

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Łętek

pt „ CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U MŁODYCH KOBIET
Z ZESPOŁEM POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW”

Przedstawiona mi do recenzji praca dotyczy oceny występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). W tym zespole obok stanowiących główny cel leczenia nieprawidłowości hormonalnych i ginekologicznych często występują otyłość, zaburzenia metaboliczne związane z insulinopornością, aterogenny profil lipidowy, nadciśnienie tętnicze. U pacjentek z PCOS częściej niż z w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju choroby niedokrwiennej serca w okresie pomenopauzalnym.

We wstępie Doktorantka przedstawiła objawy i obowiązujące kryteria rotterdamskie rozpoznania zespołu policystycznych jajników. Omówiła koincydencję PCOS, zespołu metabolicznego oraz chorób sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem klasycznych jak i szeregiem nowych czynników ryzyka sercowo naczyniowego zarówno biochemicznych: markery stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, hemostazy, aterogennych frakcji lipidowych jak i obrazowych: ocena rozszerzalności tętnicy ramiennej indukowanej niedokrwieniem (FMD), grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej, zwapnienia w tętnicach wieńcowych. W rozdziale tym został również poruszony problem zaleceń co do modyfikacji stylu życia dla kobiet z PCOS. W zakończeniu rozdziału Doktorantka podsumowała dotychczasowe badania zwracając uwagę na kwestię nie do końca sprecyzowanych i pewnych kryteriów rozpoznania PCOS, braku badań długoterminowych czy oceniających szerzej, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet już w młodym wieku. Podkreśliła, że szeroka diagnostyka umożliwi wyodrębnienie kobiet zagrożonych rozwojem chorób sercowo-naczyniowych co pozwoli na szybkie wprowadzenie profilaktyki. Wstęp stanowi bardzo rzeczowe wprowadzenie w tematykę badań podjętych w pracy. Choć ta część jest napisana dość sprawnie i przekazuje dużo cennych informacji, to w niektórych fragmentach zawiera pewne nieścisłości w nomenklaturze, które wymagają korekty przed ewentualną publikacją. Należy bardziej zwrócić uwagę czy dany parametr jest czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych czy markerem wczesnego stadium miażdżycy (subklinicznej) czy markerem choroby sercowo-naczyniowej np. str 22 podrozdział 1.7 cytuję „ w dużej metaanalizie...markerów CVD stwierdzono, że kobiety z POCS wykazują podwyższony

poziom białka CRP (48 badań), homocysteiny (24 badania)... Nie ulega wątpliwości, że w zespole policystycznych jajników występuje zwiększony poziom markerów zdarzeń sercowo-naczyniowych.” Wymienione parametry są uważane np. za markery stanu zapalnego, a ich zwiększone stężenie we krwi (sformułowanie bardziej poprawne niż poziom) jest uznawane za czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, w pracy tej nie analizowano markerów zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że byłoby czytelniej jakby opisane tu nowe markery ryzyka sercowo-naczyniowego pogrupować tak jak w celach pracy na badania laboratoryjne i obrazowe. We wstępie doktorantka opisała badania obrazowe nie analizowane w tej pracy natomiast nie odniosła się do ocenianego badania echokardiograficznego.

Wstęp dobrze uzasadnia celowość podjętych badań oraz płynnie wprowadza do dalszych części rozprawy.

Zasadniczym celem pracy była ocena czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników, które podzielono na czynniki antropometryczne, laboratoryjne, obrazowe.

Autorka objęła badaniami grupę 118 młodych kobiet (18-45 lat), 80 kobiet z rozpoznaniem na podstawie kryteriów rotterdamskich zespołem policystycznych jajników oraz 38 losowo wybranych kobiet bez PCOS (grupa kontrolna). W rozdziale „Materiał i metody badawcze” zawarła kryteria włączenia i wyłączenia, opis ankiety dla pacjentek, zastosowane definicje dla regularnej aktywności fizycznej i dodatniego wywiadu rodzinnego, opisy metod biochemicznych, pomiarów antropometrycznych i obrazowych. Kryteria wyłączenia podane w tej części należałoby uzupełnić co najmniej o dodatkowe kryterium wspomniane w pracy poniżej czyli przyjmowanie leków mogących wpłynąć na wyniki badań. Co do grupy kontrolnej należałoby uściślić skąd rekrutowano osoby, czy były to pacjentki zdrowe (a nie tylko bez PCOS) i jak to zdrowie zweryfikowano. Opis metod badawczych sugerowałabym podawać w takiej kolejności jak są sformułowane cele pracy i przedstawiane wyniki. Opis pomiarów antropometrycznych powinien zawierać wzór zastosowany do obliczania BMI oraz przedziały dla prawidłowej i podwyższonej masy ciała (nadwaga, otyłość). Opis metod biochemicznych należałoby uzupełnić o brakujące dane, takie jak czas i warunki wykrzepiania krwi oraz wirowania. Czy oznaczenia były wykonane w osoczu czy surowicy, czy materiał do oznaczeń przechowywano, a jeśli tak to w jakiej temperaturze?

Rozdział „Wyniki” otwiera charakterystyka kliniczna grupy badanej i kontrolnej, porównanie pomiarów antropometrycznych. Zabrakło tu jednak oceny istotności statystycznej odsetek pacjentek z nadwagą i otyłością pomiędzy grupami. Analiza porównawcza badanych

czynników klinicznych oraz biochemicznych pomiędzy grupą pacjentek z PCOS i grupą kontrolną została przedstawiona w tabeli 1, a obrazowych w tabeli 2. Pacjentki z PCOS były starsze, charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem masy ciała i wskaźnikiem talia/ biodra – BMI, wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów, stwierdzono również u nich wyższe stężenie glukozy i HOMA-IR a niższe małych gęstych LDL. Grupy nie różniły się stężeniem molekuł adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1). Parametry echokardiograficzne były podobne w obu grupach natomiast niższa była wartość wskaźnika FMD w grupie badanej. Układ tej części jest przejrzysty, pojawiła się jednak nieścisłość co do istotności frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy opisem wyników a wartością **p** w tabeli 2. Kolejne analizy dotyczą porównania podgrup, grupy badanej podzielonej w zależności od dodatniego wywiadu rodzinnego, palenia papierosów i uprawiania regularnej aktywności fizycznej. W rozdziale 4.4 pojawiło się sformułowanie „analiza wieloczynnikowa” jednak w tabeli przedstawiono porównanie podgrup pacjentek wg podziału zależnie od dodatniego wywiadu rodzinnego. W kolejnym rozdziale dość szczegółowo Doktorantka przedstawiła analizy oceniające związek masy ciała, otyłości brzusznej z parametrami klinicznymi, biochemicznymi i laboratoryjnymi u pacjentek z PCOS i w grupie kontrolnej. Pewne zastrzeżenia budzi Tabela VI w tytule powinno znaleźć się dokładne określenie podgrupy dla BMI >25 kg/m² -pacjentki z tylko z nadwagą (BMI >25 kg/m² , < 30 kg/m²) czy również z otyłością, najpewniej na etapie redagowania pracy źle uzupełniono kolumnę trzecią (SD). Tabela VII przedstawia korelacje BMI z czynnikami ryzyka klinicznymi, biochemicznymi obrazowymi, w grupie pacjentek z PCOS i w grupie kontrolnej, dodatkowo zależność BMI i HOMA -IR przedstawiono na wykresach Ryciny 2 i 3, które należałoby uzupełnić o podanie jednostek. Tabela VIII przedstawia porównanie analizowanych czynników w grupie pacjentek z PCOS w zależności od występowania otyłości brzusznej z kolei w tabeli IX zamieszczono współczynniki korelacji WHR z parametrami gospodarki lipidowej, węglowodanowej, markerami zapalenia i dysfunkcji śródbłonna. Dla zwiększenia czytelności pracy w mojej opinii w w/w tabelach należałoby zachowywać stały, a nie przypadkowy porządek przedstawianych parametrów oraz podać wyniki dla wszystkich parametrów (np. w tabeli III, IV z czynników obrazowych przedstawiono jedynie wartości FMD, brak danych echokardiograficznych, w tabeli V brak np. porównania frakcji wyrzutowej lewej komory, w tabeli VI przedstawiono tylko E') lub opisać brak istotności różnic czy korelacji w tekście, nie zostawiając czytającego w niepewności, czy zależność w ogóle była analizowana. W podrozdziałach 4.7 i 4.8 Doktorantka przedstawiła, istnienie zależności pomiędzy

zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i stanem zapalnym, a czynnością śródbłonna oraz stanem zapalnym, a parametrami metabolicznymi w grupie kobiet z PCOS czego nie obserwowano w grupie kontrolnej. Z kolei w podrozdziale 4.9 stwierdzono, że regularna aktywność była związana z wyższym stężeniem HDL, niższym CRP jedynie w grupie badanej i nie miała wpływu na pozostałe oceniane parametry.

W zwięzłej Dyskusji Doktorantka zestawiała wyniki własne z danymi z piśmiennictwa, wykazując się znajomością tematu. W sposób rzetelny, wyważony i uporządkowany, próbowała wyjaśnić przyczyny rozbieżności między wynikami własnymi, a danymi literaturowymi co sprawiło, że Jej szczegółowe interpretacje i argumentacje są przekonujące. Za bardzo cenne uważam zamknięcie przez Doktorantkę Dyskusji wskazaniem konieczności szerszego spojrzenia lekarskiego na kobiety z zespołem policystycznych jajników. Przedstawienie propozycji formy kontroli mającej na celu ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowanie profilaktyki w oparciu o wyniki pracy.

Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę odpowiadają, a nawet przekraczają zakres odpowiedzi na postawione w pracy cele. Punkt 5 wymaga przeredagowania w początkowej części gdyż w aktualnej formie podaje sprzeczne informacje (**Istotny wpływ** nadwagi otyłości na funkcję śródbłonna ...mierzoną za pomocą testu rozszerzalności tętnicy ramieniowej oraz **brak tego wpływu** ...), natomiast trafnie sformułowano drugą część tego wniosku. Na podstawie niezbyt licznej grupy kontrolnej nie wyciągałabym tak radykalnego wniosku jak w punkcie 6.

Układ pracy jest zwarty i typowy dla rozprawy doktorskiej. Praca składa się z 72 stron z maszynopisu, w tym 12 tabel i 13 rycin. Doktorantka prawidłowo cytuje 112 pozycje piśmiennictwa. Pracę poprzedza spis treści i poręczny wykaz stosowanych skrótów, wykazy tabel i rycin, a wieńczy streszczenie pracy w j. polskim i angielskim. W załączniku pracy znalazł się protokół badania. W pracy zachowano właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi jej częściami.

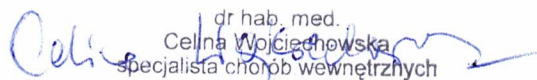
Podsumowując swoją recenzję uważam, że praca jest oryginalna, dotyczy zagadnień aktualnych i istotnych, a jej wyniki są interesujące. Myślę także, że po uporządkowaniu i skorygowaniu wspomnianych nieścisłości wyniki są warte popularyzacji. Pragnę podkreślić, że wymienione w recenzji uwagi i sugestie nie przekreślają mojego pozytywnego odbioru pracy.

Stwierdzam więc, że rozprawa doktorska lek. Agnieszki Łętek pt. „CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U MŁODYCH KOBIET Z ZESPOŁEM

POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW” 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.). Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie tej pracy doktorskiej i dopuszczenie lek. Agnieszki Łętek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze 2020-08-07

Z poważaniem


dr hab. med.
Celina Wojciechowska
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
9954294

Dr hab. n.med Celina Wojciechowska
II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Medyczny w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach