

dr hab. med. Paweł Rzymki
Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 8 stycznia 2019r

Recenzja rozprawy doktorskiej lek Anny Hałabury

pt: "Porównanie objawów zespołu klimakterycznego, objawów depresji, profilu hormonalnego i wybranych parametrów metabolicznych u kobiet po menopauzie naturalnej i chirurgicznej"

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska przygotowana przez lek. Annę Hałaburę dotyczy powiązania ze sobą objawów klimakterycznych z depresją i oceną gospodarki hormonalnej i metabolicznej. Dotyka ona ważnego zagadnienia medycznego i społecznego, bowiem z następstwami menopauzy, naturalnej czy chirurgicznej, borykają się kobiety na całym świecie. Szczególnie istotne z punktu widzenia medycznego są zmiany w układzie krążenia, podwyższone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby metaboliczne jak chociażby cukrzyca, czy zaburzenia statyki, nietrzymanie moczu a w wieku podeszłym osteoporoza i ryzyko złamań szyjki kości udowej. Na przestrzeni ostatnich dekad zmieniał się również radykalnie pogląd na mechanizmy następstw klimakterium jak również podejście do ich leczenia. Podjęcie pracy o dużym znaczeniu w aspekcie jatrogennej wywoływanej menopauzy i jej odniesienie do naturalnego jej przebiegu jest ciekawym ujęciem tematu. Praca liczy 54 strony i posiada typowy układ pracy badawczej składający się ze wstępu, celu pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji i wniosków. Zachowano prawidłowe proporcje pomiędzy częściami pracy. Dysertacja przygotowana została w oparciu o 86 pozycji piśmiennictwa zagranicznego oraz polskiego w przeważającej części z ostatnich 10 lat, które zostały dobrane i cytowane prawidłowo. Załączono również wykaz skrótów użytych w pracy, ankietę oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Do zdefiniowania klimakterium wybrano klasyfikację wieku reprodukcyjnego STRAW+10 jako podstawę do osadzenia w biologicznym czasie zjawiska menopauzy w stosunku do często niejednorodnej zbiorowości kobiet w tym okresie. System ten bazuje na rzeczywistych zmianach w zakresie gospodarki FSH, Estradiolu, AMH w powiązaniu z klinicznymi aspektami zmian zachodzących w organizmie kobiety. Skala ta oprócz waloru naukowego w postaci prostoty, uniwersalności, powtarzalności i możliwości prospektywnej oceny może być stosowana również klinicznie. Tym bardziej, że badana grupa obejmowała wiekiem dość szeroki zakres. W dalszej części wstępu wyjaśniono szczegółowo mechanizmy endokrynologiczne menopauzy płynnie przechodząc do omówienia zespołu klimakterycznego. Konsekwencją podjętego tematu jest również szczegółowe przedstawienie depresji z jej mechanizmami neuroendokrynnymi.

Cel pracy sformułowano jasno. Wystarczająco szczegółowo i zarazem syntetycznie omówiono dobrane metody badawcze. Scharakteryzowano badaną grupę, przedstawiono jednoznaczne kryteria włączenia i wykluczenia z badania, opisano metody laboratoryjne wraz z zastosowanymi odczynnikami oraz współczynnikami jakościowymi badań. Do oceny nasilenia objawów zespołu klimakterycznego zastosowano indeks Kuppermana, co jest w pełni uzasadnione. Skala ta ma ugruntowane znaczenie naukowe i jest narzędziem po które sięga się współcześnie. Do oceny depresji wybrano skalę Hamiltona, która ma również ugruntowaną pozycję w piśmiennictwie, choć współcześnie sięga się po nią rzadziej. Najbardziej rozpowszechniony w Polsce jest Inwentarz Depresji Becka. Skala Becka posiada pewną dywergencję w stosunku do obowiązujących kryteriów diagnostycznych DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) oraz ICD, a skali Hamiltona zarzuca się niską trafność treściową, nieadekwatność pozycji testowych, co mimo wielowymiarowości czyni ją trudniejszą interpretacyjnie. Stąd powstają nowe skale jak chociażby CESD-R (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - Revised), które nie kwestionując poprawności oceny psychometrycznej starszych skal jak Becka czy Hamiltona, zajmuje mniej czasu i kładzie większy nacisk na swoiste występowanie objawów afektywnych, w szczególności nastroju depresyjnego. Warto

byłoby przybliżyć w pracy motywy wyboru skali Hamiltona 17 punktowej a nie 21 punktowej i bliżej scharakteryzować jej przydatność w niniejszej pracy.

W rozdziale wyniki zwraca uwagę staranne sporządzenie tabel i rycin, choć z niewielką ilością tekstu płynnie wprowadzającego w kolejne analizy. Dobór badanych grup menopauzy naturalnej i chirurgicznej jest ciekawym ujęciem tematu, szczególnie z punktu widzenia klinicznego. Potwierdzeniem prawidłowości rekrutacji do grup jest brak istotnych statystycznie różnic w parametrach socjodemograficznych oraz wieku menopauzy pomiędzy grupą menopauzy naturalnej i jatrogennej. Zaobserwowany brak istotnych różnic w nasileniu objawów zespołu klimakterycznego pomiędzy badanymi grupami może wynikać z faktu stosunkowo długiego czasu od wystąpienia ostatniej miesiączki. Ciekawej analizie dostarcza również jakościowa ocena objawów zespołu klimakterycznego, choć zaobserwowane różnice nie są statystycznie istotne. Podobnie nie wykazano różnic w ocenie za pomocą skali Hamiltona, ale po analizie składowych 17-punktowej skali różnice wykazano w zakresie objawów somatycznych niepokoju i lęku. Częściej dotyczyły one kobiet po menopauzie chirurgicznej. Podobnie w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej nie zaobserwowano istotnych różnic a w zakresie parametrów hormonalnych różnicę wykazano w przypadku testosteronu oraz indeksu wolnego testosteronu, i to mimo znacznego rozrzutu wyników. Ciekawych spostrzeżeń dostarcza analiza korelacji. Spośród wielu nieistotnych, wyróżnia się ujemna korelacja indeksu Kuppermana z dochodem i dodatnia ze skalą Hamiltona, stężeniem insuliny w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT) w grupie kobiet z menopauzą chirurgiczną. Znacznie mniej nasilone a często nieistotne były za to korelacje w grupie kobiet z menopauzą naturalną. Zaskakująca natomiast jest dodatnia korelacja indeksu Kuppermana z indeksem masy ciała (BMI) w grupie z menopauzą chirurgiczną.

Dyskusja prowadzona jest płynnie i przytoczonych jest wiele istotnych danych socjodemograficznych, w tym specyficznych dla województwa objętego badaniem. Doktorantka prawidłowo omawia i interpretuje otrzymane wyniki w zakresie parametrów antropometrycznych i laboratoryjnych, przywołując opisane wcześniej mechanizmy endokrynologiczne i metaboliczne. Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego jest omówienie nasilenia zespołu klimakterycznego w powiązaniu z

pozostałymi wynikami. Doktorantka przeanalizowała je wnikliwie, zauważając m.in. zaskakujący brak korelacji indeksu Kuppermana z czasem jaki upłynął od ostatniej miesiączki. Pozostałe korelacje zostały również prawidłowo zinterpretowane w odniesieniu do literatury zarówno światowej jak i badań polskich. Szczególnie interesująca jest interpretacja dodatniej korelacji nasilenia objawów menopauzy a BMI. Z jednej strony można by spodziewać się wyższych stężeń estrogenów i łagodniejszego przebiegu menopauzy wraz z wyższym BMI, z drugiej strony przeważa prawdopodobnie mechanizm działania nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej skórnej jako swoistego izolatora, utrudniającego oddawanie nadmiaru ciepła. Równie dobrze doktorantka omawia problematykę depresji, jej odniesień do menopauzy naturalnej, chirurgicznej, sytuacji położniczej i środowiskowej. W dyskusji widać ponadto spójność naukową i zawodową objawiającą się kierowaniem pacjentek z cięższą formą depresji ocenianą zastosowaną skalą Hamiltona do konsultacji psychiatrycznej. Nade wszystko wartością tej pracy jest próba odpowiedzi na pytanie o różnice w menopauzie chirurgicznej w stosunku do naturalnej. Lek Anna Hałabura poświęciła dokładnemu omówieniu zagadnień psychiatrycznych w przypadku usunięcia jajników szczególną uwagę, powiązując je również z zaburzeniami w sferze seksualnej. W dalszej części dyskusji omówiono wyniki dotyczące gospodarki lipidowej, węglowodanowej i hormonalnej oraz porównano je z aktualnym piśmiennictwem. Znajdziemy tam wiele implikacji klinicznych w postaci chorób ogólnoustrojowych, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemie, ponownie na niekorzyść grupy z menopauzą chirurgiczną. Znacząco rozwinięta jest dyskusja w zakresie interpretacji wyników hormonalnych i poparta wartościowymi pracami. Zwrócono przy tym szczególną uwagę nie tylko na samo nasilenie objawów menopauzy, ale również na konsekwencje zdrowotne, zaburzenia kognitywne, zaburzenia libido i wskazano możliwości farmakoterapii. Szczególnie ciekawe jest powiązanie ze sobą zagadnień menopauzy, stężeń hormonów oraz zaburzeń depresyjnych i to w aspekcie złożonej farmakoterapii wszystkich tych elementów. Pobieźnie omówiono problematykę osteoporozy, która nie była przedmiotem badań, a częstość jej występowania oraz następstwa zdrowotne istotne są dopiero w wieku późniejszym, wykraczającym poza ramy kryterium naboru do badania. Dyskusję



należy ocenić jako zgrabną, syntetyczną, opartą o aktualne piśmiennictwo. Brakuje nieco próby odpowiedzi na pytanie, dlaczego tak wielu zależności nie udało się wykazać w dysertacji, a więc spojrzenia metodologicznego na uzyskane wyniki.

Całość pracy napisano zwięźle, założenia zostały przedstawione jasno, metody dobrane prawidłowo, analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń. Pewien niedosyt we wstępie pracy pozostawia omówienie czynników modyfikujących wystąpienie menopauzy, poza ich wymienieniem wspomniano o jakościowej zmianie w zakresie tylko jednego z nich (przyspieszenie wieku przekwitania o 3 lata w przypadku palenia papierosów). Doktorantka posługuje się wyłącznie i często terminem uderzeń gorąca, które są powszechne w użyciu, jednak odwołując się do terminologii STRAW +10 przyjętej w pracy właściwe byłoby również stosowanie nazwy: objawy wazomotoryczne. Stosunkowo niewiele uwagi poświęcono interesującej patofizjologii powyższych objawów, szczególnie Temperatury Wnętrza Ciała (Core Body Temperature), jej dyskretnym podwyższeniom oraz zawężeniom topograficznym i strefie neutralnej pod względem aktywacji układu noradrenergicznego. Istnieje wiele dowodów na mechanizmy centralne tych objawów, jak chociażby reakcja na klonidynę, alfa2-agonistów które tłumią uderzenia gorąca oraz johimbinę czy alfa2-antagonistów działające przeciwnie. W mechanizmy te zaangażowane są również układ serotoninowy, metabolizm tryptofanu, a złożona ich natura wiąże się też z odmiennymi mechanizmami w ciągu doby oraz w różnych fazach snu. Jest to też istotne z powodu podjęcia tematyki depresji u pacjentek. W części wstępu stosunkowo mało uwagi poświęcono następstwom menopauzy jak atrofii urogenitalnej, nasilenia zaburzeń statyki narządów płciowych, nietrzymania moczu lub pęcherza nadreaktywnego, które mogą również znacząco wpływać na stan psychiczny kobiet. Aspekt ten również rozwinięto w mniejszym stopniu w rozdziale dyskusja, a dotyczy bardzo często kobiet w wieku mieszczącym się w zakresie badanych grup. Drobnym niedosyt pozostawia również omówienie czynników wpływających na występowanie depresji w okresie menopauzy, tj pominięcie przyczyn genetycznych jak polimorfizm genu MAOA na krótkim ramieniu chromosomu X, którego działanie odbywa się poprzez wspomniany wcześniej układ serotoninowy. Czynnikiem socjoekonomicznym należałoby również poświęcić nieco więcej uwagi. W pracy dokonywano pomiaru

Alu.

obwodu talii - należałoby wskazać również dokładniej metodykę pomiarową. Nie podano również zakresu czasowego przeprowadzonych badań.

W pracy nie dopatrzyłem się błędów językowych, z drobnych uwag edytorskich należałoby pominąć stronę 18 która pozostaje pusta, a w przypadku niektórych stron przemieszczeniu uległy tytuły tabel lub rycin i same tabele, znajdujące się przez to na osobnych stronach (strony 22, 24, 26, 27-30). W spisie piśmiennictwa (pozycja 24, 29 i 34) źródłom internetowym nie nadano daty wejścia na stronę (URL). Powyższe usterki lub niedociągnięcia pozostają bez związku z wysoką wartością merytoryczną przeprowadzonych badań oraz całości dysertacji, mogą stanowić jednak wskazówki do przyszłych publikacji w czasopismach naukowych.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. Anny Hałabury przygotowana pod kierunkiem dr hab. med. Radosława Słopienia spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna zgodnie z art 13 ust 1 ustawy z dnia 13 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późn. zm.). Stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego: objawów zespołu klimakterycznego w powiązaniu z zaburzeniami depresyjnymi oraz aspektami hormonalnymi i metabolicznymi w zależności od naturalnego lub jatrogennego wystąpienia menopauzy.

Dlatego z przekonaniem zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Anny Hałabury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Paweł Rzymki
specjalista ginekolog położnik
tel. 605-393096
2652298

