

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Mgr Małgorzaty Stefaniak

pt. „Ocena poziomu leptyny w surowicy krwi kobiet rodzących oraz we krwi pępowinowej w ciąży o prawidłowym przebiegu i w wybranych powikłaniach”

Przewód Doktorski prowadzony w Wydziale Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: Prof. nadzw. dr hab. Ewa Dmoch-Gajzlerska

Promotor pomocniczy: Dr n. farm Wanda Gajzlerska_Majewska

Odkrycie leptyny w 1994 roku stanowi przełom w zrozumieniu procesów metabolicznych. Tkanekę tłuszczową zaczęto traktować jako istotny narząd wydzielania wewnętrznego a nie tylko magazyn energetyczny ustroju. Wyizolowanie kolejnych adipokin oraz wykazanie enzymatycznej aktywności adipocytów potwierdziło to przełomowe odkrycie. Leptyna jest białkiem o działaniu nie tylko anoreksygenicznym ale poprzez swoje receptory zlokalizowane w licznych tkankach i narządach wywiera działanie plejotropowe. Zaburzenia jej wydzielania wykazano nie tylko w otyłości, nadciśnieniu tętniczym, udarach mózgu ale także w tych schorzeniach, w których otyłość lub cukrzyca typu 2 stanowią istotny czynnik ryzyka (stwardnienie rozsiane czy choroba Alzheimera).

Zmiany w syntezie i wydzielaniu leptyny wykazano w przebiegu dojrzewania oraz w ciąży. W ciąży udowodniono wzrost poziomu leptyny zmieniający się wraz z czasem jej trwania. Jednakże opublikowane dotychczas dane dotyczące roli leptyny w przebiegu ciąży fizjologicznej jak również w ciąży powikłanej nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

Doktorantka podjęła próbę odpowiedzi na pytanie czy leptyna może być markerem metabolicznym takich powikłań ciąży jak cukrzyca ciążowa, indukowane ciążą nadciśnienie

tętnicze, IUGR, niedoczynność tarczycy i cholestaza wewnątrzwątrobową ciężarnych. Biorąc pod uwagę fakt, że powikłania te stanowią istotny problem kliniczny a oznaczenie leptyny może być wykonane obecnie rutynowo przeprowadzenie tego typu badań jest w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została napisana w sposób typowy. Składa się ona ze 145 stron, w tym wstępu, założeń oraz celu pracy, materiału i metod, wyników badań, dyskusji, wniosków i piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo Doktorantka podała spis rycin (61), spis tabel (28) spis skrótów oraz dodatkowo formularze świadomej zgody pacjentki, informacje dotyczące projektu badawczego oraz zgodę Komisji Bioetycznej WUM.

We wstępie autorka bardzo szczegółowo omawia fizjologiczne aspekty działania leptyny, jej pleiotropowe działanie ze szczególnym uwzględnieniem stanu wiedzy dotyczącej roli leptyny w przebiegu ciąży niepowikłanej. Doktorantka przedstawia obecny stan wiedzy dotyczący nie tylko zmian w stężeniach leptyny w przebiegu ciąży ale także mechanizmów, które te zmiany powodują. Następnie omawia zaburzenia w wydzielaniu leptyny w przypadku ciąży o przebiegu patologicznym ze szczególnym uwzględnieniem zmian w pacjentek z cukrzycą ciążową, ciążowym nadciśnieniem tętniczym, IUGR, niedoczynnością tarczycy i cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych. Kolejnym niezwykle ważnym fragmentem wstępu jest omówienie roli leptyny w okresie prenatalnym i noworodkowym. Autorka wyczerpująco omówiła to zagadnienie a należy podkreślić fakt, że piśmiennictwo dotyczące tego istotnego problemu medycznego jest ograniczone. Piśmiennictwo odnoszące się do poszczególnych zagadnień jest dobrane w sposób odpowiedni.

Uzasadnienie podjęcia tematu, założenia, hipoteza badawcza oraz cel pracy są sformułowane prawidłowo i zostały sformułowane w 1-szym akapicie tego podrozdziału natomiast 2-gi akapit, który brzmi „*Głównym celem pracy jest analiza stężeń leptyny w surowicy krwi kobiet rodzących oraz we krwi pępowinowej w ciąży fizjologicznej i w wybranych powikłaniach*

w III trymestrze ciąży, a także wykazanie czy istnieją różnice w poziomach stężeń leptyny w ciąży fizjologicznej w porównaniu do poziomów leptyny w wybranych powikłaniach ciąży” jest w mojej ocenie zbędny.

Materiały i metody zostały opisane poprawnie i nie budzą zastrzeżeń. Należy podkreślić bardzo wnikliwy opis metod analizy statystycznej. Badanie przeprowadzono w okresie od stycznia 2015 r do czerwca 2017 r i objęło ono 379 kobiet z tego 194 kobiety z grupy kontrolnej (ciąża fizjologiczna) i 185 kobiet z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową, niedoczynnością tarczycy, nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą, IUGR i cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych.

Wyniki: opisane są przez Doktorantkę bardzo szczegółowo i dotyczą analizy szeregu parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Przedstawione one zostały w postaci licznych tabeli i wykresów w sposób logiczny i systematyczny. Analiza uzyskanych wyników pomimo ich dużej liczby nie stanowi problemu. Na koniec tego rozdziału Doktorantka przedstawia podsumowanie uzyskanych rezultatów co ułatwia ocenę merytoryczną recenzentowi.

Jako najważniejsze wyniki przedstawionej dysertacji doktorskiej uważam wykazanie:

1. w ostatnich 9 tygodniach III trymestru ciąży o przebiegu fizjologicznym średnie stężenie leptyny we krwi pępowinowej było ponad 2-krotnie niższe niż średnie stężenie leptyny we krwi kobiet rodzących.
2. średnie stężenie leptyny w surowicy krwi kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, niedoczynnością tarczycy, nadciśnieniem ciążowym oraz ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu jest statystycznie wyższe niż w grupie pacjentek w ciąży fizjologicznej.
3. braku statystycznie istotnych różnic w stężeniach leptyny w surowicy krwi kobiet w ciąży powikłanej cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych a ciążą o przebiegu prawidłowym.
4. średnie stężenie leptyny we krwi pępowinowej w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą, oraz cukrzycą ciążową jest statystycznie wyższe, zaś w przypadku ciąży powikłanej ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu jest statystycznie niższe niż we krwi pępowinowej z ciąż o przebiegu prawidłowym.

5. w ciąży fizjologicznej jak i w poszczególnych badanych powikłaniach w większości analizowanych przypadków nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w średnich stężeniach leptyny w surowicy krwi matek w zależności od płci noworodka i sposobu ukończenia ciąży
6. stwierdzenie statystycznie istotnej, dodatnią korelację między poziomem leptyny we krwi pępowinowej a masą urodzeniową noworodka zarówno w ciąży fizjologicznej jak i w przypadku ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą, cukrzycą ciążową oraz niedoczynnością tarczycy.

Z danych klinicznych jako recenzentowi będącemu endokrynologiem-internistą brakuje informacji dotyczących wartości ciśnienia tętniczego, oceny stopnia wyrównania niedoczynności tarczycy oraz danych dotyczących długości trwania choroby. Parametry te skorelowane z wynikami oznaczeń leptyny mogłyby pozwolić na wyciągnięcie dodatkowych wniosków mających potencjalne znaczenie praktyczne.

Dyskusja wyników jest przeprowadzona w sposób trafny i syntetyczny w oparciu o najnowsze piśmiennictwo co potwierdza bardzo dobrą znajomość literatury naukowej przez Doktorantki

Wnioski mają w większości charakter syntetycznego opisu wyników. Typowymi wnioskami ogólnymi wyciągniętym na podstawie uzyskanych wyników są wnioski 3 i 5. (*nr 3. Oznaczenie leptyny może mieć wartość predykcyjną w prognozowaniu opisanych schorzeń wklajających ciążę oraz nr 5 W ciąży fizjologicznej i powikłanej nie stwierdzono różnic w stężeniach leptyny w surowicy krwi kobiet rodzących i we krwi pępowinowej w zależności od płci noworodka*).

Obowiązkiem Recenzenta jest wnikliwa analiza przedstawionej pracy doktorskiej w związku z tym przedstawione powyżej moje uwagi krytyczne absolutnie nie wpływają na wysoką ocenę pracy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Małgorzaty Stefaniak wskazuje na opanowanie przez Autorkę warsztatu badan naukowych i

spełnia wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk o zdrowiu . Dlatego też z przyjemnością pozwalam sobie wnieść do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę istotne znaczenie kliniczne przeprowadzonych badań oraz przedstawiony warsztat badawczy wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Wojciech Bik', with a stylized flourish at the end.

Dr hab. Wojciech Bik prof. CMKP

Warszawa dnia 17.01.2019