



Kielce 21.03.2021 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Marii Polak

pt. **„Ocena stężeń androgenów, leptyny i greliny we krwi pacjentek z zespołem policystycznych jajników w korelacji z parametrami antropometrycznymi i dietą”**

pod kierunkiem dr hab. n. med. Agnieszki Adamskiej

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl dwóch publikacji o charakterze prac oryginalnych. Temat pracy doktorskiej jest bardzo istotny a wyjaśnienie mechanizmów zmian hormonalnych i metabolicznych oraz wpływu na nie diety w różnych wariantach zespołu jest kluczowe w poradnictwie dietetycznym i terapii. Zespół policystycznych jajników jest najczęstszym schorzeniem endokrynologicznym wśród kobiet w wieku rozrodczym. Zależnie od przyjętych kryteriów diagnostycznych dotyczy od 6 do 20% kobiet. Aktualnie obowiązujące są kryteria rotterdamskie rozpoznania zespołu PCO. Do postawienia rozpoznania potrzebne jest spełnienie co najmniej dwóch z trzech kryteriów: hiperandrogenizm kliniczny i/lub biochemiczny, oligoowulacje i/lub brak owulacji oraz policystyczna budowa jajników w badaniu ultrasonograficznym. Postawienie rozpoznania PCOS musi być poprzedzone wykluczeniem innych chorób o podobnym obrazie klinicznym takich jak guzy nadnerczy czy jajników wydzielające androgeny, późno ujawniający się przerost



nadnerczy, hiperprolaktynemia czy hiperkortyzolemia. Zależnie od liczby i rodzaju zmian występujących w PCOS wyodrębnia się cztery fenotypy kliniczne: klasyczny typ A spełniający wszystkie trzy kryteria, typ B z hiperandrogenizmem i zaburzeniami owulacji, typ C z hiperandrogenizmem i policystyczną morfologią jajników oraz typ D z zaburzeniami owulacji i morfologią policystyczną jajników. Na kolejnych etapach życia kobiet z PCOS różne aspekty choroby są powodem poszukiwania pomocy lekarskiej. W wieku młodzieńczym są to nieregularność cykli miesięczkowych oraz wynikające z nadmiaru androgenów zmiany skórne. W okresie planowania macierzyństwa trudności z uzyskaniem ciąży. Natomiast przez cały okres życia kobiet istotne są związane z zespołem zaburzenia metaboliczne, zwiększające ryzyko wystąpienia cukrzycy, oraz chorób układu krążenia. U podłoża tych problemów leży otyłość brzuszna i insulinooporność występująca u znacznego odsetka kobiet z PCOS. Hiperinsulinemia, wynikająca z insulinooporności, działa na komórki tekalne jajnika synergistycznie z LH stymulując wytwarzanie androgenów. Powiązania metaboliczne i hormonalne leżące u podłoża PCOS są dość dobrze poznane natomiast niewiele wiadomo na temat zależności stężeń androgenów od otyłości brzusznej i stężeń insuliny w poszczególnych fenotypach klinicznych zespołu. I temu zagadnieniu poświęciła autorka swoją pierwszą pracę

U kobiet z zespołem PCO nieprawidłowo zbilansowana dieta prowadzi do otyłości brzusznej, insulinooporności, przyczyniając się do rozwoju cukrzycy oraz hiperlipidemii i schorzeń układu krążenia. Komórki tkanki tłuszczowej - adipocyty wydzielają substancje biologicznie czynne w tym uczestniczącą w regulacji równowagi energetycznej organizmu leptynę. Leptyna wpływa na zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów oraz zwiększenie wydatku energetycznego. Wydzielanie leptyny jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej. U osób



otyłych mimo podwyższonych stężeń leptyny obserwuje się oporność na jej działanie. Kolejnym hormonem uczestniczącym w regulacji bilansu energetycznego organizmu jest grelina. Wpływa ona na regulacje apetytu i stymulację przyjmowania pokarmu. Niskie stężenia greliny stwierdzano w otyłości a także u kobiet z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania dotyczące związku poszczególnych składników odżywczych ze stężeniami greliny i leptyny w osoczu chorych z PCOS są ograniczone a ich wyniki niejednoznaczne. Autorka za cel swojej drugiej pracy postawiła zbadanie stężeń androgenów, leptyny i greliny u chorych z PCOS w korelacji z parametrami antropometrycznymi i dietą. Tak więc autorka wybierając tematy swoich badań bardzo trafnie włączyła się w nurt aktualnych, kluczowych badań w endokrynologii.

Rozprawa doktorska liczy 72 strony i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienie wszystkich publikacji, założenia i cel pracy, omówienie przebiegu obu badań, uzyskanych wyników oraz szeroką dyskusję wyników własnych z innymi pracami badającymi zagadnienie, podsumowanie najważniejszych wniosków, kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia współautorów o charakterze udziału i szacunkowym określeniem ich procentowego wkładu w powstanie prac.

Pragnę podkreślić spójność tytułu pracy doktorskiej z tematyką załączonych publikacji. W pierwszej pracy autorka jako cel badania postawiła sobie ocenę zależności występowania insulinoporności oraz wysokości stężenia androgenów od masy tkanki tłuszczowej trzewnej u kobiet z poszczególnymi fenotypami zespołu PCO. W tym celu wykonała badania oceniające: wskaźnik insulinoporności, stężenia testosteronu, androstendionu, DHEA-S, SHBG (wyliczyła wskaźnik wolnych androgenów), oszacowała masę trzewnej tkanki tłuszczowej, obliczyła



wskaźnik tkanki tłuszczowej androidalnej do gynoidalnej. Przeprowadziła ocenę istniejących różnic pomiędzy badanymi grupami i grupą kontrolną oraz analizę występowania korelacji między badanymi cechami. We wszystkich fenotypach PCOS wykazała istnienie dodatniej korelacji HOMA-IR z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej oraz wskaźnikiem A/G. Wykazała także istnienie dodatniej korelacji pomiędzy FAI i HOMA-IR w fenotypie A, B, C. Zależność między FAI a ilością tkanki tłuszczowej trzewnej zaobserwowała dla fenotypu A natomiast dla wszystkich fenotypów wykazała istnienie dodatniej korelacji FAI ze wskaźnikiem A/G. W oparciu o uzyskane wyniki autorka wysunęła wnioski, że masa trzewnej tkanki tłuszczowej wpływa na rozwój insulinooporności oraz stężenia androgenów zarówno w fenotypach normo jak i hiperandrogennych oraz, że pacjentki z fenotypem A mające większą masę tkanki tłuszczowej trzewnej mają większe ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych w porównaniu z grupą kontrolną.

Druga załączona praca oceniała wpływ poszczególnych składników diety u kobiet z PCOS na zaburzenia równowagi między leptyną a greliną, rozwój insulinooporności i w konsekwencji otyłości. Badanie przeprowadzono w oparciu o wystandaryzowany kwestionariusz oceny spożycia składników pokarmowych oraz badania antropometryczne oraz badania biochemiczne oceniające stężenia hormonów płciowych a także inuliny w teście OGTT, greliny i leptyny. Przeprowadzona analiza zależności pomiędzy stężeniami leptyny i greliny w osoczu a spożyciem makroskładników odżywczych wykazała istnienie dodatniej korelacji między stężeniem leptyny a spożyciem tłuszczów, cholesterolu całkowitego, MUFA, PUFA, LC-PUFA. Wykazano także związek wskaźnika leptyna/grelina ze spożyciem tłuszczu całkowitego, SFA, MUFA, PUFA. Stwierdzono także ujemną korelację między stężeniem acylowanej greliny a zawartością białka w diecie. Analiza zależności stężeń hormonów, HOMA-IR od



składników diety wskazała na korelację HOMA-IR z zawartością tłuszczów i MUFA w diecie oraz zależność pomiędzy FAI a spożyciem SFA oraz ujemny związek stężenia SHBG a spożyciem tłuszczu całkowitego, SFA i MUFA. W oparciu o uzyskane wyniki autorka wysunęła wnioski, że u kobiet z PCOS dieta bogata w tłuszcze wiąże się z rozwojem insulinooporności, zaburzeniami w równowadze pomiędzy stężeniami leptyny i greliny prowadząc do rozwoju otyłości.

Należy podkreślić, że prace badawcze wykonano z wykorzystaniem nowoczesnych, metod diagnostycznych w tym analiza składu ciała za pomocą badania DXA. Opis stosowanych technik jest wyczerpujący i szczegółowy, podobnie jak uzyskanych wyników oraz dyskusji, co wskazuje na świetną orientację doktorantki w badanym zagadnieniu. Użycie odpowiednich metod i algorytmów postępowania, właściwa analiza statystyczna zapewniają rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków.

Obie prace poza częścią badawczą w dyskusji zawierają obszerną analizę dostępnej literatury światowej dotyczącej przedstawianych zagadnień. Są napisane klarownym, naukowym językiem. Doktorantka wykazała się w nich umiejętnością kompleksowej analizy danych piśmiennictwa i trafnością spostrzeżeń. Umiejętne wykorzystanie piśmiennictwa i krytyczna ocena wyników innych autorów jak i własnych, z umiejętnością wskazania słabych punktów przeprowadzonych badań, wskazuje na dużą dojrzałość naukową i świetne teoretyczne przygotowanie doktorantki.

Łączny wskaźnik IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 7,849 i 280,000 punktów MNIŚW. Tak wysoki sumaryczny IF wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone oraz reprezentują wysoki



poziom naukowy, co zostało pozytywnie ocenione przez recenzentów czasopism, które opublikowały powyższe prace. Omawiane publikacje są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Doktorantka odegrała wiodącą rolę w zaplanowaniu pracy doświadczalnej będącej przedmiotem publikacji, w wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i analizie wyników uzyskanych w badaniach oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Aleksandry Marii Polak charakteryzuje się trafnością wyboru tematu oraz narzędzi badawczych. W analizowanym cyklu publikacji Doktorantka wykazała się umiejętnością sformułowania celów badawczych, zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych oraz trafnego wnioskowania i prowadzenia dyskusji własnych wyników z osiągnięciami innych naukowców. Zawarty w rozprawie cykl publikacji jest spójny tematycznie i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Uzyskane wyniki mają także wysoką wartość praktyczną dla lekarzy i dietetyków sprawujących opiekę medyczną nad kobietami z PCOS. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowany cel, dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała doskonałe przygotowanie merytoryczne. Nie wnoszę uwag krytycznych co do zasadności podejmowanych badań, toku ich przeprowadzenia, doboru metod badawczych, wyników oraz ich opracowania, interpretacji i dyskusji oraz wniosków końcowych. Pozwalam sobie z obowiązku recenzenta zwrócić uwagę na zagadnienie związane ze stroną statystyczną pracy. W opisie metod statystycznych nie znalazłam informacji dotyczącej analizy mocy testów statystycznych ani sposobu planowania liczności prób. Proszę o wyjaśnienie czy autorka planując liczebność badanych grup uwzględniła potrzebę uzyskania



wystarczająco wysokiej mocy testów statystycznych i jaka była moc zastosowanych testów w przeprowadzonych badaniach przy tej liczbie badanych grup.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca autorstwa lek. Aleksandry Marii Polak spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Tym samym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Aleksandry Marii Polak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy ze względu na znakomity plan doświadczeń, przejrzystość analizy uzyskanych wyników i wysoką sumaryczną wartość IF oraz punktacji MNiSW obu publikacji stanowiących niniejszą rozprawę.

*Aldona Kowalska*

dr hab. med. Aldona Kowalska prof. UJK