



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Neonatologii

Kierownik; dr hab.med.Barbara Królak-Olejniki, prof.nadzw.

---

Wasze pismo z dnia:

Wasz znak:

Nasz znak:

Data

WL-30/ 4 /19 Wrocław 08.02.2019

## RECENZJA

**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”**

Leptyna jest substancją białkową o właściwościach hormonu, syntetyzowana jest głównie przez dojrzałą tkankę tłuszczową, jej wydzielanie zależne jest od masy ciała i stanu odżywiania. Leptyna należy do grupy najlepiej poznanych adipocytokin. Od momentu odkrycia leptyny prowadzone są badania nad jej wpływem w regulacji procesów fizjologicznych i znaczeniem w funkcjonowaniu organizmu. Udowodniono już udział leptyny w kontroli procesów łaknienia, regulacji przemian węglowodanowych i lipidowych, funkcji endokrynnych, krwiotwórczych, reprodukcyjnych, immunologicznych, reakcjach zapalnych czy regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Coraz więcej danych wskazuje na to, że leptyna pełni także funkcję hormonu metabolicznego i neuroendokrynnego. Ze względu na plejotropowy mechanizm działania a także zmiany jej stężeń w trakcie trwania ciąży uważa się, że może być markerem niektórych stanów patologicznych wikłających ciążę. Dotychczasowe prace dotyczą głównie badań nad leptyną w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym i cukrzycą. W aspekcie dobrostanu płodu dotyczą głównie zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego.

Ekspresja leptyny i jej receptora w łożysku oraz endometrium, a także fakt, że endometrialna leptyna ulega wzmocnieniu w czasie ciąży wskazuje na udział tego polipeptydu w implantacji zarodka oraz dalszym jego rozwoju. Stężenia leptyny, a także profil jej wydzielania w przebiegu ciąży fizjologicznej analizowano na modelach zwierzęcych i ludzkich. Wiadomo, że stężenia leptyny we krwi pępowinowej ściśle korelują z masą urodzeniową oraz masą łożyska. Leptyna będąc czynnikiem wzrostu dla rosnącego płodu jednocześnie sygnalizuje stan odżywienia matki. W dobie narastającej częstości schorzeń cywilizacyjnych – nadciśnienia, otyłości, cukrzycy – podjęty przez doktorantkę temat dotyczący oceny stężenia leptyny w ciąży fizjologicznej i w wybranych powikłaniach, uważam za bardzo aktualny i szczególnie istotny.

Przedstawiona do recenzji praca jest obszernym opracowaniem liczącym 155 stron tekstu wraz z tabelami, rycinami spełniającym od strony redakcyjnej i formalnej wymogi obowiązujące dla tego typu monografii. Rozprawa składa się z 6 głównych rozdziałów - wstęp, materiał i metody, wyniki, podsumowanie wyników, dyskusja i wnioski. Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane, w ilości 195 pozycji, zarówno anglojęzyczne, jak i polskie, w większości opublikowane po 2000r. W pracy umieszczono 61 rycin i 28 tabel

Wstęp pracy liczy 27 stron, i stanowi 30% rozprawy doktorskiej. Mgr M. Stefanik bardzo dokładnie omówiła budowę i znaczenie leptyn, prezentując trudny teoretyczny aspekt badanego hormonu lipidowego, w sposób bardzo przejrzysty i w pełni zrozumiały dla klinicysty. Przedstawiła również epidemiologię częstych powikłań występujących w przebiegu ciąży – cukrzycy ciążowej, niedoczynności tarczycy, nadciśnienia indukowanego ciążą, cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych oraz ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu.

Celem pracy była analiza stężeń leptyny w surowicy krwi kobiet rodzących oraz we krwi pępowinowej w ciąży fizjologicznej, a także gdy w przebiegu ciąży rozpoznano opisane we wstępie powikłania. Podjęto próbę określenia wartości referencyjnych dla stężeń leptyny w ciąży fizjologicznej w ostatnich 9 tygodniach trzeciego trymestru oraz określenia wartości referencyjnych leptyny we krwi pępowinowej, a także stworzenia charakterystycznego profilu jej wydzielania w ciąży fizjologicznej.

Cel główny i cele cząstkowe zostały przez doktorantkę właściwie sformułowane.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Do badania włączono grupę 379 kobiet rodzących hospitalizowanych w Szpitalu Specjalistycznym św. Zofii w Warszawie oraz w Szpitalu Praskim p.w. Przemienienia

Pańskiego w Warszawie w okresie od stycznia 2015 r. do czerwca 2017 r. Grupę kontrolną stanowiły 194 zdrowe kobiety w ciąży o przebiegu fizjologicznym. Do grupy badanej włączono 185 kobiet rodzących w tym 61 rodzących z cukrzycą ciążową, 39 z niedoczynnością tarczycy, 36 z nadciśnieniem indukowanym ciążą, 25 z rozpoznaniem ograniczenia wzrostania wewnątrzmacicznego płodu, 24 z cholestazą wewnątrzwątrobową ciężarnych. Dane kliniczne dotyczące stanu zdrowia kobiet uzyskano na podstawie badania ankietowego oraz retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentek. Materiał do badań immunoenzymatycznych stanowiła krew żylna matek i krew pępowinowa. Uzyskane wyniki zostały opracowane statystycznie przy pomocy oprogramowania Statistica. Zastosowano właściwe metody statystyczne do analizy uzyskanych danych. Wyniki zostały zaprezentowane na 43 stronach maszynopisu, zobrazowano je nie tylko w tabelach, ale również bardzo czytelnych i wyrazistych rycinach.

Szczególnie istotne, znamienne statystyczne różnice dotyczyły analiz w krwi żyłnej kobiet ciężarnych oraz krwi pępowinowej uzyskanej po urodzeniu dziecka. Wykazano, że średnie stężenie leptyny we krwi pępowinowej jest ponad 2-krotnie niższe niż we krwi kobiet rodzących w grupie kontrolnej. Stężenie tego białka w surowicy krwi kobiet korelowało z wartościami uzyskanymi z krwi pępowinowej w ciąży o przebiegu fizjologicznym. Wykazano istotnie wyższe (prawie 3-krotnie) stężenia leptyny w grupie kobiet w ciąży z nadciśnieniem indukowanym ciążą w porównaniu do zdrowych rodzących. Istotnie wyższe, średnie stężenie leptyny zaobserwowano również we krwi kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową ( $48,65 \pm 35,38$  ng/ml), niedoczynnością tarczycy ( $48,13 \pm 31,08$  ng/ml), oraz ograniczeniem wzrostania wewnątrzmacicznego płodu ( $52,73 \pm 30,44$  ng/ml). Natomiast stężenie we krwi pępowinowej w przypadku ciąży powikłanej ograniczeniem wzrostania wewnątrzmacicznego płodu statystycznie niższe ( $7,97 \pm 4,40$ ). Duża liczba analizowanych danych, głównie klinicznych była podstawą rozdziału 4.7.- podsumowanie wyników. Ten rozdział poprzedzający dyskusję niezwykle przydatny, pozwolił na uporządkowanie i podsumowanie uzyskanych danych. Szczególnie istotne znaczenie mają tabele podsumowujące stężenia leptyny we krwi pępowinowej i żyłnej w różnych sytuacjach powikłań ciąży. Na uwagę zasługuje fakt uzyskiwania danych klinicznych nie tylko na podstawie wywiadu z pacjentką, ale na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej.

Dyskusja została przeprowadzona poprawnie zarówno w aspekcie teoretycznym, analizy stężeń leptyny we krwi i tkankach zwierzęcych jak również klinicznym, praktycznego wykorzystania odmiennych wartości tego neurohormonu w różnych

stanach patologii ciąży. W tym rozdziale doktorantka wykazała się wszechstronną znajomością tematu, umiejętnością i łatwością omówienia wyników badań własnych i porównania ich z najnowszymi wynikami innych autorów. Uzyskano różne wartości leptyny zależne od sposobu ukończenia ciąży, towarzyszących powikłań oraz wskaźnika BMI. Ze względu na różnorodność danych i przekrojowy charakter badania, a jednocześnie niewielką liczebność wyodrębnionych podgrup pacjentek, doktorantka wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań. W podrozdziale dyskusji 5.1 Przydatność kliniczna prowadzonych badań i cele dalszych badań mgr M.Stefaniak wyraźnie zwraca uwagę na ograniczenia praktycznego zastosowania uzyskanych danych. Zatem zaprezentowane wnioski, stanowią w części podsumowanie wyników – wnioski 1 i 2, pozostałe sformułowane zostały poprawnie i odpowiadają na założone cele pracy. Warto wyraźnie opisać uzyskane dane dotyczące wartości referencyjnych, zwłaszcza w przygotowaniu pracy do druku.

Oceniana rozprawa na stopień doktora nauk medycznych stanowi samodzielny dorobek mgr M.Stefaniak, świadczy o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej w dziedzinie odpowiadającej tematowi pracy oraz wskazuje na umiejętność planowania i realizacji prac naukowych. Muszę jednak zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia, w tytule rozprawy doktorantka użyła określenia poziom leptyny, natomiast w tekście poprawnie we wszystkich rozdziałach, w szczególności w wynikach i dyskusji występuje określenie - stężenie leptyny, ale czasami pojawia się niestety również wymiennie „poziom”. W materiale i metodzie nie opisano jednoznacznie czy krew pępowinową pobierano przez nakłucie naczyń pępowinowych, jeżeli tak, to jakich - żyły czy tętnicy? Użyto sformułowania „wykrzepiacz” należałoby użyć fachowego medycznego określenia składnika zawartego w próbkach do których pobierano krew. W rozdziale wyniki dane znajdujące się w tabelach powielane są w formie grafów, bardziej czytelnych i wyraźnie prezentujących różnice między badanymi grupami. Na dużą liczbę tabel i rycin składają się również dane, które nie różnią się znamienne statystycznie, a również zostały zobrazowane graficznie, ale umieszczone w ostatniej części rozprawy, jako załącznik nr 6. W tekście pojawiło się również kilka błędów stylistycznych, które wymagają korekty w przygotowaniu pracy do druku (m.in. str. 7 „..stanowiło 194 zdrowych kobiet”, „...wykonano za pomocą ELISA”, str 44 „...włączono 379 kobiety rodzące.”, w wynikach w każdym zdaniu występuje „stężenie leptyny”.

Rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Stefaniak to wartościowe opracowanie naukowe, aktualne tematycznie i dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie.

Podsumowując stwierdzam, że drobne uwagi krytyczne nie mają wpływu na ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Doktorantka w pełni odpowiedziała na zagadnienia postawione w celu pracy i wykazała się dużą wiedzą kliniczną i teoretyczną w temacie badania.

Rozprawa doktorska 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” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora nauk o zdrowiu oraz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Małgorzaty Stefaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na olbrzymi materiał badawczy, bardzo istotne analizy kliniczne i statystyczne, ciekawą dyskusję, a także skrupulatne opracowanie istniejących danych w tym zakresie praca zasługuje na wyróżnienie. Wnioskuje zatem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Stefaniak .

Kierownik  
Katedry i Kliniki Neonatologii  
dr hab.prof.nadzw. Barbara Królak-Olejnik

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA NEONATOLOGII

dr hab. Barbara Królak-Olejnik prof.nadzw.