

Wrocław, 15.06.2016r.

dr hab. n. med. Lidia Hirnle, prof. nadzw.  
Kierownik I Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa  
UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
e-mail [lidiahirnle@tlen.pl](mailto:lidiahirnle@tlen.pl)  
tel. (71) 7842347, 602 57 60 57

### Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Dominiki Sajdak na temat:

„Ocena występowania zaburzeń hormonalnych i stężenia adipokin u dziewcząt  
rzadko miesiączkujących”.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w formie wydruku obejmującego 106 stron w układzie typowym dla tego typu prac, zawierającego wykaz użytych w pracy skrótów, spis tabel i rycin, wstęp, założenia i cel pracy, opis materiału badawczego i zastosowanej metodologii badań, opis wyników badań, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wybór tematu jest trafny, dotyczy mało jeszcze zbadanego obszaru badań dotyczącego poszukiwania mechanizmów zmian hormonalnych u dziewcząt z zaburzeniami miesiączkowania typu oligomenorrhoea. Zaburzenia miesiączkowania występujące w okresie dojrzewania mogą stanowić jeden z wykładników predykcyjnych dla istotnych zaburzeń ujawniających się w wieku późniejszym. Ich właściwa analiza może przyczynić się do opracowania istotnych procedur diagnostycznych. Zaburzenia miesiączkowania współistniejące z zaburzeniami odżywiania, nakładające się na czas dojrzewania płciowego i związane z tym okresem zmiany hormonalne, stanowią spore wyzwanie dla prowadzonych badań i analiz naukowych.

Układ hormonalny włączony jest w skomplikowany system kontroli łaknienia i homeostazy energetycznej ustroju. Tkanka tłuszczowa jest nie tylko rezerwuarem energii zgromadzonej w adipocytach, ale także narządem wydzielania wewnętrznego. Syntetyzuje wiele hormonów, cytokin, chemokin, czynników wzrostowych i białek dopełniacza, zwanych łącznie „adipokinami”. Adipokiny regulują wiele procesów fizjologicznych, m.in.

magazynowanie energii, metabolizm lipidów, węglowodanów, wydatku energetycznego, angiogenezy, erytropoezy, fibrynolizy i krzepnięcia, ciśnienia tętniczego i dojrzewania płciowego. Zaburzenia metabolizmu adipokín mogą uczestniczyć w patogenezie wielu chorób.

Leptyna syntetyzowana jest przede wszystkim w adipocytach białej tkanki tłuszczowej oraz w niewielkich ilościach w brunatnej tkance tłuszczowej. Podstawową funkcją leptyny jest kontrola bilansu energetycznego ustroju w mechanizmie hamowania łaknienia na poziomie podwzgórza. Zmniejszona ekspresja genu leptyny i obniżone jej stężenie wykazane zostały w okresie głodzenia i w jadłowstręcie psychicznym. U osób otyłych stwierdzany jest często podwyższony poziom leptyny spowodowany opornością na leptynę prawdopodobnie w wyniku zaburzonego transportu do ośrodkowego układu nerwowego, jak również zaburzonego mechanizmu przekazywania sygnału. Leptyna stymuluje stres oksydacyjny i reakcję zapalną, zwiększając agregację płytek krwi oraz proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. Poza opisanymi powyżej działaniami odgrywa istotną rolę w procesach rozrodczych, stymulując pulsacyjne wydzielanie GnRH w podwzgórzu i wtórnie syntezę gonadotropin w przysadce. Leptyna wpływa na poziom LH, FSH, PRL, GH. Reguluje proces steroidogenezy w gonadach. W fazie pęcherzykowej jej stężenie we krwi rośnie proporcjonalnie do stężenia estradiolu.

Adiponektyna jest polipeptydem syntetyzowanym także przez tkankę tłuszczową. Stężenie adiponektyny wzrasta wraz z redukcją masy ciała, natomiast wraz ze wzrostem BMI stwierdzany jest spadek adiponektyny w surowicy krwi obwodowej. Wraz ze wzrostem BMI stwierdzany jest spadek adiponektyny w surowicy krwi obwodowej. Poza korzystnym działaniem antydiabetogennym, przeciwzapalnym (adiponektyna hamuje syntezę cytokin prozapalnych) peptyd ten może wykazywać działanie przeciwmiażdżycowe. u osób z zespołem metabolicznym stężenie HMW adiponektyny może być pośrednim markerem stopnia nasilenia insulinooporności.

Apelina wpływa na działanie układu wewnątrzwydzielniczego, a szczególnie na gospodarkę węglowodanową i jej rolę w patogenezie otyłości. Dowiedziono, że odpowiedzialna jest ona między innymi za kontrolę metabolizmu, apetytu, ośrodką łaknienia i rozrostu tkanki tłuszczowej. W wielu badaniach wykazano, że o stężeniu apelinemii wyraźnie decyduje stan odżywienia organizmu i stopień rozwoju tkanki tłuszczowej. apelina jest silnym czynnikiem zwiększającym angiogenezę.

Tkanka tłuszczowa, pod względem szybkości wzrastania, jest bardziej podobna do tkanki nowotworowej niż do większości innych tkanek. Wykazano, że rozrost tłuszczu jest,

podobnie jak rozrost nowotworu, zależny od rozwoju jego unaczynienia. Rola apelinu w patogenezie otyłości wiąże się z jego działaniem naczyniotwórczym w obrębie tkanki tłuszczowej. Dobór adiponektyn do prowadzenia analiz medycznych w omawianym temacie wydaje się bardzo słuszny.

**We wstępie** doktorantka przedstawia szczegółowo charakterystykę okresu dojrzewania, fizjologii miesiączkowania, charakterystykę nieprawidłowych krwawień miesiączkowych u dziewcząt. Szeroko i wnikliwie przedstawia też wiadomości dotyczące braku miesiączek, hyperprolaktynemii, insulinooporność, zespół metaboliczny, otyłość, powołując się na najnowsze publikacje dotyczące tego tematu. Doktorantka zwraca uwagę, że w piśmiennictwie niewiele jest publikacji dotyczących omawianego tematu lub są to badania oparte na niepełnych danych.

Z dużą wprawą i swobodnie porusza się w temacie pracy, potwierdzając swoje dobre teoretyczne i praktyczne przygotowanie. Poprawnie i wnikliwie uzasadnia wybór analizowanych czynników, jakiego to wyboru dokonała przystępując do badań.

Na przestrzeni ostatnich lat ciągle obserwuje się wzrost zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt. Coraz częściej też diagnozuje się takie zaburzenia jak zespoły metaboliczne, zespół PCO, nadwagę, otyłość, insulinooporność.

Wczesne rozpoznanie czynników ryzyka dla wystąpienia tych zespołów mają niezwykle istotne znaczenie dla zdrowia populacyjnego młodocianych. Zbyt późne rozpoznanie zmusza do borykania się z licznymi zdrowotnymi komplikacjami, często nieodwracalnymi.

**A. Znajomość źródeł wiedzy.** Załączona bibliografia to 145 pozycji piśmiennictwa, w pełni wykorzystanych i prawidłowo cytowanych, pochodzących w większości z ostatniego 10-lecia. Większość z tych pozycji to piśmiennictwo anglojęzyczne. Doktorantka dobrze potrafi poruszać się w cytowanym piśmiennictwie i wyszukuje przydatne w pracy naukowej informacje i doniesienia innych autorów.

**B. Poprawność wyprowadzenia celów badawczych.** Celem pracy była ocena występowania zaburzeń hormonalnych, zespołu policystycznych jajników, insulinooporności oraz stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z rozpoznaniem oligomenorrhea z uwzględnieniem BMI. Dodatkowo doktorantka wysunęła cele szczegółowe, polegające na analizie zaburzeń hormonalnych oraz stężeń wybranych adipokin: leptyny, adiponektyny, apelinu-36 w grupie badanej i kontrolnej, wyznaczenie zależności między wskaźnikiem masy ciała a stężeniem hormonów i adipokin u dziewcząt z rzadkim miesiączkowaniem oraz

wyznaczenie zależności między stężeniem badanych hormonów, wskaźnikiem wolnych androgenów, HOMA-IR a stężeniem adipokin w grupie badanej i kontrolnej.

Założenia pracy są przejrzyste, logicznie wyprowadzone. **Cele pracy** doktorantka przedstawiła w kilku dobrze sprecyzowanych punktach. Wybór celów badawczych w oparciu o przedstawione dane bibliograficzne uważam za uzasadniony.

**C. Poprawność wyboru grupy badawczej.** Doktorantka przeprowadziła szeroko zakrojone badania, które objęły grupę dziewcząt w wieku 16-18 lat - 46 z oligomenorrhoea oraz 37 zdrowych, bez zaburzeń miesiączkowania. W pracy dokonano analizy wzrostu masy ciała, nasilenia hirsutyizmu wg skali Ferrimana-Gallweya, wykonano badania ultrasonograficzne miednicy mniejszej, W surowicy krwi oznaczano hormon luteinizujący (LH), hormon folikulotropowy (FSH), estriadol, tyreotropinę (TSH), globulinę wiążącą steroidy płciowe (SHBG), testosteron całkowity, testosteron wolny, androstendion, siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), prolaktynę, insulinę, glukozę. W osoczu oznaczano adipokiny: leptynę, adiponektynę oraz apelinę-36. Insulinooporność oceniano wyznaczając wskaźnik HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), obliczano również wskaźnik wolnych androgenów (FAI).

Zarówno zakres badań jak i przedstawiona szczegółowo metodologia ich wykonania, wskazują na duże zaangażowanie badawcze i naukowe doktorantki.

**C. Wyniki badań.** Wyniki autorka udokumentowała na 30 stronach, w starannie przygotowanych 27 tabelach i 2 rycinach. Tabele i ryciny są bardzo czytelne, przejrzyste, rzetelnie dokumentują przeprowadzone badania.

Aby zobiektywizować wyniki badań, doktorantka poddała je **analizie statystycznej** stosując odpowiednie metody, na właściwym poziomie istotności. Dobór metod statystycznych uważam za prawidłowy, odpowiedni do zakresu przeprowadzonych badań.

#### **E. Realizacja celów badawczych zawarta we wnioskach**

Doktorantka z przeprowadzonych przez siebie badań wysunęła 3 trafne i wyważone wnioski odpowiadające celom badań. Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badawcze.

Wnioski wysunięte są z dużą ostrożnością i z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z liczebności grup badawczych, co świadczy o dużej rzetelności i krytycyzmie badacza. Świadczy o dobrym przygotowaniu doktorantki do prowadzenia samodzielnej pracy badawczej. Cele pracy uważam za zrealizowane.

Doktorantka samodzielnie wskazała też aspekt novum pracy. Prezentowana praca jest pionierskim projektem, w którym oceniono stężenie adipokina i profil hormonalny u dziewcząt z oligomenorrhea oraz prawidłową lub nadmierną masą ciała.

**F. Dyskusja** prowadzona jest swobodnie, oceniam, że oparta na dużej wiedzy doktorantki świetnie poruszającej się w tematyce badań. Doktorantka ocenia rzetelnie i krytycznie wyniki badań własnych i porównuje je z innymi światowymi doniesieniami w sposób przekonujący.

Przedstawione w pracy badania mają, poza naukowymi, także implikacje kliniczne.

Rzadkie miesiączkowanie jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń cyklu miesiączkowego w okresie adolescencji. Najczęstszą przyczyną zaburzeń miesiączkowania o charakterze oligomenorrhea jest: czynnościowy brak miesiączki pochodzenia podwzgórzowego, hiperprolaktynemia oraz zespół policystycznych jajników.

Analiza zaburzeń cyklu miesiączkowego w połączeniu z zaburzeniami odżywiania może wnosić niezwykle cenne informacje na temat nieprawidłowości mogących pojawić się w późniejszym wieku. Badania wskazują jak wiele cennych informacji możemy uzyskać i wdrożyć odpowiednio wcześniej działania profilaktyczne lub lecznicze. Praca wskazuje na konieczność wykonywania przesiewowych badań u dziewcząt z zaburzeniami miesiączkowania, pod kątem wystąpienia u nich ryzyka chorób metabolicznych.

W dyskusji doktorantka swobodnie porusza się w temacie badań. Przytacza właściwie poglądy i wyniki badań innych autorów. Podkreśla, że opracowanie wyników badań odnoszących się do zaburzeń miesiączkowania w okresie dojrzewania jest problemem skomplikowanym i jedynie nieliczne prace odnoszą się do tego.

### **G. Uwagi.**

Podstawowym ograniczeniem w przeprowadzonym badaniu jest niewielka liczebność zarówno grupy badanej, jak i kontrolnej. Kolejnym ograniczeniem jest metoda zastosowana do oceny insulinooporności – metoda pośrednia – wskaźnik HOMA-IR. Jak podkreśla sama doktorantka do tej pory nie ustalono jednoznacznie jaka jest wartość referencyjna dla wskaźnika HOMA-IR w grupie wiekowej 16-18 lat.

Są to ograniczenia, które zauważa sama doktorantka i które nie umniejszają merytorycznej wartości przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej.

**G. Wniosek końcowy.** Po zapoznaniu się i wnikliwej analizie pracy lek. Sajdak Dominiki stwierdzam, że spełnia ona wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. Sajdak Dominikę do dalszych etapów w przewodzie doktorskim.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
I KATEDRA I KLINIKA  
GINEKOLOGII / POŁOŻNICTWA  
dr hab. n. med. Lidia Hirnle prof. nadzw.  
Kierownik

dr hab. Lidia Hirnle prof. nadzw.  
(1)