

Dr hab. n. med. Agata Bałdys- Waligórska  
Katedra i Klinika Endokrynologii UJCM  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
**lek. med. Agaty Mierzwickiej**

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

Promotor:

**prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski**

Promotor pomocniczy:

**dr n. med. Justyna Kuliczowska-Plaksej**

- Zespół wielotorbielowatych jajników (zespół PCOS) jest często rozpoznawaną endokrynopatią, na którą składają się zaburzenia miesiączkowania, brak owulacji i związane z tym ograniczenie płodności, obecność drobnotorbielkowatych jajników oraz biochemiczne i/lub kliniczne cechy hiperandrogenizmu. Wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym stanowi około 6-25%. Etiopatogeneza nie jest do końca poznana, a heterogeniczność zespołu powoduje, że rozpoznanie PCOS nie jest łatwe. Niezależnie od przyjętych kryteriów (kryteria NIH z 1990 r., Kryteria Rotterdamskie z 2003 r., zmodyfikowane kryteria NIH/AES z 2005 i 2006 r. czy najnowsze zalecenia ESE z 2014 r.) podstawą rozpoznania jest stwierdzenie hiperandrogenizmu klinicznego i/lub biochemicznego. Istnieje kilka teorii wyjaśniających patomechanizm PCOS: pod uwagę bierze się czynniki genetyczne, przedwczesną adrenarche, defekt syntezy androgenów jajnikowych i/lub nadnerczowych, a także zaburzenia pulsacji GnRH skutkujące zwiększeniem sekrecji LH oraz insulinooporność. Insulinooporność (IR) i hiperinsulinemia powodują zaburzenia w metabolizmie węglowodanów i lipidów oraz wpływają na wiele czynników ryzyka miażdżycy. Sprzyja to wcześniejszemu wystąpieniu choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i udarom mózgu. U chorych z zespołem PCO częściej niż w pozostałej populacji stwierdza się występowanie zespołu metabolicznego ze wszystkimi jego konsekwencjami. W PCOS zaobserwowano również zmienioną produkcję adipokin i innych cytokin prozapalnych charakterystycznych dla umiarkowanego przewlekłego stanu zapalnego, czego skutkiem jest uszkodzenie komórek  $\beta$  trzustki oraz śródbłonna, a tym samym zwiększenie ryzyka miażdżycy i chorób układu sercowo - naczyniowego wraz z postępem choroby.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Agaty Mierzwickiej została przedstawiona do recenzji jako oprawiony 94. stronicowy maszynopis zawierający 19 tabel i 6 rycin, 116 pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności alfabetycznej. Praca ma typowy układ rozdziałów, są to: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, spis rycin i tabel, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim

### **Wstęp**

W obszernym i dobrze udokumentowanym przeglądzie piśmiennictwa wstępie, Autorka pracy zdefiniowała zespół policystycznych jajników i przedstawiła jego epidemiologię oraz kryteria rozpoznania. Przedstawiła też wyczerpująco dotychczasowe badania dotyczące

patogenezy, objawów klinicznych, zaburzeń hormonalnych (hiperandrogenizm, wzrost stężenia hormonu luteinizującego, obecność insulinooporności, przewlekły stan zapalny) i metabolicznych (otyłość, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, nadciśnienie tętnicze, niealkoholowe stłuszczenie wątroby) w zespole PCO. Wykazała się dobrą znajomością piśmiennictwa na temat roli i działania tradycyjnych markerów zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników, takich jak adiponektyna, leptyna, rezystyna i stosunkowo niedawno odkryte adipokiny o działaniu isulinomimetycznym - wisfatyna i omentyna.

Autorka pracy zainteresowała się mało poznanymi markerami zaburzeń metabolicznych nie będącymi adipokinami – preptyną i adropiną

Z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wynika, że preptyna nie inicjuje wyrzutu insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, a zwiększa znacząco jej sekrecję. Na podstawie opublikowanych już badań wysunięto wniosek, że preptyna u człowieka nie wpływa bezpośrednio na wydzielanie insuliny, ale na wrażliwość bądź oporność tkanek na insulinę. W grupie pacjentek z PCOS, u których często występuje IR stężenie preptyny wydaje się być bardziej zależne od parametrów gospodarki węglowodanowej, niż obecności PCOS.

W badaniach na zwierzętach z indukowaną otyłością i insulinoopornością (IR) wykazano, że adropina może pełnić znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i przeciwdziałaniu IR, dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy. Niższe wartości adropiny u ludzi były niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia miażdżycy tętnic wieńcowych i wiarygodnym wskaźnikiem stłuszczenia wątroby u otyłych nastolatków.

Zmienne stężenia tych markerów obserwowano wśród pacjentów z chorobami wynikającymi z IR i hiperinsulinemii. Do tej grupy chorób należy również PCOS, aczkolwiek niewiele jest dostępnych badań nad adropiną i preptyną w tym zespole.

### **Cel pracy**

Autorka pracy postawiła sobie następujące cele badawcze:

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<sup>4</sup> obwodowej.

3. Ocena 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 występującymi w PCOS a stężeniem adropiny we krwi obwodowej.

Cel rozprawy został sformułowany jasno, jest dobrze uzasadniony, a dobór tematu oceniam jako trafny i mało znany. Wyniki dotychczas opublikowanych prac nie zawsze są spójne, co sugeruje konieczność prowadzenia dalszych badań, które między innymi, podjęła się prowadzić Doktorantka.

### **Material i Metody**

W badaniu wzięły udział 134 kobiety w wieku 17-45 lat:

- grupę badaną: 73 pacjentki z PCOS, średnia wieku  $24,3 \pm 4,8$  lat
- grupa kontrolna: 61 kobiet, średnia wieku  $29,2 \pm 6,4$  lat

Rozpoznanie PCOS ustalono na podstawie kryteriów rotterdamskich z 2003 roku, do grupy badanej zostały włączone pacjentki z fenotypem A (spełnione wszystkie trzy kryteria rotterdamskie). Obie grupy były jednorodne pod względem BMI. Nie różniły się również obwodem talii ani zawartością tkanki tłuszczowej.

Doktorantka bardzo dobrze sformułowała kryteria włączenia i wyłączenia do badania w obu grupach.

Zakres wykonywanych badań był szeroki i obejmował:

-badania hormonalne niezbędne do rozpoznania PCO: testosteron całkowity, androstendion oraz SHBG konieczne do wyliczenia wskaźnika wolnych androgenów (FAI), LH, FSH, stosunek LH/FSH, stężenie estradiolu.

-pomiar antropometryczny: masa ciała, wzrost, obwód talii, obwód bioder, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI), oraz współczynnik WHR

-wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz badanie densytometryczne techniką DXA.

-zbadano profil lipidów krwi oraz stężenia glukozy i insuliny w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT). Obliczono wskaźniki insulinooporności: HOMA-IR, QUICKI oraz Matsudy.

-oznaczono stężenie adropiny i preptyny w surowicy krwi.

Zastosowane metody badań są poprawnie wybrane.

Uzyskane wyniki zostały opracowane z użyciem nowoczesnych metod statystycznych są wiarygodne. Zostały przedstawione w formie przejrzystych tabel i rycin. Sposób interpretacji wyników i wnioskowanie są właściwe.

## **Wyniki**

W wyniku przeprowadzonych badań Autorka stwierdziła, że:

1. pomimo braku różnic w pomiarze obwodu talii, WHR był istotnie większy w grupie kobiet z PCOS
2. pomimo braku różnic w ilości tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami ilość tłuszczu w okolicy androidalnej była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentek z PCOS
3. wykazała aterogenny profil lipidów: podwyższone stężenie trójglicerydów i niższe stężenie HDL-cholesterolu w surowicy pacjentek z zespołem PCO oraz istotnie statystycznie wyższe stężenia insuliny w OGTT. Wszystkie oceniane współczynniki IR różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.
4. stwierdziła istotne wyższe stężenie testosteronu całkowitego i wartości indeksu wolnych androgenów FAI oraz znacząco niższe stężenie SHBG. Wykazała również znacząco wyższe stężenie androstendionu w grupie pacjentek z PCOS.
5. w grupie pacjentek z PCOS stłuszczenie wątroby występowało u 60% tej grupy w porównaniu do grupy kontrolnej (44%) - różnica ta jednak była na granicy istotności statystycznej. W grupie z PCOS zaobserwowano istotnie wyższe stężenia ALAT i AspAT.
6. w grupie pacjentek z PCOS stężenie preptyny było wyższe niż w grupie kontrolnej
7. stężenie adropiny było niższe w grupie kobiet z PCOS, jednak różnica nie była istotna statystycznie.
8. Doktorantka zbadała korelację stężenia preptyny i adropiny z pozostałymi parametrami antropometrycznymi, metabolicznymi i hormonalnymi w obu grupach. Tylko w grupie kobiet z PCOS zaobserwowano nieistotną statystycznie ujemną korelację stężenia preptyny ze wskaźnikiem WHR oraz wykazano słabą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem adropiny a stężeniem androstendionu.
9. w przeprowadzonej analizie regresji logistycznej Autorka wykazała, że spośród wszystkich analizowanych parametrów antropometrycznych, metabolicznych i hormonalnych tylko FAI i stężenie preptyny mogą być niezależnymi czynnikami predykcyjnymi PCOS.

**Dyskusja** Autorki z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona wnikliwie i świadczy o dużej znajomości zagadnień związanych z zespołem PCO oraz z zespołem metabolicznym. Praca zawiera 116 pozycji aktualnego piśmiennictwa, głównie zagranicznego, które jest poprawnie cytowane w tekście. Prawie połowa (49%) cytowanych prac była opublikowana w ostatnich 5. latach, co pośrednio świadczy o aktualności tematu. Doktorantka wykazała się dużą znajomością piśmiennictwa na temat stosunkowo niedawno odkrytych markerów metabolicznych: preptyny i adropiny i ich roli w patofizjologii PCOS.

W przedstawionej do recenzji pracy Autorka wykazała, że kobiety z PCOS różniły się nie tylko profilem hormonalnym (stwierdzany w tej grupie hiperandrogenizm stanowi podstawę rozpoznania PCOS), ale również profilem metabolicznym. W porównaniu do kobiet bez cech tego zespołu częściej stwierdzano się u nich otyłość typu centralnego, insulinooporność, hiperinsulinemię oraz zaburzenia lipidowe. Stężenie preptyny było znacząco wyższe w grupie kobiet z PCOS, a stężenie adropiny niższe, aczkolwiek na granicy istotności, co może tylko sugerować pewien związek z PCOS. Autorka nie wykazała korelacji stężenia preptyny i adropiny z badanymi parametrami z wyjątkiem słabej dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem adropiny a stężeniem androstendionu.

W podsumowaniu Doktorantka krytycznie ustosunkowała się do uzyskanych wyników, analizując ograniczenia wykonanych badań.

Przedstawiona do recenzji praca posiada dużą wartość merytoryczną ponieważ dotyczy mało poznanej roli preptyny i adropiny w zespole PCO. W obecnym piśmiennictwie nie ma wielu doniesień na temat wpływu preptyny na stężenie androgenów. Dostępne są zaledwie dwa badania dotyczące stężenia adropiny u pacjentek z PCOS. Dlatego też uważam, że uzyskane wyniki są cennym wkładem w poznanie roli preptyny i adropiny w rozwoju zaburzeń metabolicznych występujących w PCOS i powinny być opublikowane jak najszybciej.

Praca jest przygotowana bardzo starannie pod względem językowym i graficznym.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na drobne uchybienia, które powinny być usunięte przed publikacją wyników badania.

W pracy są drobne błędy literowe jak na przykład na stronie 47 w tytule Tabeli 9 powinno być adropina zamiast atropina.

Na stronie 32 w Materiał napisano, że badane kobiety były w wieku 17-45 lat, a poniżej napisano, że grupa badana obejmowała kobiety w wieku 17-36, a grupa kontrolna kobiety w wieku 17-44 (w której grupie były kobiety 45. letnie?).

Tekst streszczenia w języku angielskim w wielu zdaniach ma składnię polską zamiast angielskiej i w przypadku przygotowania publikacji wymaga korekty językowej.

W rozdziale Dyskusja niepotrzebnie jest wiele powtórzeń ze Wstępu, np. kryteria rozpoznania PCOS, zespołu metabolicznego czy insulinooporności, które nie powinny się znaleźć w publikacji.

Praca spełnia całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Oceniam ją wysoko i stawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki lek med. Agaty Mierzwickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę do Wysokiej Rady o nagrodzenie autorki recenzowanej przeze mnie pracy.

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska

