Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła
Kierownik Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych
oraz Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Katowice, ul. Ceglana 35

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Agnieszki Łebkowskiej

na temat:

„Znaczenie hormonu anty-müllerowskiego w patogenezie zespołu policystycznych jajników u kobiet z cukrzycą typu 1"

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest heterogennym zespołem o złożonej i wciąż nie do końca poznanej etiologii oraz o różnej symptomatologii. Należy on obecnie do najczęściej występujących zaburzeń hormonalnych u kobiet w wieku rozrodczym.

Na obraz kliniczny tego zespołu składają się zaburzenia miesiączkowania, objawy hiperandrogenizacji pod postacią hirsutyzmu, trądziku, oraz wielopęcherzykowej budowy jajnika. W zespole PCOS występuje też szereg zaburzeń metabolicznych, wśród których wymienia się m.in. zwiększone ryzyko występowania otyłości, insulinooporności, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. PCOS występuje znacznie częściej u kobiet z cukrzycą typu 1 (T1DM), jednak patogeneza tego zespołu u kobiet z T1DM nie jest wyjaśniona. Jednym z prawdopodobnych patomechanizmów powstawania PCOS w tej grupie kobiet jest wpływ nadmiaru egzogennej insuliny na jajnik.

Z kolei hormon anty-müllerowski (*AMH*), który stał się obiektem zainteresowań naukowych Doktorantki, bierze czynny udział w regulacji wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, będąc markerem rezerwy czynnościowej jajników. Doktorantka wysunęła hipotezę, że stężenie AMH i profil hormonalny kobiet z PCOS

i T1DM są zbliżone do obserwowanych u kobiet z PCOS bez T1DM i postawiła następujące cele swojej pracy:

1. Ocena porównawcza stężenia AMH, profilu hormonalnego, ocena ultrasongraficzna jajników w grupach kobiet z PCOS i T1DM, z T1DM bez PCOS, z PCOS bez T1DM oraz zdrowych kobiet.
2. Ocena zależności między AMH a profilem hormonalnym i parametrami ultrasonograficznymi jajników w grupie kobiet z PCOS i T1DM.

Przedstawiona tematyka i cele pracy doktorskiej są bardzo aktualne zważywszy na duże zainteresowanie tym tematem oraz nieliczne doniesienia literaturowe.

Rozprawa doktorska została przygotowana na podstawie cyklu dwóch publikacji:

1. „Serum anti-Müllerian hormone concentration in women with polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes mellitus"

Łebkowska A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikołajuk A, Otziomek E, Milewski R, Górska M, Wołczyński S, Kowalska I.

Metabolism. 2016;65(5):804-11. doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.005

oraz

2. „Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome"

Łebkowska A, Kowalska I.

Endokrynol Pol. 2017;68(1):74-78. doi: 10.5603/EP.a2016.0065.

Pierwsza z cyklu przedstawionych prac została opublikowana w Metabolism (Impact Factor 4.375; MNiSW 30) i dotyczy badania o charakterze prospektywnym, kliniczno-kontrolnym. Do badania włączono 89 kobiet : 16 kobiet z PCOS i T1DM (PCOS+T1DM), 21 kobiet z T1DM bez PCOS (T1DM/no-PCOS), 36 kobiet z PCOS (PCOS) oraz 16 zdrowych kobiet (grupa kontrolna), dobranych pod względem wieku i BMI.

Zastosowane w pracy techniki badawcze nie budzą zastrzeżeń. Uzyskane wyniki badań Autorka poddała starannej analizie statystycznej. Opis wyników jest przejrzysty. Doktorantka wykazała w swoich badaniach, że stężenie AMH w surowicy krwi było istotnie wyższe w grupie PCOS+T1DM niż w T1DM/no-PCOS ($p<0,001$). Podobnie, stężenie AMH w PCOS było wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej ($p<0,001$). Obie grupy z PCOS miały porównywalne stężenie AMH. Z kolei stężenie testosteronu w surowicy krwi, objętość jajnika oraz liczba pęcherzyków jajnikowych w obu grupach z PCOS były porównywalne. Liczba pęcherzyków jajnikowych była wyższa w PCOS+T1DM i PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,007$; $p<0,001$) oraz w porównaniu do grupy T1DM/no-PCOS ($p<0,001$; $p<0,001$). W grupach PCOS+T1DM i PCOS stężenie AMH dodatnio korelowało ze stężeniem LH ($r=0,5$, $p=0,036$; $r=0,3$, $p=0,031$) oraz z liczbą pęcherzyków jajnikowych ($r=0,7$, $p<0,001$; $r=0,4$, $p=0,006$). W grupie badanych z T1DM, Doktorantka wykazała istotny niezależny związek między stężeniem AMH, dobową dawką insuliny długodziałającej, objętością jajników, liczbą pęcherzyków jajnikowych a obecnością PCOS. Stężenie AMH stanowiło również jedyny czynnik predykcyjny występowania PCOS wśród kobiet z T1DM (OR=1,73, 95%CI 1,07-2,79, $p=0,023$).

W dyskusji Doktorantka przeanalizowała problemy wynikające z analizy uzyskanych danych. Dyskusja została przeprowadzona w oparciu o dobrze dobrane argumenty, z poczuciem znaczenia swoich badań. Wartości te świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej.

Pracę wieńczą dwa wnioski:

1. Podwyższone stężenie AMH u kobiet z PCOS i T1DM, porównywalne do kobiet z PCOS, potwierdza hipotezę, iż rola AMH w PCOS jest niezależna od występowania cukrzycy.

2. Zbliżony profil hormonalny oraz porównywalne parametry budowy jajnika obu grup z PCOS wskazują, iż fenotyp PCOS w grupie PCOS+T1DM jest podobny do klasycznego PCOS bez T1DM,

mające pełne uzasadnienie w uzyskanych wynikach.

Druga z prezentowanych prac „Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome" autorstwa Łebkowska A, Kowalska I, została opublikowana w Endokrynologii Polskiej (Impact Factor 1.112; MNiSW 15) i jest starannym, dobrze przeanalizowanym przeglądem piśmiennictwa w przedstawianym temacie.

W obu pracach Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością przedmiotu, umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemu badawczego i znajomością literatury w zakresie podjętego tematu.

Na podkreślenie zasługuje również dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki. Lek. Agnieszka Łebkowska jest autorem lub współautorem: 6 publikacji pełnotekstowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach (łączny IF=10,43; MNiSW=124 pkt) oraz 9 doniesień zjazdowych.

Uważam, że przedstawiony mi do recenzji cykl publikacji odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Stawiam zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Agnieszki Łebkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie Jej pracy.

KIEROWNIK
Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Katowice, 15.05.2017

Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła