

**Ocena dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Łebkowskiej
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych**

I. Sylwetka kandydatki

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska ukończyła studia na kierunku lekarskim w ówczesnej Akademii Medycznej w Białymstoku, na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim uzyskując w 2007 r. tytuł lekarza. Po zakończeniu studiów rozpoczęła staż podyplomowy w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym (USK) w Białymstoku. Po jego ukończeniu w 2008 r. podjęła pracę w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku, gdzie pracowała do 2017 r., a w międzyczasie uzyskała w 2015 r. tytuł specjalisty chorób wewnętrznych, a w 2017 r. obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „Znaczenie hormonu anty-müllerowskiego w patogenezie zespołu policystycznych jajników”. Od 2017 r. aż do chwili obecnej pracuje w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych USK w Białymstoku. W kolejnych latach uzyskała tytuł specjalisty endokrynologa (2021 r.) i diabetologa (2024 r.). Przed ukończeniem doktoratu była autorką i współautorką 7 publikacji naukowych, w tym trzech jako pierwsza autorka. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych jej dorobek wzbogacił się o 16 prac oryginalnych (w tym 3 jako pierwsza autorka) i 3 opisy przypadków (2 jako pierwsza autorka).

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Zespół policystycznych jajników (PCOS – polycystic ovary syndrome) jest częstą endokrynopatią, która może występować nawet u co piątej kobiety w wieku rozrodczym. W ostatnich latach zauważono, że jej występowanie u kobiet z cukrzycą typu 1 (T1DM – type 1 diabetes mellitus) jest częstsze niż w populacji ogólnej i – w oparciu o badania epidemiologiczne – średnio występuje u co czwartej pacjentki. Patogeneza PCOS u kobiet z T1DM nie jest do końca jasna, a jako jeden z potencjalnych mechanizmów jej powstania rozważany jest wpływ insuliny egzogennej na jajniki, niemniej, do tej pory nie potwierdzono tej zależności. Ten właśnie związek pomiędzy PCOS a T1DM stał się przedmiotem głównych zainteresowań badawczych i tematem publikacji naukowych będących podstawą rozpoczęcia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Jako osiągnięcie naukowe z art. 219 ust. 1. pkt 2 b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2024.1571 t.j) dr n. med. Agnieszka Łebkowska wskazała cykl 3 prac oryginalnych pod wspólnym tytułem: „Zespół policystycznych jajników u młodych kobiet z cukrzycą typu 1 – wybrane zagadnienia patogenetyczne i kliniczne”. W skład cyklu wchodzi trzy prace:

1. **Łebkowska A**, Adamska A, Krentowska A, Uruska A, Rogowicz-Frontczak A, Araszkievicz A, Ożegowska K, Hryniewicka J, Leśniewska M, Wender-Ożegowska E, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Kowalska I. The Influence of Prepubertal Onset of Type 1 Diabetes and Age of Menarche on Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1811-1820. [IF: 6,134, MNiSW: 140]
2. **Łebkowska A**, Krentowska A, Adamska A, Uruska A, Rogowicz-Frontczak A, Araszkievicz A, Ożegowska K, Leśniewska M, Sowa P, Wender-Ożegowska E, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Kowalska I. The association of thyroid autoimmunity with ovarian reserve in women with type 1 diabetes with and without polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2024;14(1):13223. [IF: 6,134, MNiSW: 140]
3. **Łebkowska A**, Adamska A, Jacewicz M, Tołwińska J, Krentowska A, Hryniewicka J, Leśniewska M, Bossowski A, Górka M, Kowalska I. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of subclinical vascular disease in normal-weight women with type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(11):741-748. [IF: 2,65, MNiSW:200]

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska jest pierwszą autorką wszystkich wymienionych publikacji, łączna punktacja MNiSW prac stanowiących podstawę osiągnięcia wynosi 480 punktów, a sumaryczny współczynnik wpływu Impact Factor 12,584.

W przedstawionych pracach Kandydatka poddała analizie czynniki wpływające na patogenezę PCOS, charakterystykę fenotypową PCOS, ocenę związku pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej a profilem hormonalnym i wskaźnikami rezerwy jajnikowej u kobiet z i bez T1DM i PCOS, oraz obecność dysfunkcji śródbłonna i wczesnych zmian strukturalnych u młodych kobiet z T1DM i PCOS.

Pierwsza ze wskazanych prac, „*The Influence of Prepubertal Onset of Type 1 Diabetes and Age of Menarche on Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis*” prezentuje ocenę wpływu

zachorowania na T1DM przed *menarche* i insulinoterapii na wystąpienie i fenotyp PCOS u młodych kobiet z T1DM. Grupę badaną stanowiły łącznie 83 kobiety podzielone na 4 podgrupy w zależności od okresu zachorowania na T1DM oraz obecności lub braku PCOS. U 49% badanych kobiet zdiagnozowano PCOS. Nie wykazano różnic między kobietami z i bez PCOS pod względem wieku wystąpienia *menarche*, czasem trwania T1DM, sposobem leczenia cukrzycy (MDI vs CSII), czy dawkami insuliny (całkowitą i w przeliczeniu na kg masy ciała). W odniesieniu do czasu zachorowania na cukrzycę (przed lub po *menarche*) nie wykazano różnic w częstości występowania i typu PCOS, natomiast dobową dawkę insuliny była wyższa u kobiet, które rozwinęły T1DM przed pokwitaniem. W całej grupie czas trwania cukrzycy korelował z całkowitą dawką insuliny (także w grupie z PCOS), a dawka insuliny korelowała ze stężeniem testosteronu u kobiet, które zachorowały na T1DM przed pokwitaniem. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej niższy wiek *menarche* oraz niższy odsetek HbA1c korelowały z wystąpieniem PCOS, a w analizie regresji liniowej dawka insuliny korelowała pozytywnie, a HbA1c negatywnie ze stężeniem testosteronu, natomiast jedynym czynnikiem wpływającym na większą liczbę pęcherzyków jajnikowych był niższy wiek zachorowania na T1DM. Praktycznym wnioskiem dla codziennej praktyki klinicznej jest potrzeba zwracania uwagi na objawy zaburzeń funkcji jajników u młodych kobiet z T1DM.

Celem drugiej ze wskazanych prac, „*The association of thyroid autoimmunity with ovarian reserve in women with type 1 diabetes with and without polycystic ovary syndrome*” było badanie związku pomiędzy autoimmunologiczną chorobą tarczycy (obecność TPOAb) a funkcją jajnika u kobiet z T1DM i PCOS. Do badania włączono 83 kobiety z T1DM, z których 41 miało też PCOS. Wszystkie badane miały prawidłową funkcję tarczycy. Obecność TPOAb stwierdzono u 30 kobiet, 12 (29%) z PCOS i 18 (49%) bez PCOS (różnica ta nie była istotna statystycznie). W grupie z PCOS i dodatnim mianem TPOAb stwierdzono niższe stężenie FSH w porównaniu z grupą bez PCOS z ujemnym mianem TPOAb. Nie stwierdzono innych różnic w badaniach laboratoryjnych i morfologicznych pomiędzy badanymi podgrupami. Oceniono też stężenie hormonu anty-müllerowskiego (AMH), które było podwyższone w grupach z PCOS, natomiast nie korelowało z mianem TPOAb, a jedynym predyktorem stężenia AMH była dobową dawkę insuliny. Praca ta pozwoliła na wyciągnięcie wniosku, że obecność autoimmunologicznej choroby tarczycy nie ma wpływu na funkcję jajnika w T1DM i PCOS.

Trzecia ze wskazanych prac, „*Association between polycystic ovary syndrome and the risk of subclinical vascular disease in normal-weight women with type 1 diabetes*”, była próbą oceny obecności subklinicznych zmian w śródbłonku naczyń u kobiet z T1DM i PCOS.

Inspiracją do tego badania był fakt podwyższonego ryzyka i wcześniejszego rozwoju zmian miażdżycowych w T1DM. Analizą objęto stężenie międzykomórkowej molekuly adhezyjnej ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) i E-selektyny, a także pomiar grubości warstwy intima-media w tętnicy szyjnej (CIMT – carotid intima-media thickness) i ocenę poszerzenia tętnicy ramiennej po przekrwieniu reaktywnym (FMD – flow-mediated dilation). Wykonano też badanie składu masy ciała metodą bioimpedancji elektrycznej. W badaniu wzięło udział łącznie 78 kobiet podzielonych na podgrupy: 19 kobiet z T1DM + PCOS, 16 kobiet z T1DM bez PCOS, 27 kobiet z PCOS bez cukrzycy i 16 kobiet zdrowych. W obu grupach z T1DM stwierdzono wyższe stężenie ICAM-1 i E-selektyny w porównaniu z grupą z samym PCOS. CIMT i FMD nie różniły się pomiędzy badanymi grupami. U kobiet z T1DM stężenie ICAM-1 korelowało z BMI i tłuszczową masą ciała, CIMT była zależna od wieku i dobowej dawki insuliny, natomiast FMD korelowała odwrotnie z czasem trwania cukrzycy. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej obecność T1DM skorygowana do stężenia ICAM-1 była jedynym predyktorem podwyższonego stężenia E-selektyny w całej badanej grupie. Praktyczny wniosek z tego badania jest taki, że jedynie T1DM wiązało się z podwyższonym stężeniem biomarkerów wczesnych zmian miażdżycowych, co wskazuje na to, że T1DM jest silniejszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego niż PCOS, a kontrola masy ciała i kontrola metaboliczna, zwłaszcza u kobiet z dłuższym wywiadem T1DM, może mieć istotne znaczenie w prewencji chorób na tle miażdżycy w tej populacji.

Opisane powyżej prace są niewątpliwym osiągnięciem naukowym, o czym świadczy fakt, że posiadają łączny Impact Factor 12,584 oraz 480 pkt. MNiSW. Prace te na chwilę obecną posiadają łącznie 15 cytowań w Web of Science, a wartość indeksu Hirscha dr n. med. Agnieszki Łebkowskiej wynosi 10. Warte podkreślenia jest też to, że Kandydatka do tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w każdej z przedstawionych prac miała swój bardzo istotny wkład. Jej prace mają również niewątpliwą wartość praktyczną i implikacje kliniczne wskazujące, że u młodych kobiet z T1DM należy zwracać baczniejszą uwagę na funkcję jajników, że obecność autoimmunologicznej choroby tarczycy nie ma istotnego wpływu na tę funkcję, a T1DM *per se* jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, a wpływ na to ryzyko ma nadmierna masa ciała i kontrola metaboliczna cukrzycy.

Podsumowując, akceptuję przedstawione osiągnięcie naukowe jako podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

III. Ocena istotnej aktywności naukowej

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska, oprócz cyklu 3 prac wykazanych jako osiągnięcie naukowe, jest autorką bądź współautorką wielu publikacji naukowych, w tym 18 innych prac oryginalnych i dwóch opisów przypadków opublikowanych w czasopismach indeksowanych w Web of Science, a łączny IF jej dorobku na chwilę obecną wynosi 86,304 (w tym 71,988 po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych), a punktacja MNiSW 2494. Łącznie Kandydatka jest autorką 27 publikacji, wszystkie opublikowane w czasopismach z punktacją ministerialną. Główną tematyką tych prac były zagadnienia związane z zespołem policystycznych jajników, szczególnie u młodych kobiet z cukrzycą typu 1.

Habilitantka w ramach swojej aktywności naukowej współpracowała z ośrodkami naukowymi zarówno w UM w Białymstoku (Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii z Poddziałem Kardiologii UMB, Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UMB), jak też spoza Białegostoku: z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Kliniką Położnictwa i Chorób Kobięcych, a następnie Kliniką Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W wyniku tej współpracy powstał cykl prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe. Współpracowała także z ośrodkiem zagranicznym: Centre for Cardiovascular Science, Queen's Medical Research Institute Uniwersytetu w Edynburgu, czego owocem była publikacja opisu przypadku.

IV. Działalność dydaktyczna

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska rozpoczęła działalność dydaktyczną w 2015 r. Obecnie prowadzi zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego i stomatologii, oraz studentów anglojęzycznych (English Division). Od 2018 r. prowadzi zajęcia w Centrum Symulacji Medycznej UMB, a od 2022 r. prowadzi zajęcia w ramach stażu podyplomowego studentów kierunku lekarskiego English Division.

Kandydatka od 2016 r. była opiekunem studenckiego koła naukowego, co zaowocowało publikacją opisu przypadku i wyróżnieniami w czasie studenckich konferencji naukowych.

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska czynnie uczestniczy w polskich i międzynarodowych konferencjach i zjazdach naukowych, na których przedstawiła 32 doniesienia (13 krajowych, 19 międzynarodowych).

V. Inne aktywności

Dr n. med. Agnieszka Łebkowska od 2017 r. jest laureatką licznych nagród naukowych Rektora UMB, recenzowała 4 prace naukowe dla czasopism z listy JCR, była Kierownikiem Grantu Naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznanego w 2015 r., była też Kierownikiem 4 prac statutowych finansowanych przez MNiSW oraz współwykonawcą 38 takich prac. Brała też udział, w charakterze współbadacza w dwóch międzynarodowych, wielośrodkowych badaniach klinicznych.

VI. Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Łebkowskiej spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Wnosi ono istotny wkład w obecny stan wiedzy w zakresie obszaru, którego dotyczy (tj. diabetologii i endokrynologii), posiada też cechy oryginalności. O wartości naukowej cyklu prac świadczy fakt, że ich łączny IF wynosi 12,584, a punktacja ministerialna 480 pkt. Warto też zauważyć, że indeks Hirscha Kandydatki wynosi 10.

Dlatego też działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie wyżej wymienionej Kandydatce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR

Dr hab. n. med. lek. Mariusz Dąbrowski
profesor UR
Specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii
Nr PWZ 2282228 tel. +48 604 211 824