Prof. dr hab. med. Katarzyna Cypryk
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 16.08.2021

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych Małgorzaty Jacewicz-Święckiej na temat „Ocena zaburzeń metabolicznych oraz płodności u pacjentek z zespołem policystycznych jajników w obserwacji długoterminowej"

promotor: Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęstszym zaburzeniem endokrynologicznym u kobiet w wieku rozrodczym. Rozpoznaje się go na podstawie kryteriów rotterdamskich. Stwierdzenie 2 spośród 3 objawów, do których należą hiperandrogenizm kliniczny lub biochemiczny, zaburzenia miesiączkowania o typie oligomenorrhea oraz obraz policystycznych jajników w badaniu, po wykluczeniu potencjalnych przyczyn obserwowanych objawów. Jednym z elementów patogenetycznych tych zaburzeń może być insulinooporność i hiperinsulinemia, poprzez wpływ na produkcję androgenów jajnikowych i biodostępność androgenów, co łączy ten zespół z szeroko rozumianymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Z drugiej strony wiodącym zaburzeniem, odbieranym jako dotkliwa, bardzo ważna życiowo kwestia jest trudność bądź niemożność zajścia przez kobietę w ciążę (ok. 80% kobiet z PCOS ma cykle bezowulacyjne). Z tego powodu wybór tematu badania przez Doktorantkę uważam jako uzasadniony i cenny.

Już z samej definicji PCOS wynika, że obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany – od praktycznie bezobjawowego, do zaburzeń istotnie obniżających jakość życia. Z tego powodu ocena częstości występowania PCOS jest praktycznie niemożliwa do ustalenia i co za tym idzie skala problemów medycznych nie może zostać wiarygodnie oszacowana.

W tym kontekście wysiłek lek. Małgorzaty Jacewicz-Święckiej zmierzający do oceny zaburzeń metabolicznych oraz płodności u pacjentek z zespołem policystycznych jajników w obserwacji długoterminowej jest bardzo cenny, bowiem pozwala na wgląd w *quasi* naturalny przebieg zaburzeń. Piszę *quasi naturalny* a nie naturalny, bowiem większość kobiet była leczona z powodu niepłodności skutecznie i zaszła w ciążę, co mogło mieć wpływ na ostateczne wyniki. Nie znalazłam w przytoczonych danych informacji ile kobiet zaszło w ciążę spontanicznie, a ile skorzystało z terapii hormonalnej lub terapii wspomaganego rozrodu, co mogło modyfikować trwale niektóre badane parametry i mieć wpływ na wskaźniki metaboliczne i biochemiczne w długotrwałej obserwacji. Mimo to, dla mnie jako klinicysty, chyba najważniejsza z całego badania jest informacja, że wraz z wiekiem u dużej części kobiet z PCOS dochodzi do zmniejszenia nasilenia, a nawet normalizacji zaburzeń, co stwierdziła w swojej obserwacji lek. Małgorzata Jacewicz-Święcka. Jest to bardzo ważna obserwacja, która daje nadzieję kobietom z PCOS starającym się o ciążę.

Do obserwacji Doktorantka włączyła 31 kobiet, po średnio 121 miesiącach od rozpoznania PCOS wg kryteriów rotterdamskich, u których wówczas nie stwierdzano zaburzeń tolerancji glukozy. Jak rozumiem, pacjentki na początku obserwacji miały oznaczoną insulinowrażliwość na podstawie klamry metabolicznej, natomiast na koniec badania wskaźniki były oceniane na podstawie metod pośrednich. Można żałować, że nie udało się ocenić insulinowrażliwości na koniec obserwacji metodą klamry metabolicznej, która jest złotym standardem, szczególnie cennym dla oceny indywidualnej i w małych populacjach. Porównanie wstępnych i końcowych pośrednich wskaźników wrażliwości na insulinę jest bardzo cenną i punktu klinicznego wartościową obserwacją, jednak oparcie się na „złotym standardzie" byłoby daleko bardziej uprawnione do wyciągania wniosków (wniosek 3 str. 19). Z metodologii badań nie wynika jasno jakimi metodami były wykonywane oznaczenia parametrów biochemicznych na początku obserwacji i na końcu (10 lat różnicy) i czy parametry te można porównywać bezpośrednio?.

Kobiety otyłe, z insulinoopornością, niskim stężeniem HDL, podwyższonym TG i podwyższonym glukozy na czczo częściej rozwinęły zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Cechy te należą do ogólnych czynników ryzyka cukrzycy, nie dziwi więc że także w tej populacji potwierdziły się. Ciekawa byłaby odpowiedź na pytanie

czy FAI (indeks wolnych androgenów), jedyny istotnie różniący te grupy parametr powiązany bezpośrednio z PCOS był niezależnym czynnikiem ryzyka IGT/IFG.

W rozdziale *Materiał i Metody* opisano szereg badań, których dokładnej analizy nie znalazłam w późniejszych etapach pracy np. składu masy ciała, stężenia Hba1c. Myślę, że wyniki mogłyby być ciekawe i wnieść nowy aspekt do prowadzonego badania.

Doceniając wysiłek intelektualny, mnogość wykonanych badań, w tym biochemicznych, a także analiz statystycznych oraz ogólny wkład pracy i opublikowanie wyników badań w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* o wskaźniku oddziaływania (IF – 3.303) nie mogę nie odnieść się, jako recenzent, do pewnych uchybień redakcyjnych. Główna uwaga dotyczy wniosków z przeprowadzonych badań. Jeśli za podstawę dysertacji przyjąć 2 publikacje oryginalne, to wnioski zawarte na str. 19 i 92 nie wynikają bezpośrednio z publikowanych wyników, a przynajmniej nie są wnioskami z tych prac. Jeśli natomiast dołączyć wyniki zawarte na 15-18, to są one udokumentowane w sposób bardzo lakoniczny. Ponadto wnioski w rozdziale „Rozprawa doktorska" str. 19 nie są tożsame z wnioskami zawartymi w Streszczeniu w języku angielskim (str. 89/90) i polskim (str. 92), co wprowadza duże zamieszanie. Być może dobrym rozwiązaniem byłoby ogólne podsumowanie wyników zakończone wnioskami z badań.

Na koniec pragnę podkreślić duży, zwarty tematycznie dorobek publikacyjny lek. Małgorzaty Jacewicz-Święckiej, co świadczy o jej wysokiej umiejętności zaplanowania i prowadzenia badań naukowych, a także o skuteczności w propagowaniu wyników na forum międzynarodowym.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z nadesłaną dokumentacją stwierdzam, że rozprawa lek. Małgorzaty Jacewicz-Święckiej spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, zawarte w art.13 Ustawy a dn. 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (DZ.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm) oraz art. 179 Ust. 1 ustawy z dn. 03 lipca 2018 r. (Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce – Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). W tym stanie rzeczy zwracam się z prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w

Białymstoku o przyznanie lek. Małgorzacie Jacewicz-Święckiej tytułu doktora nauk medycznych.

Z poważaniem

K. Cypryk

Prof. dr hab. med. Katarzyna Cypryk