



Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP
SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80
tel. +48 (22) 56 – 90 - 274
Kierownik Kliniki: prof. CMKP dr hab. med. Romuald Dębski

Szpital  Bielański

V. *Wojcik*

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Dominiki Sajdak pt.: „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z rzadkim miesiączkowaniem.”

Zaburzenia miesiączkowania w okresie popokwitaniowym są zjawiskiem bardzo powszechnym oraz mającym zasadnicze znaczenie dla przyszłości młodych kobiet. Niezależnie od etiopatogenezy zaburzenia miesiączkowania wynikające z niedoborów lub zaburzonego widzialnia hormonów płciowych mogą prowadzić do szeregu niekorzystnych zmian metabolicznych. Niezależnie od przyczyny hipogonadyzm prowadzi między innymi do zmian naczyniowych czy niskiej szczytowej masy kostnej. Wśród szeregu przyczyn prowadzących do rzadkiego miesiączkowania duże znaczenie posiada zespół policystycznych jajników (PCOS), heterogenna jednostka chorobowa będąca w rzeczywistości najczęstszym zaburzeniem metabolicznym młodych kobiet. Już we wczesnym okresie po rozpoczęciu miesiączkowania może występować insulino oporność, otyłość, hiperandrogenizacja, konsekwencją czego jest wytworzenie pełnoobjawowego zespołu polimetabolicznego, mającego ogromnie niekorzystny wpływ na ogólny stan zdrowia. Wspólnym mianownikiem tych dwu pozornie zupełnie odmiennych grup schorzeń jest zaburzenie metabolizmu tkanki tłuszczowej. Pokwitanie, będące niewątpliwie funkcją wieku wykazuje wyraźniejszy związek z masą ciała niż wiekiem kalendarzowym. Przyspieszenie pokwitania widoczne od drugiej połowy XX wieku wynika z wcześniejszego osiągnięcia masy niezbędnej do zainicjowania prawidłowej czynności układu podwzgórze–przysadka–gonady. W zespole PCOS mamy sytuację odmienną, charakterystyczną cechą tego zespołu jest nadwaga lub otyłość, może nie jest to objaw patognomiczny, ale występujący u większości dziewcząt i kobiet. Pomimo powszechności tej jednostki i znajomości ogromnie wielu zależności hormonalno metabolicznych nie określono jednoznacznie mechanizmu etiopatogenetycznego prowadzącego do powstania

zespołu. Jak słusznie zauważa doktorantka literatura skupia się głównie na trzech koncepcjach patofizjologicznych. Pierwszy to model zakładający pierwotne nadmierne wydzielanie LH przy obniżeniu biologicznej aktywności FSH, konsekwencją czego jest nadprodukcja androgenów, wtórnie hiperinsulinizm i w konsekwencji otyłość i zespół metaboliczny. Koncepcja pierwotnej patologii jajnikowej zakłada, że w policystycznym jajniku dochodzi do zaburzenia syntezy i metabolizmu androgenów, z dalszymi tego konsekwencjami. Trzeci model zakłada, że pierwotną przyczyną jest insulinooporność, która z jednej strony prowadzi do zaburzenia wydzielania gonadotropin z drugiej zaś syntezy hormonów jajnikowych. W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na możliwość udziału tkanki tłuszczowej w rozwoju cech PCOS. Aktywność hormonalna tkanki tłuszczowej, przez lata traktowana jako rezerwuuar energetyczny zupełnie po macoszemu, w ostatnim okresie, po wykryciu całego szeregu białek i polipeptydów po działaniu ogólnoustrojowym, stała się tematem licznych doniesień naukowych. Ocena stężenia adipokin jest jednym z celów pracy doktorskiej lekarz medycyny Dominiki Sajdak

Przedstawiony mi do oceny egzemplarz rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Dominiki Sajdak niezwykle starannie przygotowanym wydrukiem komputerowym liczącym łącznie 105 stron. Układ pracy jest klasyczny, składa się ona ze wstępu, znaczenia badania i celu pracy, materiału i metodologii prowadzonych badań, wyników, dyskusji wniosków, wykazu piśmiennictwa oraz streszczeń w języku polskim i angielskim. Wstęp pracy jest praktycznie rozdziałem podręcznikowym dotyczącym przyczyn i diagnostyki zaburzeń miesiączkowania u nastolatek. Przedstawione zostały najczęstsze przyczyny braku miesiączki i zbyt rzadkiego miesiączkowania. Bardzo dokładnie zostały przedstawione odrębności rozpoznawania zespołu PCO u dziewcząt i u dorosłych kobiet. W końcowej części wstępu omówiono rolę biologiczną trzech ocenianych adipokin: leptyny, adiponektyny i apelin.

Celem pracy była ocena występowania zaburzeń hormonalnych, zespołu policystycznych jajników, insulinooporności oraz stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z rzadkimi miesiączkami w zależności od ich masy ciała i wskaźnika BMI.

Cele szczegółowe pracy zostały przedstawione, krótko, ale bardzo precyzyjnie.

Celami tymi są:

1. Analiza zaburzeń hormonalnych oraz stężeń wybranych adipokin: leptyny, adiponektyny, apelinu-36 w grupie badanej i kontrolnej;
2. Określenie częstości występowania insulinooporności oraz zespołu policystycznych jajników w badanej populacji nastolatek;
3. Wyznaczenie zależności między wskaźnikiem masy ciała a stężeniem hormonów i adipokin u dziewcząt z rzadkim miesiączkowaniem;
4. Wyznaczenie zależności między stężeniem badanych hormonów, wskaźnikiem wolnych androgenów, HOMA-IR a stężeniem adipokin w grupie badanej i kontrolnej.

Materiał do badań stanowiło 46, 16 – 18 letnich, dziewcząt ze zbyt rzadkimi miesiączkami, grupę porównawczą zaś 37 dziewcząt w tej samej grupie wiekowej. W grupie badanej ponad 40% dziewcząt było otyłych lub miało nadwagę, w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił około 19%. Bardzo precyzyjnie określono kryteria włączenia i wykluczenia do grup badanej i kontrolnej. Niezwykle precyzyjnie została przedstawiona metodologia prowadzonych badań. Poczynając od danych demograficznych, wywiadu, oceny klinicznej, kryteriów oceny ultrasonograficznej aż do opisu procedur laboratoryjnych olbrzymiej ilości wykonanych oznaczeń hormonalnych. Informacja o brązowych i lawendowych korkach, chyba nie większego znaczenia praktycznego, ale świadczy o ogromnej staranności prowadzonych badań. Analizy statystycznej dokonano stosując standardowe metody obliczeń.

Bardzo starannie przedstawiono uzyskane wyniki, obrazując je na dwu rycinach oraz w 28 tabelach. W trzech pierwszych tabelach przedstawiono charakterystykę cyklu miesiączkowego w obu grupach i po uwzględnieniu podziału na dziewczęta o prawidłowej i nadmiernej masie ciała. W kolejnych tabelach zawarto wartości średnie i odchylenia standardowe stężeń poszczególnych hormonów oraz wartości znamienneści statystycznej w różnych układach porównawczych. Ostatnich kilkanaście tabel przedstawia korelacje stężeń poszczególnych hormonów w zależności od cech klinicznych oraz zależności poszczególnych stężeń hormonów w różnych porównywanych grupach.

Kolejnym rozdziałem rozprawy jest „Dyskusja”. To pięknie napisany, najbardziej dla mnie interesujący rozdział pracy. W rozdziale tym doktorantka wykazała się doskonałą znajomością problematyki z pogranicza ginekologii dziecięcej i dziewczęcej oraz endokrynologii. Bardzo interesująca jest analiza porównawcza stężeń adipokiny z innymi klasycznymi czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego. Rozdział ten dowodzi nie tylko doskonałej znajomości omawianego zagadnienia, ale również ogromnej powściągliwości w budowaniu ostatecznych rozstrzygnięć, czego wykładnikiem może być ostatni podrozdział, w którym doktorantka przedstawia ograniczenia przeprowadzonego badania. W rozdziale tym daje się odczuć ogromny wpływ promotora, pani Doc. Agnieszki Droszdol-Cop aktualnej Przewodniczącej Sekcji Ginekologii Dziecięcej i Dziewczęcej Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Na podstawie uzyskanych wyników i bardzo starannej ich analizy doktorantka pokusiła się o przedstawienie następujących wniosków wyływających z przeprowadzonych badań:

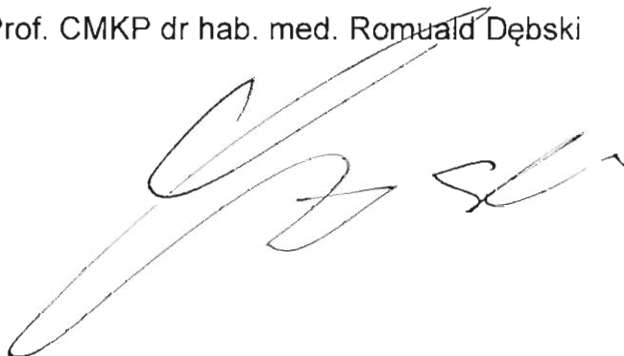
1. U dziewcząt z rzadkim miesiączkowaniem częściej rozpoznaje się zaburzenia hormonalne pod postacią hiperprolaktynemii, hiperandrogenemii oraz PCOS.
2. BMI dodatnio koreluje ze stężeniem leptyny u wszystkich badanych nastolatek.
3. U dziewcząt z oligomenorrhea podwyższone stężenia leptyny i obniżone adiponektyny mogą być nowym biomarkerem insulinooporności i hiperandrogenemii.

Rolą recenzenta, obok odnalezienia pozytywów jest również poszukiwanie niedociągnięć w pracy doktorskiej. Po bardzo dokładnej analizie pracy mam zastrzeżenie do sformułowania „...cykle mogą stać się w pełni owulacyjne w przebiegu 8-12 lat owulacyjne i dwufazowe” ponieważ jest to masło maślane, gdyż cykle owulacyjne są dwufazowe. Literówką jest natomiast podany zakres stężenia DHEA-SO₄: „stężenie DHEA-S: 5-700 mg/dl, wymaga poszerzenia diagnostyki celem oceny funkcji nadnerczy - oznaczenie 17-OH progesteronu w surowicy krwi.

Nie mam żadnych innych uwag do pracy. Moje uwagi do pracy są zatem absolutnie symboliczne.

Po szczegółowej analizie rozprawy doktorskiej zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach z wnioskiem o dopuszczenie lekarza medycyny Dominiki Sajdak do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o przyznanie Jej tytułu doktora nauk medycznych.

Prof. CMKP dr hab. med. Romuald Dębski

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Dębski', written in a cursive style.