

Katedra Profilaktyki
Chorób MetabolicznychZakład Profilaktyki Chorób
ŻywieniowozależnychZakład Profilaktyki Chorób
Sercowo-NaczyniowychWydział Nauk o Zdrowiu
w Bytomiu41-902, Bytom
ul. Piekarska 18
www.dietoprofilaktyka.sum.edu.plKIEROWNIK
Prof. dr hab. n. med. Barbara
Zubelewicz-Szkodzińskatel.: (+48 32) 39-76-541
tel.: (+48 32) 39-76-581SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 39-76-537
e-mail: choroby.metaboliczne@sum.edu.pl**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Beaty Charążki****pt. „ Ocena stężeń sirtuin u chorych z zespołem policystycznych jajników ”**

Zespół policystycznych jajników należy do najczęściej występujących endokrynopatii kobiet w wieku reprodukcyjnym (5-18%). Mimo to patofizjologia tego zespołu jest nadal nie do końca poznana. Wiemy, że PCO-S jest uwarunkowany genetycznie a jego manifestacja kliniczna wynika z podatności genetycznej, interakcji między genami oraz wpływu środowiska.

O podatności genetycznej decydują sekwencje genomu, kodowane białka związane z działaniem gonadotropin, steroidogenezą lub wydzielaniem insuliny, m.in. CYP17A1, CYP19, CYP21, HSD17B5, HSD17B6, VNTR, INSR, IRS1, IRS2, TNF- α , IL-6, IL-18 czy inhibitor aktywatora plazminogenu-1. Dotychczas sposób dziedziczenia nie został dokładnie poznany, prawdopodobnie jest to dziedziczenie o charakterze poligenowym z dużym wpływem czynników środowiskowych oraz mechanizmów epigenetycznych.

Dodatkowo, duża różnorodność objawów oraz towarzyszących zaburzeń metabolicznych i hormonalnych sprawia trudności w ustaleniu etiopatogenezy zespołu. Różnorodność objawów stała się podstawą do określenia różnych fenotypów zespołu: metaboliczny (z hiperandrogenemią i hiperinsulinemią), reprodukcyjny (z hiperandrogenemią bez hiperinsulinemii) czy typów A, B, C, D, charakteryzujących się różnymi objawami dominującymi.

Niezależnie od typu zespołu wiąże się on z przewlekłym zapaleniem, które leży u podłoża wielu chorób przewlekłych w tym miażdżycy naczyń, chorób układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów. Wydaje się więc, że powinien być postrzegany nie tylko jako przyczyna zaburzeń płodności ale także przyczyna wystąpienia chorób przewlekłych istotnie determinujących oczekiwaną długość życia oraz jakość życia pacjentek.

Ciągle zatem poszukujemy czynników różnicujących obraz kliniczny i w tym upatrujemy możliwość skutecznej profilaktyki i leczenia.

W działania te bardzo dobrze wpisuje się praca przedstawiona do recenzji. Traktuję ją jako „głos w dyskusji” na temat etiopatogenezy PCO-S i próbę zdefiniowania czynnika różnicującego jakim mogą być określone substancje np. białka enzymatyczne wpływające na genom- sirtuiny.

Sirtuiny to grupa białek enzymatycznych zależnych od NAD⁺ mających zdolność do wyciszania tzw. genów starzenia się, których aktywność związana jest z rozwojem chorób przewlekłych takich jak np.(przytaczane już wcześniej) miażdżyca naczyń, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroby zwyrodnieniowe OUN czy nowotwory a jednocześnie aktywuje tzw. geny długowieczności, reguluje strukturę i stabilność chromatyny i podtrzymuje stabilność genomu. Sirtuiny wpływają na proces starzenia się, stan zapalny (będący czynnikiem patogenetycznym również w PCO-S) i podatność na stres.

Biorąc to wszystko pod uwagę stwierdzam, że temat podjęty przez lek. Beatę Charążkę jest bardzo ciekawy i może stanowić istotne uzupełnienie naszej wiedzy w zakresie etiopatogenezy PCO-S zwłaszcza w kontekście zaburzeń metabolicznych i zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych w tej grupie pacjentek.

Przedstawiona do oceny praca liczy 36 strony tekstu. Po stronie tytułowej następuję spis treści i indeks skrótów. Układ jej jest typowy i składa się ze wstępu zawartego na 7 stronach, kolejno następują rozdziały: cele pracy (1 strona), materiał kliniczny i przebieg badania (2 strony), metody (1 strona), wyniki (18 stron) i dyskusja (6 stron). Pracę kończą wnioski, , po nim następuje spis rysunków i tabel, zestaw załączników (w tym informacja dla pacjenta, formularz świadomej zgody Pacjenta), spis piśmiennictwa (51 pozycji) oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wstęp pracy stanowi dobre wprowadzenie do problemu. Jest przejrzysty i dobrze zredagowany. Autorka przedstawia w nim definicję i epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny i leczenie PCO-S a następnie w kolejnym podrozdziale omawia sirtuiny. Czytającemu pozostaje jednak niedosyt dotyczący tego podrozdziału. Szkoda, że Autorka nie wykorzystata w pełni doskonałej okazji aby podzielić się swoją , zapewne znaczną wiedzą w

zakresie sirtuin, i ograniczyła się li tylko do przedstawienia podstawowych informacji .

Celem głównym pracy podjętej przez lek. Beatę Charążkę była:

- ocena stężeń sirtuin 1,3,6 i 7 u chorych z zespołem policystycznych jajników

Autorka podjęła także próbę:

- porównania stężeń sirtuin pomiędzy grupą kobiet z PCO-S i kobiet zdrowych

- zbadania czy stężenia sirtuin korelują z parametrami hormonalnymi

- ustalenia czy oznaczenie stężenia sirtuin mogłoby posłużyć do diagnostyki PCO-S

Uważam, że cele pracy są bardzo ciekawe i ambitne i stanowią doskonały początek bardzo ciekawego i aktualnego projektu badawczego.

Badanie przeprowadzono w Klinice Endokrynologii UM w Łodzi i Poradni Endokrynologicznej w Łodzi w okresie od marca 2016 do stycznia 2019 po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi (nr RNN/54/16/KE z dnia 16.02.2016r).

Do badania włączono 54 pacjentki z rozpoznaniem PCO-S oraz zgodnie z kryteriami włączenia do badania, które zostały przedstawione na str. 15 rozprawy.

Badanie obejmowało, co warto podkreślić, także grupę kontrolną (33 pacjentki) wg kryteriów przedstawionych na str. 16 rozprawy. Recenzent zakłada, że wśród kryteriów kwalifikacji do grupy kontrolnej znalazły się (choć nie zostały ujęte w kryteriach) również: inne zaburzenia gospodarki hormonalnej mogące wpływać na parametry antropometryczne i parametry gospodarki hormonalnej (np. niewyrównane choroby tarczycy, w tym subkliniczna nadczynność/niedoczynność, choroby nadnerczy itp.)

W rozdziale Metodyka badań Autorka przedstawia parametry profilu metabolicznego i hormonalnego określanego u pacjentek a także wymienia wykonywane badania obrazowe.

Oznaczenie sirtuin 1,2,3,6,7, wykonano metodą (a nie zestawami jak pisze Autorka) ELISA, którą Autorka opisuje, w opinii Recenzenta brakuje informacji na temat czy sirtuiny były oznaczane w surowicy czy w osoczu;

na czczo czy nie? w oznaczeniach pojedynczych? duplikatach? a także informacji zastosowanych zestawów do oznaczeń, (błąd wewnątrz i międzyseryjnego, itp.)

Informacje te powinny być uzupełnione przed , zapewne planowaną, publikacją pracy.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej wykorzystując adekwatne metody analizy i obliczeń. Wyniki analiz uznano za znamienne statystycznie przy wartości $p \leq 0.05$.

W pierwszej części omówienia wyników Autorka analizuje podstawowe parametry gospodarki hormonalnej a następnie koreluje ich wartości ze stężeniami sirtuin.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono na 10 rycinach i w 6 tabelach w sposób przejrzysty i czytelny.

Kolejny rozdział to dyskusja zawarta na 6 stronach .

W rozdziale tym Autorka omawia uzyskane wyniki własne, korelacje stężeń poszczególnych parametrów ze stężeniami poszczególnych sirtuin; dokonuje analizy piśmiennictwa oraz porównuje wyniki własne z opublikowanymi. Bardzo ciekawa jest obserwacja Autorki odnośnie korelacji poszczególnych sirtuin z parametrami gospodarki węglowodanowej i parametrami antropometrycznymi (BMI i masa ciała). Także obserwacja, którą przedstawia Autorka, że sirtuina 6 może służyć jako potencjalny cel terapeutyczny w celu złagodzenia stanu zapalnego w przebiegu trądziku wydaje się interesująca, szkoda tylko, że Autorka nie próbuje wyjaśnić mechanizmów tej zależności. Wskazuje wprawdzie na korelację ze stężeniem androstendionu (w grupie kontrolnej, nie badanej), ale już nie testosteronu, i na korelację z wartością BMI. Ciekawa byłaby dyskusja na temat korelacji stężenia tej np. sirtuiny z innymi wskaźnikami zapalenia np. CRP; insuliny na czczo (skoro koreluje z BMI), a uwidocznionej korelacji między stężeniem sirtuiny 6 a mianem anty TPO, co też jest bardzo ciekawe, Autorka nie omawia.

Może gdyby podzielić dyskusję na poszczególne sirtuiny i poszczególne analizowane parametry , udało by się omówić wszystko dokładniej? może warto zastanowić się na tym przed publikacją pracy?

Rozdział został napisany ciekawie, na pewno jest inspiracją do dalszych rozważań i może stanowić bazę do dalszych badań.

Pracę kończą wnioski będące odpowiedzią na postawione wcześniej cele pracy.

Autorka stwierdza w nich, że

1. U kobiet z PCO-S częściej występują zaburzenia metaboliczne tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, oporności na insulinę i hiperinsulinemii . Częściej obserwuje się również dyslipidemię, co skutkuje wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
2. W grupie kobiet z PCOS stwierdza się następujące zmiany hormonalne w porównaniu do kobiet zdrowych: istotnie wyższe stężenie androgenów oraz niższe stężenie SHBG, niższe stężenie FSH, wyższe stężenie LH, niższe miano anty TG
3. Nie stwierdza się różnic w stężeniach sirtuin 1,2,3,6,7 pomiędzy grupa PCOS a grupa kontrolną
4. Obserwowane korelacje pomiędzy stężeniami sirtuin a parametrami metabolicznymi mogą wskazywać na udział tych czynników w powstawaniu zaburzeń na tym tle, w tym także powikłań kardiometabolicznych
5. Potrzebne są kolejne badania w celu określenia znaczenia sirtuin w patogenezie zespołu policystycznych jajników i jego powikłań.

Piśmiennictwo liczy 51 pozycje i zostało dobrane w sposób właściwy.

Po spisie publikacji następują streszczenia w języku polskim i angielskim, które zawierają najważniejsze elementy pracy.

Przed ostateczną publikacją pracy do której Panią Doktor zachęcam warto uzupełnić tabele o wartości referencyjne (jak wiemy różne laboratoria, różne normy); należy poprawić/wyjaśnić także następujące:

W tabeli nr 4 zwraca uwagę podwyższone (tak się wydaje, ponieważ nie podano zakresów referencyjnych) stężenie PRL, która wpływa na stężenie hormonów osi gonadalnej a nie znalazłam odniesienia do tych wyników w dyskusji.

Na stronie 34 wskazano, że stężenie sirtuiny 7 koreluje ujemnie z BMI wyłącznie ze stężeniem sirtuiny 7 wyłącznie w grupie kontrolnej podczas gdy w tabeli 7 część druga jest to korelacja dodatnia w grupie badanej.

W zakresie oznaczanych parametrów nie ma zgodności pomiędzy oznaczanymi parametrami a stężeniem sirtuin np. stężenie sirtuin 1,2,3 skorelowane zostały z ALAT, a SIRT 6, i 7 z ASPAT i ALAT; stężenie insuliny przed OGTT skorelowano tylko z SIRT 6 i 7 brak danych odnośnie SIRT 1,2,3; w zakresie osi tarczycowej wyliczono korelacje z TSH, FT4, FT3, anty TPO i anty TG dla sirtuiny 1,2,3, natomiast brak jest korelacji z FT3 i anty TG dla sirtuiny 6 i 7; proszę wyjaśnić dlaczego.

Przed ostateczną publikacją pracy należy zmodyfikować wnioski; i tak wnioski 1. i 2 są raczej podsumowaniem wiedzy i otrzymanych wyników badań pozwalających rozpoznać PCOS i charakterystycznych dla tych pacjentek

brakuje odpowiedzi na cel 3 czy sirtuiny korelują z parametrami hormonalnymi

oraz brakuje wniosku w odpowiedzi na cel 4: czy oznaczenie stężenia sirtuin mogłoby posłużyć do diagnostyki PCO-S

Ponadto we wniosku 1 Autorka pisze:

1. U kobiet z PCO-S częściej występują zaburzenia metaboliczne tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, oporności na insulinę i hiperinsulinemii . Częściej obserwuje się również dyslipidemię, co skutkuje wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Jednak dane przedstawione w tabeli 4 tego nie potwierdzają (dot. wartości glikemii na czczo i po 2 godzinach, oraz HOMA IR)

Należy poprawić także przedstawione dane bibliograficzne. Edycja piśmiennictwa wymaga znacznego poprawienia, dane bibliograficzne są nieuporządkowane, przytaczane pozycje raz zaczynają się od imienia autora , po czym kolejne od nazwiska; czasem dane publikacji napisane są wg schematu rok; volumen, strony a w innych zupełnie odwrotnie - volumen, strony, rok; w pozycjach opublikowanych on line powinna pojawić się identyfikacja doi: (poz. 20, 21, 24,30, 31,41,42,50).

W zakresie piśmiennictwa podając adresy internetowe dane należy uzupełnić datę dostępu (dane zawarte w witrynach internetowych podlegają zmianom) np. poz .5

Ponadto Recenzent zastanawia się, czy artykuł dotyczący sirtuin opublikowany w Kosmetologii Estetycznej jest rzeczywiście rzetelnym źródłem wiedzy dla Doktoranta (poz. 13).

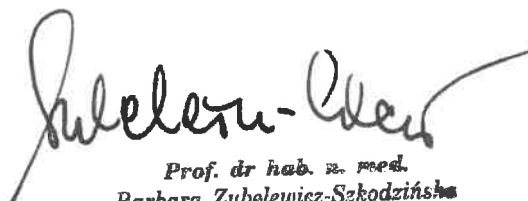
Mam nadzieję, że moje uwagi nie zniechęcą Doktorantki do dalszej pracy oraz publikacji uzyskanych badań do czego gorąco zachęcam.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami rozprawa winna stanowić samodzielne rozwiązanie przez autora problemu naukowego oraz wykazać jego ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej. Przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia powyższe wymagania.

W podsumowaniu stwierdzam więc, że rozprawa lek. Beaty Charążki spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.)

Autorka wykazała się umiejętnością planowania i prowadzenia badań naukowych, znajomością wiedzy o badanym przedmiocie, oraz przeprowadziła poprawnie rozumowanie naukowe.

W oparciu o powyższe zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Beaty Charążki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. sz. med.
Barbara Zubelewicz-Szkodzińska
specjalista chorób wewnętrznych i zdrowia publicznego
endokrynolog
1711397