań.

W podsumowaniu, otrzymaną do recenzji pracę oceniam wysoko. Autorka objęła badaniami zróżnicowane grupy osób stosując prawidłową metodykę która umożliwiła uzyskanie ciekawych wyników. Wyniki przeprowadzonych badań mają znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne. Sformułowane wnioski są odpowiedzią na wiele pytań stawianych w założeniach pracy na które dotychczas nie było jasnej odpowiedzi. Praca napisana jest starannie i przejrzyście, świadczy o wysokim

poziomie wiedzy teoretycznej w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co 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 późniejszymi zmianami).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Wydział Lekarski z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Frączek-Jucha do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy przedstawionej dysertacji wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Przemysław Leszek

Dr hab. n. med. Przemysław Leszek prof. IK