



UNIwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie
WYDZIAŁ BIOLOGII i NAUK o ŚRODOWISKU

ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa, tel. (+48) 22 380 96 86, 22 380 96 87
www.wbns.uksw.edu.pl



Warszawa, 4 kwietnia 2020 roku

Recenzja Pracy Doktorskiej mgr Małgorzaty Jusiakowskiej-Piputa p.t. „Zmienność stężenia hormonu anty-Müllerowskiego i hormonu folikulotropowego u kobiet w wieku rozrodczym w zależności od prawidłowej lub zaburzonej funkcji jajników”

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Małgorzaty Jusiakowskiej-Piputa składa się z sześciu głównych części: wstępu (1); celu pracy, zadań i hipotez badawczych (2); omówienia materiałów i metod (3), wyników (4); dyskusji (5), podsumowania wyników (6) i wniosków (7). Ponadto w skład pracy wchodzi: streszczenie po polsku, po angielsku i wykaz stosowanych skrótów (na początku pracy) oraz wykaz piśmiennictwa (na końcu pracy).

1. Wstęp pracy:

Doktorantka omawia w tym rozdziale problemy niepłodności wśród par będących w wieku reprodukcyjnym. Podjęty został temat dotyczący związku hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) i hormonu folikulotropowego (FSH) z pewnymi cechami kobiet z prawidłową i zaburzoną funkcją jajników. Zaburzona funkcja jajników dotyczyła przedwczesnego wygasania ich funkcji (POF) i zespołowi policystycznych jajników (PCOS). Szczególna uwaga została zwrócona na AMH, który to hormon jest ważnym wskaźnikiem rezerwy jajnikowej i jest podstawą do wczesnego diagnozowania wziętej pod uwagę dysfunkcji jajników. Doktorantka omawia znaczenie AMH i FSH w rozwoju rezerwy jajnikowej, budowę i funkcje AMH i FSH, poziom AMH i FSH w poszczególnych etapach ontogenezy, rolę tych hormonów w folikulogenezie, znaczenie AMH jako markera w POF i PCOS oraz molekularne i genetyczne aspekty występowania POF i PCOS.

2. Cel pracy, zadania i hipotezy badawcze:

Celem pracy jest uzupełnienie wiedzy związanej z fizjologiczną zmiennością stężenia hormonów AMH i FSH u kobiet z prawidłowo funkcjonującymi jajnikami jak i z dysfunkcją jajników. W tym celu wyznaczono wielkości przeciętnych stężeń tych hormonów w surowicy krwi w zależności od wieku kobiet oraz wzięte zostały pod uwagę: charakterystyka cyklu płciowego i pewne cechy budowy somatycznej związane ze stylem życia.

Postawiono trzy hipotezy badawcze dotyczące stężenia badanych hormonów u kobiet z POF i PCOS. W pierwszej hipotezie zakłada się, że u kobiet z POF AMH jest niższy a

PCOS – wyższy; w drugiej - u kobiet z PCOS AMH jest wyższy a FSH jest niższy; w trzeciej - poziom AMH i FSH nie zależy od funkcjonowania jajników tylko od pewnych cech okresu rozrodczości.

3. Materiał i metody:

Badania prowadzono w dwóch ośrodkach: na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu - GPSK UM) oraz w Europejskim Centrum Macierzyństwa we Wrocławiu (InviMed). W sumie materiał, na którym oparto badania składał się z 390 kobiet z czego 196 było z prawidłową funkcją jajników (PFJ), 40 z POF i 154 z PCOS. Pierwszy etap badań dotyczył odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu ankietowym oraz pomiarów antropologicznych. Drugi etap to oznaczenie poziomu AMH i FSH w odpowiednich laboratoriach GPSK UM i InviMed. Referencyjny poziom AMH dla kobiet z prawidłowym funkcjonowaniem jajników = 1,3-3,2 ng/ml.

Podział badanych kobiet dotyczył trzech grup wiekowych (23-30, 31-35, 36-46 lat), wykształcenia (pięć grup), stanu cywilnego (7 grup) i miejsca zamieszkania (5 grup). Okres rozrodczy był opisany wiekiem wystąpieniem menarche i przebiegiem cyklu menstruacyjnego (jego długości, regularności, bolesności i symptomów menstruacyjnych) oraz charakterystyką ewentualnej ciąży. Uzyskano również informacje dotyczące palenia papierosów, oceniono stopień aktywności fizycznej w jednostkach MET oraz kondycję psychofizyczną według kwestionariusza BDI.

Omówione też zostały analizy laboratoryjne uwzględniające: pobieranie materiału, metodykę oznaczania AMH i FSH i metody oceny budowy somatycznej badanych kobiet. Te ostatnie dotyczyły kategorii BMI, WHR oraz wskaźnika ogólnego otłuszczenia (BF%).

Odnośnie metod statystycznych, to wykorzystany został pakiet programów statystycznych „STATISTICA 13.3”. Doktorantka bardzo szczegółowo opisała wszystkie zastosowane procedury statystyczne. Do tych najważniejszych, poza statystyką opisową, zaliczono testy K-S Kołmogorowa-Smirnowa, Lillieforsa i Shapiro-Wilka. W celu określenia jednorodności wariancji użyto testu Levene'a. Zależność między zmiennymi oceniono Chi-kwadratem. Związek pojedynczych czynników z AMU i FSH oceniono przy użyciu jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA. Wykorzystano także test *post-hoc*. Zmienność w poziomie hormonów w zależności od wieku kobiet oceniono analizą regresji. Aby stwierdzić istotny wpływ czynników na nieprawidłowe stężenie AMH (PCOS) zastosowano regresję logistyczną.

4. Wyniki i 5. Dyskusja:

Te dwie części pracy są bardzo dobrze i szczegółowo opracowane.

Przedstawione wyniki dotyczą cech demograficznych i społeczno-ekonomicznych, stylu życia, kondycji psychofizycznej i cech budowy ciała, charakterystyki cech okresu

rozrodczości, poziomu AMH i FSH u kobiet z POF i PCOS i zróżnicowania tego poziomu w zależności od badanych właściwości cyklu płciowego oraz od przebiegu historii rozrodczości. Co ciekawe to poziom AMH i FSH był również zbadany w zależności od budowy somatycznej badanych kobiet.

W dyskusji Doktorantka zaznacza, że poziom zmienności hormonów AMH i FSH może mieć charakter genetyczny, ale może być także wywołany innymi czynnikami natury środowiskowej. Należy zwrócić też szczególną uwagę na wiek kobiet, który ma związek ze starzeniem reprodukcyjnym. Doktorantka zaznacza tu również, że dobór próby nie jest w pełni losowy, ale rekompensuje to satysfakcjonująca jej liczebność. Dyskusja dotyczy takich problemów jak: zmienność hormonów AMH i FSH w historii rozrodczości, w POF i PCOS, oraz w kontekście cech związanych z okresem rozrodczości, głównie dotyczących cyklu menstruacyjnego. Ciekawa jest również dyskusja na temat społeczno-ekonomicznych i somatycznych uwarunkowań zmienności AMH i FSH oraz wpływu palenia papierosów i aktywności fizycznej na tę zmienność.

6. Podsumowanie wyników:

Ta bardzo ciekawa i owocna praca ma swoje najważniejsze wyniki ujęte w podsumowaniu wyników, które nazwałabym raczej wnioskami. Jednakże to podsumowanie jest moim zdaniem trochę niedopracowane i trudno się doszukać krótkich i jasnych odpowiedzi na trzy hipotezy badawcze postawione na początku pracy. Są to raczej powtórzenia zadań z rozdziału – wyniki.

Wnioski dotyczące hipotezy 1. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w porównaniu poziomu hormonu AMH między kobietami z POF i z prawidłową funkcją jajników (PFJ). Poziom FSH był natomiast wyższy u kobiet z POF w porównaniu z PFJ tylko w najstarszej grupie kobiet. W związku z powyższym hipoteza ta została przyjęta warunkowo.

Wnioski dotyczące hipotezy 2. Poziom stężenia AMH u kobiet z PCOS różni się istotnie statystycznie od tego poziomu u PFJ. Nie jest jednak napisane czy poziom ten jest większy czy mniejszy. W przypadku FSH nie stwierdzono takiej różnicy w dwóch grupach wiekowych (23-30 i 36-46), natomiast różnica istotna statystycznie wystąpiła w grupie wiekowej 31-36 lat. Brak także informacji gdzie ten poziom jest większy a gdzie mniejszy. Można się domyślać na podstawie tego, że hipoteza 2 została przyjęta również warunkowo, to różnice istotne statystycznie są zgodne z założeniami tej hipotezy.

Wnioski dotyczące hipotezy 3. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między poziomem stężeń AMH a długością cyklu menstruacyjnego u kobiet z PFJ (brak informacji jaki jest ten poziom w zależności od długości tego cyklu). W przypadku kobiet z POF i PCOS takie zależności nie wystąpiły. Odnośnie FSH nie wystąpił związek z długością cyklu menstruacyjnego w żadnej z badanych grup kobiet. Wiek menarche oraz cechy historii

rozrodczości nie miały wpływu na poziom hormonów AMH i FSH u kobiet z POF, PCOS i PFJ. Hipotezę 3 przyjęto więc z pewnymi ograniczeniami. Jednakże według mojej opinii, hipoteza ta jest potwierdzona jedynie w przypadku kobiet z prawidłową funkcją jajników (PFJ) więc nie ma zastosowania dla kobiet z POF i PCOS.

Ważnym wnioskiem niniejszej pracy jest stwierdzenie związku między wyższym poziomem AMH z typem gynoidalnej (pośladkowo-udowej) dystrybucji tkanki tłuszczowej.

7. Wnioski

Informacje, które znajdują się w rozdziale „wnioski” są raczej dobrymi radami dla kobiet, które są w wieku rozrodczym i planują posiadanie potomstwa.

Podsumowanie recenzji:

Jest to niezwykle ciekawa praca i mam nadzieję, że jej wyniki będą skuteczne w leczeniu kobiet z przedwczesnym wygasaniem funkcji jajników (POF) i zespołem policystycznych jajników (PCOS). Moje uwagi dotyczą głównie prezentacji samych wyników i powinny być wzięte pod uwagę przy publikacji tej pracy.

Należy zaznaczyć, że Pani mgr Małgorzata Jusiakowska-Piputa wykazała się dużą umiejętnością w opracowywaniu założeń i celu swojej pracy doktorskiej i zaprezentowała dużą znajomość tej problematyki badawczej.

W związku z powyższym wnioskuję o przyznanie mgr Małgorzacie Jusiakowskiej-Piputa stopnia doktora w dziedzinie nauk biologicznych, w dyscyplinie – biologia.



Prof. dr hab. Anna Siniarska-Wolańska