



**Klinika Endokrynologii Ginekologicznej**  
**Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. Kornela Gibińskiego**  
**Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach**  
**40-752 Katowice, ul. Medyków 14**  
**www.endokrynologia.katowice.pl**  
**Tel/Fax: 32 789 43 51 e-mail: [sekretariatoeg@csk.katowice.pl](mailto:sekretariatoeg@csk.katowice.pl)**  
**Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Paweł Madej**

---

Katowice, 06.06.2016

## **RECENZJA**

Rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Agaty Mierzwickiej  
z tytułu

***Preptyna i adropina u kobiet***  
***z zespołem policystycznych jajników***

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu

Zespół policystycznych jajników ( PCOS) to najczęstszy heterogeny zespół endokryny kobiet w wieku rozrodczym, którego częstość występowania to 8–15% populacji kobiet. Obraz kliniczny wykazuje dużą zmienność w zależności od czynników etnicznych i środowiskowych. Do tej pory nie została wyjaśniona dokładna patogeneza PCOS. Wiadomo, że na rozwój patologii jajników mają wpływ: zwiększone stężenie androgenów, nadmierne uwalnianie hormonu luteinizującego oraz wysoki poziom insuliny. Brane są też pod uwagę czynniki immunologiczne i stres oksydacyjny. Zauważono częstsze występowanie zespołu u kobiet urodzonych z niską masą urodzeniową, przedwcześnie dojrzewających płciowo z *menarche* poniżej 12 roku życia., szczególnie skojarzone z nadwagą. Badane są genetyczne podstawy występowania PCOS. Wytypowano geny



kandydackie odpowiedzialne za steroidogenezę, działanie gonadotropin, rozwój otyłości, insulinooporność, czy regulacje przemian energetycznych, ale nie odkryto jeszcze żadnego z nich jednoznacznie odpowiedzialnego za PCOS. Prawdopodobne mamy tu do czynienia z wielogenowym dziedziczeniem PCOS i znacznym wpływem na nie czynników epigenetycznych.

Zatem poszukiwania nowych czynników być może związanych etiologicznie z PCOS, są ważnymi badaniami poszerzającymi naszą wiedzę na ten temat etiologii PCOS.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska liczy łącznie 94 strony i posiada klasyczny układ dla pracy doktorskiej. Została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo i streszczenia. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści, wykazem zastosowanych skrótów, spisem tabel i rycin. Praca jest bogato ilustrowana, zawiera 6 rycin i 19 tabel.


We wstępie liczącym 18 stron Doktorantka wykazała się biegłą znajomością światowego piśmiennictwa dotyczącego tematu pracy. Omawia problem PCOS, aktualne kryteria rozpoznania i klasyfikacje fenotypowe zespołu. Następnie opisuje zaburzenia metaboliczne często spotykane w przebiegu PCOS takie jak: zaburzenia węglowodanowe, lipidowe, otyłość, adipocytokiny, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) oraz nadciśnienie i bezdech senny.

Opisuje także nowe markery zaburzeń metabolicznych w takie jak preptyna i adropina.

Treść tego rozdziału wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne i znajomość tematu badań.

Autorka jako cele pracy przedstawiła :

1. Porównanie parametrów metabolicznych i hormonalnych w grupie kobiet z PCOS w odniesieniu do kobiet prawidłowo miesiączkujących dobranych pod względem stanu odżywienia.
2. Ocenę stężeń preptyny w grupie kobiet z PCOS w odniesieniu do kobiet prawidłowo miesiączkujących dobranych pod względem stanu odżywienia i zbadanie zależności pomiędzy poszczególnymi zaburzeniami metabolicznymi, występującymi w PCOS a stężeniem preptyny we krwi obwodowej.
3. Ocenę stężeń adropiny w grupie kobiet z PCOS w odniesieniu do kobiet prawidłowo miesiączkujących dobranych pod względem stanu odżywienia oraz zbadanie zależności pomiędzy poszczególnymi zaburzeniami metabolicznymi,





4. występującymi w PCOS a stężeniem adropiny we krwi obwodowej.

Cele są jednoznacznie sformułowane, interesujące z praktycznego i naukowego punktu widzenia. Rozdział Materiał przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia badanych, kwalifikacji do poszczególnych grup badanej i kontrolnej. Do badań zakwalifikowano 134 badane w wieku 17-36 lat, z tego 73 do grupy badanej, a 61 osób jako grupa kontrolna .

W rozdziale Metodyka przedstawiono zasady rozpoznania PCOS, pomiary antropometryczne, procedury laboratoryjne i założenia analizy statystycznej.

Wyniki badań zostały przedstawione na 19 stronach, ilustrowane są przez tabele i ryciny.

Autorka wykazała statystycznie istotne różnice między badanymi grupami :

1. W ilości tkanki androidalnej oraz wartości WHR, które były istotnie statystycznie większe w grupie pacjentek z PCOS. Wyniki te potwierdzają doniesienia, że u kobiet z PCOS, zwłaszcza z fenotypem A, tkanka tłuszczowa gromadzi się głównie w strefie brzusznej i w tej grupie pacjentek częściej rozpoznawana jest otyłość brzuszna

2. Istotne różnice obserwowano natomiast w wartościach insuliny – zarówno stężenia tego hormonu na czczo jak i w 120 minucie OGTT były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentek z PCOS. Pomimo braku różnic w stężeniu glukozy na czczo, wszystkie obliczone wykładniki IR istotnie różniły się pomiędzy grupami i odpowiednio wskaźnik HOMA-IR był wyższy, a QUICKI i Matsudy niższy w grupie pacjentek z PCOS potwierdzając częstsze występowanie IR w tym zespole. Na podstawie HOMA-IR IR stwierdzono u 41% kobiet z grupy z PCOS, a jedynie u 15% w grupie kontrolnej.

3. Wykazano różnice w stężeniach lipidów bowiem stężenie cholesterolu całkowitego było wyższe w grupie kobiet z PCOS j. W grupie kobiet z PCOS hipercholesterolemię rozpoznano u 54% pacjentek, a w grupie porównawczej u 35% kobiet. Istotne różnice zaobserwowano w stężeniu TG i cholesterolu frakcji HDL, które były odpowiednio wyższe i znacząco niższe w grupie pacjentek z PCOS aniżeli w grupie porównawczej.

4. Wykazano istotnie statystycznie większe stężenia testosteronu całkowitego i androstendionu u kobiet z PCOS, natomiast stężenie SHBG było istotnie niższe w stosunku do grupy porównawczej. Zgodnie z założeniem wartość FAI była istotnie statystycznie wyższa wśród kobiet z PCOS. Potwierdza to fakt, że w ocenie androgenemii najlepszym wskaźnikiem jest FAI. W niniejszej pracy wśród kobiet z PCOS wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenia LH oraz wyższy stosunek LH/FSH, bez różnic w stężeniu zarówno FSH jak i estradiolu pomiędzy grupami.

5. W grupie z PCOS u 60% kobiet stwierdzono cechy stłuszczenia wątroby w



badaniu ultrasonograficznym. W grupie kontrolnej odsetek ten był mniejszy (44%). W grupie badanej częstość stłuszczenia wątroby była większa w grupie kobiet z PCOS, jednak wynik był na granicy istotności statystycznej.

6. Wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu preptyny, wyższe stężenie preptyny w grupie pacjentek z PCOS. Grupy badane były jednorodne pod względem glikemii na czczo i nie różniły się istotnie statystycznie wartością glikemii poposiłkowej, mimo to preptyna była znacząco wyższa w grupie z PCOS, co może sugerować, że sam zespół PCOS może predysponować do wahań w stężeniu tego peptydu, a nie parametry gospodarki węglowodanowej.

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem preptyny a stężeniem cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL ani stężeniem TG, stężeniem androgenów, BMI.

7. W pracy stężenie adropiny było niższe w grupie z PCOS, jednak na granicy istotności statystycznej. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem adropiny a stężeniem glukozy i insuliny na czczo ani w 120. minucie OGTT i wskaźnikami IR, nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem adropiny a stężeniami lipidów oraz między adropiną a testosteronem a wykazano dodatnią korelację ze stężeniem androstendionu. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy adropiną a BMI, i innymi parametrami antropometrycznymi.

Biorąc pod uwagę, iż głównym założeniem pracy była ocena stężeń peptydów – preptyny i adropiny w PCOS oraz określenie ich zależności z parametrami zaburzeń metabolicznych wykazano, że stężenie preptyny znacznie różni się u kobiet z PCOS, jednak nie koreluje z żadnym innym oznaczanym w tym badaniu parametrem biochemicznym i hormonalnym. Dodatkowo wyniki analizy regresji logistycznej wykazały, że wśród niezależnych parametrów różnicujących obie grupy jest właśnie preptyna.

Stężenie adropiny było niższe w grupie z PCOS, jednak na granicy istotności statystycznej. Wynik analizy regresji logistycznej wykazał, że stężenie adropiny było jednym z parametrów różnicujących grupy kobiet. Stężenie peptydu nie korelowało z parametrami metabolicznymi, ale zaobserwowano, że wyższe stężenia androstendionu korelują z wyższym stężeniem adropiny.

Potwierdzono, że grupa kobiet z PCOS różni się profilem metabolicznym od kobiet prawidłowo miesiączkujących. Wyniki pracy wykazały, że kobiety z PCOS o fenotypie A częściej mają zaburzenia lipidowe, hiperinsulinamię i IR, skłonność do trzewnej dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz występowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby.





W liczącej 14 stron dyskusji Doktorantka analizuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z czasem odmiennymi danymi z piśmiennictwa. Dyskusja jest dojrzała, a Autorka korzysta w niej w sposób właściwy z danych z piśmiennictwa. Umiejętnie posługuje się w niej argumentami przemawiającymi za wagą swoich obserwacji, ale także prezentuje przeciwne dane, krytycznie przedstawia ograniczenia własnej pracy. Powinna w tym miejscu wyraźniej zaznaczyć nowatorskie aspekty swoich badań. Sposób omówienia wyników świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej. Świadczy także o tym podrozdział o ograniczeniach metod badawczych.

Wyniki badań zostały podsumowane w trzech wnioskach, które odpowiadają założonym celom pracy.

Piśmiennictwo obejmujące 116 pozycji, głównie anglojęzycznych z ostatnich lat jest uszeregowane w kolejności alfabetycznej. Zostało ono poprawnie dobrane i umiejętnie wykorzystane w tekście pracy.

Korekty wymaga skrót IR na str. 17, bowiem używając po raz pierwszy skrótów w tekście należy go objaśnić, pomimo wykazu skrótów na początku dysertacji. Opisując w metodzie pracy badanie usg ginekologiczne celowym jest podanie rodzaju aparatu na jakim wykonywano to badanie, oraz czy badanie opisywał ten sam lekarz. Podobna uwaga dotyczy badania usg wątroby w rozpoznaniu NAFLD. Bowiem indywidualne różnice interpretacyjne mogą być znaczne. Może być to powodem wysokich wyników procentowych NAFLD w tej pracy, zwłaszcza w grupie kontrolnej (44%), bowiem na naszym materiale klinicznym (ponad 5-tysięcznym kobiet z PCOS) procent rozpoznania NAFLD jest rzędu 23%.

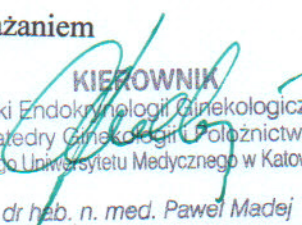
Warto by też skorelować otrzymane wyniki preptyny i adropiny z aminotransferazami.

W podsumowaniu przedstawione drobne błędy w niczym nie umniejszają merytorycznej wartości rozprawy, natomiast powinny zostać uwzględnione przy przygotowaniu publikacji. Nie zgłaszam zastrzeżeń merytorycznych ani formalnych do tekstu rozprawy, praca jest przejrzysta, napisana poprawnie stylistycznie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja stanowi samodzielny fragment badań naukowych i stanowi wkład w poznanie etiopatogenezy PCOS.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Agaty Mierzwickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

  
**KIEROWNIK**  
Kliniki Endokrynologii i Ginekologicznej  
Katedry Ginekologii i Położnictwa  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Paweł Madej