



Dr hab.med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska

**KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA I PERINATOLOGII
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE**

Adres: ul. Jaczewskiego 8,
20-954 Lublin
Tel.: (81) 724 48 40, 724 47 69
Fax.: (81) 724 48 41
e-mail: elzbieta.poniedzialek@umlub.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK.MED. AGNIESZKI ŁĘTEK

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

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Agnieszki Łętek dotyczy oceny wybranych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS – polycystic ovary syndrome). W mojej ocenie podjęty przez Doktorantkę temat, choć opisywany już w literaturze, jest cały czas aktualny z uwagi na brak jednoznacznych wniosków z dotychczas przeprowadzonych badań. Dodatkowo, jako ginekolog uważam, że jego ogromnym atutem jest interdyscyplinarność: kardiologom pozwala spojrzeć na młodą kobietę z PCOS nie tylko przez pryzmat zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, ale także pod kątem zaburzeń hormonalnych i rozrodczych, a ginekologom daje świadomość innych, poza położniczymi i ginekologicznymi, konsekwencji tego zespołu.

Temat rozprawy jest ważny z praktycznego punktu widzenia: zespół policystycznych jajników to najczęstsza z endokrynopatii i według różnych źródeł może dotyczyć nawet 15 % kobiet. Zespół ten u młodych kobiet jest związany z szeregiem problemów natury tak medycznej jak zaburzenia miesiączkowania i niepłodność, hiperandrogenizm, otyłość, a także psychicznej jak i finansowej (leczenie niepłodności). Dodatkowo jest związany z

późniejszym występowaniem powikłań metabolicznych i zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym. *W tym aspekcie temat pracy podjęty przez Doktorantkę jest niezmiernie ważny z naukowego i klinicznego punktu widzenia, a jej wyniki w istotny sposób mogą poszerzyć wiedzę na temat związku zespołu policystycznych jajników z chorobami układu krążenia i wpłynąć na schemat postępowania diagnostycznego i profilaktycznego.*

Rozprawa doktorska lek.med. Agnieszki Łętek posiada typowy układ i zawarta jest na 91 stronach wydruku komputerowego. Zawiera adekwatny materiał ilustracyjny: 12 tabel i 13 rycin, które są przejrzyste i starannie zaprojektowane. Piśmiennictwo obejmuje 112 pozycji zagranicznych i polskich, w większości opublikowanych przed ponad 10 laty, które zostały prawidłowo zacytowane w tekście rozprawy. Praca jest napisana poprawną polszczyzną, w sposób jasny i co należy podkreślić z uwagi na przedmiot rozprawy, zrozumiały oraz starannie przygotowana edytorsko. Autorka nie ustrzegła się przed drobnymi błędami językowymi i interpunkcyjnymi (np. użycie określenia „waga pacjentek” zamiast „masa pacjentek”, „selektyny adhezyjne” zamiast „molekuły” lub „cząstki” adhezyjne), które jednak nie umniejszają wartości rozprawy.

Celem przeprowadzonych przez lek.med. Agnieszkę Łętek badań była ocena wybranych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników. Doktorantka określiła cele badawcze w sposób jasny i wyczerpująco uzasadniła wybór tematu badania. Na pochwałę zasługuje interdyscyplinarne podejście do projektu badawczego: Doktorantka prowadziła badania w grupie młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników, który stanowi przedmiot zainteresowania przede wszystkim ginekologów i endokrynologów, ale sama oceniała je z punktu widzenia kardiologa. Podkreślić należy kompleksowość badań lek. Agnieszki Łętek, które obejmują nie tylko ocenę laboratoryjnych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również ocenę obrazową. Takie podejście badawcze stanowi próbę połączenia ogólnie dostępnego narzędzia diagnostycznego, jakim jest ultrasonografia z nowoczesnymi badaniami laboratoryjnymi.

Praca doktorska lek.med. Agnieszki Łętek ma typowy układ i obejmuje rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję i wnioski oraz bibliografię i streszczenie w języku polskim i angielskim. Ogromnym atutem pracy jest przejrzyste i czytelne przedstawienie w formie wykresów i rycin dużej liczby uzyskanych przez Doktorantkę wyników badań, a także dołączenie wykazu używanych skrótów oraz bardzo dobrze zaprojektowanego protokołu badania.

We „Wstępie” Doktorantka przedstawia definicje zespołu policystycznych jajników i kryteria jego rozpoznania. Nie można się zgodzić z Doktorantką, że zmiany w gospodarce hormonalnej nie są brane pod uwagę w kryteriach diagnostycznych (str. 14): hiperandrogenizm jest, obok zaburzeń miesiączkowania oraz obrazu ultrasonograficznego jajników, jednym z trzech kryteriów rotterdamskich stanowiących podstawę rozpoznania PCOS. W dojrzały sposób analizuje dane z piśmiennictwa dotyczącego związku zaburzeń metabolicznych i chorób układu sercowo-naczyniowego z PCOS. Słusznie podkreśla brak mocnych dowodów przemawiających za bezpośrednim związkiem PCOS z rozwojem chorób krążenia i analizuje ograniczenia dotychczasowych badań takie jak: różne kryteria diagnostyczne, wiek kobiet i niehomogenność badanych grup, co dowodzi jej umiejętności krytycznego spojrzenia na dostępne piśmiennictwo. Na pochwałę zasługuje bardzo dokładne przedstawienie markerów ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z PCOS, zarówno obrazowych: test rozszerzalności tętnicy ramiennej czy ocena grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej, jak i laboratoryjnych markerów stanu zapalnego, wykładników uszkodzenia śródbłonna oraz zaburzeń lipidowych. We „Wstępie” lek. Agnieszka Łętek zwraca również uwagę na praktyczne znaczenie badań ryzyka chorób układu krążenia u młodych kobiet z PCOS, które odniosą długofalowe, zdrowotne korzyści z wprowadzenia odpowiednich działań profilaktycznych. Wstęp rozprawy jest obszerny i doskonale wprowadza w problematykę badań. Po uwzględnieniu nielicznych poprawek może stanowić samodzielną, wartościową publikację.

W rozdziale „Materiał i metodyka ” lek.med. Agnieszka Łętek przedstawia bardzo obszernie i szczegółowo metodykę przeprowadzonych badań. W grupie

badawczej znalazło się 80 kobiet z PCOS rozpoznany przez ginekologa na podstawie kryteriów rotterdamskich. Grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych kobiet, z regularnymi cyklami menstruacyjnymi. Doktorantka nie podaje, czy przed zakwalifikowaniem do grupy kontrolnej były one oceniane pod kątem obecności PCOS (badanie stężenia androgenów, USG ginekologiczne). Niestety, w protokole badania nie uwzględnione zostały pytania dotyczące długości i regularności cyklu miesięczkowego, rodności czy leczenia niepłodności. Autorka przedstawia dość szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia z grupy badanej i kontrolnej, ale brak wśród nich informacji, czy kobiety w grupie badanej były leczone metforminą, co w mojej ocenie mogłoby wpłynąć na wyniki badań. Również duży przedział wiekowy (18-45 lat) budzi podobne obawy. Autorka dokładnie opisuje przebieg prowadzonych badań oraz wykorzystane metody statystyczne, które zostały prawidłowo dobrane. Z uwagi na szczegółową kategoryzację grupy badanej, Doktorantka zmierzyła się z bardzo dużą liczbą uzyskanych wyników, które, co zasługuje na szczególne podkreślenie i pochwałę, przedstawiła w formie czytelnych i przejrzystych tabel oraz rycin.

Lekarz medycyny Agnieszka Łętek na podstawie przeprowadzonych badań wykazała, że kobiety z PCOS w porównaniu do zdrowych kobiet charakteryzują się częściej występującą otyłością lub nadwagą (również otyłością brzuszna), zaburzeniami gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego) oraz insulinoopornością. Autorka wykazała również istotnie wyższe stężenie markerów stanu zapalnego, glukozy oraz innych parametrów gospodarki lipidowej w tej grupie kobiet, chociaż średnia wartość badanych parametrów mieściła się w normie. Wartość BMI w grupie badanej korelowała istotnie z wykładnikami stanu zapalnego, wykładnikami zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz funkcją śródbłonna wyrażoną testem FMD (flow-mediated dilatation – stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej indukowany niedokrwieniem), ale nie ze stężeniem molekuł adhezyjnych: VCAM 1 i ICAM 1. Doktorantka nie zaobserwowała podobnych zależności w grupie zdrowych kobiet. Wykazała istnienie korelacji między wartością FMD a masą ciała i wartością BMI, wykładnikami gospodarki węglowodanowej i lipidowej (z wyłączeniem stężenia całkowitego cholesterolu) oraz markerami stanu zapalnego u kobiet z PCOS, i brak takiego związku w grupie kontrolnej. Ciekawą obserwacją poczynioną przez lek.med. Agnieszkę Łętek jest brak związku

aktywności fizycznej i palenia papierosów u kobiet zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, z funkcją śródbłonna. W podsumowaniu należy stwierdzić, że Doktorantka osiągnęła zamierzone cele badawcze.

W rozdziale stanowiącym podsumowanie i dyskusję wyników lek.med. Agnieszka Łętek w przejrzysty i szczegółowy sposób przedstawia uzyskane przez siebie najistotniejsze wyniki badań i konfrontuje je z literaturą przedmiotu. W sposób wskazujący na dużą dojrzałość jako naukowca interpretuje wyniki badań własnych i uzasadnia różnice z badaniami innych autorów. Niefortunnie używane jest w tej części rozprawy doktorskiej określenie „młode kobiety z nieprawidłową morfologią jajników” w odniesieniu do kobiet z PCOS, który w kryteriach diagnostycznych posiada również zaburzenia miesiączkowania/owulacji i hiperandrogenizm.

Wnioski końcowe w liczbie 9 odpowiadają założonym celom badawczym. Sformułowane zostały w sposób jasny i wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań. W mojej ocenie najważniejszy jest wniosek nr 5, który podkreśla znaczenie nadwagi i otyłości jako najistotniejszego czynnika ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet z PCOS.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorantka w pełni zrealizowała postawione sobie zadanie badawcze. Pragnę zwrócić uwagę i podkreślić poznawczy i przede wszystkim praktyczny aspekt badań przeprowadzonych przez lek.med. Agnieszkę Łętek. Ocena czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u młodych kobiet z PCOS w istotny sposób poszerza wiedzę na ten temat. Związek między zaburzeniami obecnymi w PCOS a chorobami układu krążenia jest opisywany w licznych pracach, ale ostateczne mechanizmy tłumaczące te relacje nie zostały jak dotąd wyjaśnione. Najistotniejsza z klinicznego punktu widzenia jest identyfikacja młodych kobiet z PCOS w największym stopniu narażonych na rozwój tych schorzeń, a rozprawa doktorska przedstawiona mi do recenzji stanowi cenną wskazówkę dla lekarzy praktyków wielu specjalności o potrzebie intensyfikacji działań profilaktycznych u młodych kobiet z PCOS obciążonych przede wszystkim nadwagą i otyłością. Ujęte w rozprawie rozważania teoretyczne dotyczące zaburzeń metabolicznych i chorób układu krążenia u kobiet z PCOS są doskonałym źródłem wiedzy, przydatnej także w praktyce klinicznej.

Lekarz medycyny Agnieszka Łętek dowiodła swej dojrzałości jako naukowiec. Przygotowana przez nią rozprawa doktorska 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 stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U. NR 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami).

W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Łętek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 31.07.2020r.



Dr hab. med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska
specjalista położnictwa i ginekologii
1737000

dr hab. med. Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska