

Białystok, 30.11.2023r.

Dr hab. n. med. Anna Witkowska
Zakład Biotechnologii Żywności
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Recenzja rozprawy doktorskiej
na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu
mgr Justyny Jurczewskiej
pt. „Sposób żywienia, aktywność fizyczna i skład ciała a wybrane parametry metabolizmu
u pacjentek z zespołem policystycznych jajników”
wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Doroty Szostak-Węgierek
z udziałem promotora pomocniczego dr Joanny Ostrowskiej
i przedłożonej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Recenzji dokonano w oparciu o Uchwałę Nr 244/2023 Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 10.10.2023 r. o wyznaczeniu recenzentów w postępowaniu doktorskim mgr Justyny Jurczewskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu, oraz w oparciu o art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej).

Rozprawa doktorska mgr Justyny Jurczewskiej została przygotowana na podstawie cyklu spójnych tematycznie trzech prac poglądowych i trzech prac oryginalnych opublikowanych w latach 2020-2023 w czasopiśmie z listy JCR takich jak *Nutrients* i *Antioxidants*, o łącznej punktacji MNISW 840 i wskaźniku oddziaływania (impact factor) 37,125. W pięciu spośród tych prac Doktorantka jest pierwszą autorką (*Nutrients* – 5 prac), a w jednej pracy oryginalnej - drugą (*Antioxidants*). Według oświadczeń załączonych do pracy i podpisanych przez Doktorantkę i współautorów, wkład własny mgr Justyny Jurczewskiej wyniósł 70% w przypadku prac poglądowych i 60% w przypadku prac oryginalnych. Na podstawie dokumentacji załączonej do rozprawy doktorskiej należy stwierdzić, że indywidualny wkład Doktorantki w przygotowanie cyklu publikacji był znaczący.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęstszą, ale nie do końca poznaną endokrynopatią, w której istotną rolę odgrywają zaburzenia metaboliczne, w tym nieprawidłowy metabolizm tkanki tłuszczowej, insulinooporność, otyłość brzuszna, zaburzenia owulacji. W terapii PCOS ważne znaczenie ma dieta i regularny wysiłek fizyczny, których zadaniem jest wspomaganie leczenia farmakologicznego. Z uwagi na potrzebę wypełnienia luk w wiedzy i lepsze zrozumienie związków łączących nawyki żywieniowe, aktywność fizyczną i skład ciała z zaburzeniami metabolicznymi u kobiet z PCOS, uważam wybór tematu pracy doktorskiej za słuszny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 169 numerowanych stron i obejmuje osiem rozdziałów, takich jak: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Podsumowanie wyników i wnioski, Publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej, Bibliografię i Aneks, w którym Doktorantka na nienumerowanych stronach zamieściła Spis tabel, Kwestionariusz częstotliwości spożycia, Opinię komisji bioetycznej i oświadczenia współautorów o merytorycznym i procentowym wkładzie w powstanie publikacji. Ogólnie układ pracy doktorskiej uważam za jasny i czytelny.

Przechodząc do chronologicznego omówienia poszczególnych rozdziałów rozprawy, należy stwierdzić, że poprzedza je alfabetyczny, starannie opracowany wykaz skrótów oraz streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, które razem zostały zawarte na ośmiu stronach.

We Wstępie Autorka przedstawia krótko epidemiologię i zaburzenia metaboliczne, które występują w przebiegu PCOS, ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności. Charakteryzuje też związek pomiędzy występowaniem PCOS a stresem oksydacyjnym, a także opisuje aktualny stan wiedzy na temat występowania zależności pomiędzy PCOS a otyłością, sposobem żywienia i aktywnością fizyczną. We Wstępie mgr Jurczewska uwzględniła 61 trafnie dobranych i aktualnych pozycji piśmiennictwa. Uważam, że Wstęp stanowi jasne wprowadzenie do tematyki badawczej podjętej przez Doktorantkę.

Główny cel pracy i cele szczegółowe w podziale na te, które dotyczą przeglądu literatury, jak te które odnoszą się do zagadnień badawczych pracy przedstawiono syntetycznie na dwóch stronach. Głównym celem badawczym rozprawy była analiza wpływu diety, aktywności fizycznej oraz stanu odżywienia na zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi policystycznych jajników, ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności. Cel główny realizowany był w oparciu o cele szczegółowe, do których należała w pierwszej, teoretycznej części pracy ocena związku pomiędzy spożyciem produktów mlecznych a ryzykiem wystąpienia insulinooporności i cukrzycy typu 2 oraz ich wpływem na zaburzenia płodności, a także związek pomiędzy czynnikami żywieniowymi a stężeniem adiponektyny i ocena wpływu czynników żywieniowych na ryzyko zaburzeń owulacji u kobiet z PCOS. Powyższe cele zostały zrealizowane w oparciu o publikacje 1-3, stanowiące podstawę niniejszej

rozprawy. Cele szczegółowe odnoszące się do badania właściwego sformułowane zostały w pięciu punktach i znalazły swoje odzwierciedlenie w publikacjach 4-6. Do celów tych należała: ocena zależności pomiędzy dietą i aktywnością fizyczną a insulinoopornością oraz stężeniem adipokin wydzielanych przez tkankę tłuszczową u kobiet z PCOS; określenie potencjalnego wykorzystania HOMA-AD jako zastępczego markera HOMA-IR do oceny insulinooporności u kobiet z PCOS; ocena zależności pomiędzy otyłością brzuszną oraz typem dystrybucji tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej a występowaniem i nasileniem insulinooporności u kobiet z PCOS; ocena zależności pomiędzy otyłością brzuszną a dietą i aktywnością fizyczną u kobiet z PCOS i ocena związku pomiędzy parametrami antropometrycznymi oraz parametrami składu ciała ze szczególnym uwzględnieniem otyłości brzusznej a parametrami obrony antyoksydacyjnej oraz białka układu Nrf2 i Keap1 wśród kobiet z PCOS.

Rozdział Materiał i metody został opracowany w dwóch odrębnych punktach. Wstęp do badania właściwego został ujęty w postaci krótkiego opisu publikacji poglądowych stanowiących część teoretyczną pracy. Natomiast znaczną część rozdziału Materiał i metodyka, dotyczącą badania właściwego, stanowią opisy grupy badanej, pomiarów antropometrycznych, analizy biochemicznej i oceny insulinooporności, ocena zgodności diety z dietą obniżającą insulinooporność, ocena aktywności fizycznej i analiza statystyczna. Grupę badaną stanowiło 56 kobiet z PCOS w wieku 18-40 lat, a grupę kontrolną – 33 zdrowe kobiety w tym samym zakresie wiekowym. Kryteriami włączenia do grupy badanej był podany wyżej wiek oraz rozpoznanie PCOS na podstawie kryteriów rotterdamkich, a do kryteriów wyłączenia zaliczono spektrum różnych schorzeń, ale też stanów fizjologicznych, które mogłyby zaburzyć wyniki m.in. cukrzycę, zaburzenia funkcji tarczycy, endometriozę, ciążę czy laktację, a także ze względu na zastosowaną metodę impedancji bioelektrycznej służącą do pomiaru składu ciała – osoby z padaczką, wszczepionym rozrusznikiem serca lub defibrylatorem, oraz metalowymi endoprotezami. Wyłoniona grupa kobiet z PCOS, w dalszych badaniach została podzielona na cztery podgrupy w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej (VAT), podskórnej (SAT), stosunku VAT/SAT i stosunku talia-biodro (WHR) lub na dwie grupy w zależności od wartości stosunku VAT/SAT oraz WHR, stosownie do podziału zastosowanego w publikacjach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej. Na badania uzyskano zgodę lokalnej komisji bioetycznej i zgodę badanych. Pomiary antropometryczne i badania biochemiczne przeprowadzono powszechnie aprobowanymi metodami. Do oceny zgodności diety uczestniczek badania wykorzystano autorski kwestionariusz częstotliwości spożycia porównując uzyskane wyniki z zaleceniami dla diety obniżającej insulinooporność. Warto by było przy tej okazji, żeby Doktorantka odniosła się do sposobu przyznawania punktów za poszczególne elementy diety

tn. żeby wyjaśniła o jakie publikacje czy materiały oparła się ustalając punktację za poszczególne elementy diety. Czy były to kryteria ustalone a priori?

Ocenę aktywności fizycznej dokonano za pomocą certyfikowanego monitora aktywności wyliczając poszczególne rodzaje wysiłku o różnej intensywności na podstawie progów zliczania wg Freedsona. Analizę statystyczną wykonano dwoma programami komputerowymi (Statistica, IBM SPSS) z zastosowaniem szerokiego wachlarza testów parametrycznych i nieparametrycznych. Ogólnie dobór metod badawczych i ich wykorzystanie do realizacji badań własnych, a także dobór testów statystycznych, jest zasadny i wskazuje na dobre przygotowanie Doktorantki pod względem metodologicznym.

Wyniki przedstawiono w rozdziale 4. i omówiono obszernie na 17 stronach w podziale analogicznym do tego, który Doktorantka umieściła w celu pracy, a więc w podziale na Wstęp do badania właściwego i Badanie właściwe. We Wstępie do badania właściwego, który stanowi w istocie przegląd piśmiennictwa, mgr Jurczewska odnosi się do przypuszczalnego związku pomiędzy spożyciem mleka i przetworów mlecznych a gospodarką węglowodanową i płodnością oraz ich potencjalną rolą w diecie kobiet z PCOS (publikacja 1). Jak słusznie stwierdza Doktorantka „związek pomiędzy spożyciem mleka i produktów mlecznych a ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest przedmiotem wielu badań, a wyniki pozostają wciąż niejednoznaczne”. Mgr Jurczewska zgodnie z obecnym stanem wiedzy stwierdza, że produkty mleczarskie jako takie nie są związane z zaburzeniami owulacji, ale mleczne produkty odłuszczone wydają się mieć związek z takim ryzykiem. W kolejnym kroku Doktorantka przeanalizowała piśmiennictwo dotyczące wpływu sposobu odżywiania na stężenie adiponektyny, jednej z ważniejszych adipokin, która uwrażliwia tkanki na działanie insuliny (publikacja 2). W podsumowaniu stwierdza, że niskie stężenie adiponektyny w surowicy, które stwierdza się u kobiet z PCOS, może być związane ze wzorami żywieniowymi typowymi dla diety zachodniej oraz diety niskotłuszczowej i wysokowęglowodanowej. Trzecia publikacja pogładowa dotyczy wpływu sposobu żywienia na zaburzenia owulacji. Jak stwierdza Doktorantka do czynników żywieniowych wpływających korzystnie na owulację należą produkty zbożowe o niskim indeksie glikemicznym, białko roślinne, wysokotłuszczowe produkty mleczne, jednonienasycone i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, kwas foliowy, witamina D, antyoksydanty oraz żelazo. Dlatego dieta oparta na strukturze diety śródziemnomorskiej wydaje się być szczególnie korzystna. Z kolei do czynników żywieniowych, które mają negatywny wpływ, Doktorantka zalicza produkty o wysokim indeksie glikemicznym, duże ilości białka zwierzęcego, nasycone kwasy tłuszczowe i kwasy tłuszczowe trans, napoje energetyzujące będące źródłem dużej ilości kofeiny oraz alkohol, które są typowe dla zachodniego modelu żywienia. Autorka zwraca też uwagę na wzór żywieniowy nazywany dietą

plodności, który uwzględnia mniejsze spożycie kwasów tłuszczowych trans przy jednoczesnej zwiększonej podaży kwasów tłuszczowych jednonienasyconych, wyższą zawartość białka roślinnego w porównaniu z białkiem zwierzęcym, obecność wysokotłuszczowych produktów mlecznych, produktów węglowodanowych o niskim ładunku glikemicznym, wysoką zawartości żelaza niehemowego oraz wyższe spożycie preparatów wielowitaminowych zawierających kwas foliowy. Badania sugerują, że w grupie kobiet z PCOS przestrzeganie tego modelu żywieniowego jest szczególnie korzystne i wiąże się z ogólną poprawą płodności, w tym płodności owulacyjnej.

W badaniu właściwym, Doktorantka na pierwszym etapie jego realizacji przeprowadziła badanie kliniczno-kontrolne zwracając uwagę na aktywność fizyczną i jej związek z insulinoopornością wśród kobiet z PCOS (publikacja 4). W badaniu tym stwierdziła, że parametry antropometryczne kobiet z PCOS, takie jak masa ciała, obwód talii, całkowita zawartość tkanki tłuszczowej, zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej i zawartość tkanki tłuszczowej podskórnej, były wyższe w porównaniu do kobiet zdrowych z grupy kontrolnej. W badaniach laboratoryjnych kobiety z PCOS miały istotnie niższe stężenie adiponektyny, a także stosunek leptyny do adiponektyny i wskaźnik HOMA-AD. Wskaźnik insulinooporności HOMA-IR silnie korelował ze wskaźnikiem HOMA-AD w grupie kobiet z PCOS, i przy wykorzystaniu HOMA-AD częściej stwierdzano insulinooporność w grupie badanej. We wcześniejszych badaniach japońskich (Matsuhita i wsp. 2007) HOMA-AD lepiej korelował z insulinoopornością mierzoną klamrą metaboliczną niż wskaźnik HOMA-IR. A zatem wyniki uzyskane przez Doktorantkę stanowią potwierdzenie lepszej skuteczności wykorzystania wskaźnika HOMA-AD do diagnozowania insulinooporności i wg Doktorantki mogą stanowić zastępczy marker w ocenie insulinooporności wśród kobiet z PCOS. W odniesieniu do aktywności fizycznej, w powyższym badaniu stwierdzono, że wyższy jej poziom związany jest z niższą wartością HOMA-IR i większą szansą na jego prawidłową wartość wśród kobiet ze zdiagnozowanym PCOS.

Piąta publikacja cyklu dotyczy otyłości brzusznej wśród kobiet z PCOS i jej związku z dietą, aktywnością fizyczną i insulinoopornością. W badaniach obserwowano większą częstość występowania insulinooporności u kobiet z wyższymi wartościami VAT, VAT/SAT i WHR w porównaniu z kobietami, które miały prawidłowe wartości tych wskaźników, a stosunek VAT/SAT wydawał się być najlepszym predyktorem insulinooporności mierzonej za pomocą wskaźnika HOMA-IR i HOMA-AD. Z kolei VAT okazał się najlepszym i najsilniejszym predyktorem insulinooporności mierzonej stosunkiem leptyny do adiponektyny. Doktorantka stwierdziła też, że ściślejsze przestrzeganie diety zalecanej w insulinooporności i wyższy poziom intensywnej aktywności fizycznej wiązały się z niższymi wartościami wskaźników otyłości brzusznej i większą szansą na ich prawidłowe

wartości. Wyniki zostały obszernie przedyskutowane w publikacji w oparciu o aktualne piśmiennictwo, a wszystkie spostrzeżenia są ciekawe i moim zdaniem trafne.

Tematyka ostatniej, szóstej publikacji cyklu, dotyczy oceny stężenia glutationu i białka Keap-1, które w warunkach stresu oksydacyjnego pełni funkcję sensora potencjału oksydoredukcyjnego, w odniesieniu do parametrów antropometrycznych młodych kobiet z PCOS. Stwierdzono, że badane parametry obrony antyoksydacyjnej były skorelowane z parametrami antropometrycznymi oraz parametrami składu ciała. Stwierdzono ujemne korelacje między wskaźnikiem redoks komórki (R) a masą ciała, BMI, WHR, powierzchnią tłuszczu podskórnego i trzewnego oraz stosunkiem VAT/SAT i całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie. Dodatkowo zależności stwierdzono w odniesieniu do beztłuszczowej masy ciała i całkowitej zawartości wody w organizmie.

Całość wyników zaprezentowanych w poszczególnych publikacjach została podsumowana obszernie na pięciu stronach w 28 punktach oraz wnioskami w postaci opisowej. Wnioski korespondują z celem głównym i celami szczegółowymi pracy. Doktorantka prezentuje we wnioskach swoje ostrożne stanowisko względem uzyskanych wyników, zwracając uwagę na liczebność grupy badanej i wskazuje na kierunki dalszych badań, które mogłyby rozszerzyć stan wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych w PCOS, co świadczy o umiejętności krytycznego rozumowania i wskazuje na świadomość Doktorantki w zakresie pewnych ograniczeń prowadzonych przez Nią badań.

Bibliografia recenzowanej rozprawy doktorskiej liczy 122 pozycje, wszystkie w języku angielskim; zakres czasowy większości z nich nie przekracza ostatnich dziesięciu lat. Uważam, że dobór piśmiennictwa jest trafny i wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki w zakresie zagadnień poruszanych w rozprawie.

Podsumowując treść rozprawy doktorskiej uważam, że cykl prac przedstawiony przez mgr Justynę Jurczewską jest tematycznie spójny, a każda spośród publikacji stanowi interesujący wkład do badań nad związkiem pomiędzy sposobem żywienia, aktywnością fizyczną, składem ciała a parametrami metabolizmu w zespole policystycznych jajników. Treść rozprawy doktorskiej dowodzi, że mgr Justyna Jurczewska przeprowadziła pogłębione badania w ramach zasadniczych zadań badawczych oraz rozwiązała zidentyfikowane problemy badawcze.

Reasumując, uważam że recenzowana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, wykazuje wiedzę teoretyczną Doktorantki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez Nią pracy naukowej. Na tej podstawie stwierdzam, że praca doktorska mgr Justyny Jurchewskiej pt. „Sposób żywienia, aktywność fizyczna i skład ciała a wybrane parametry metabolizmu u pacjentek z zespołem policystycznych jajników”, wykonana pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Doroty Szostak-Węgierek i z udziałem promotora pomocniczego Pani dr Joanny Ostrowskiej, spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Pana Prof. dr hab. Bolesława Samolińskiego, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i do Członków Rady, o dopuszczenie mgr Justyny Jurchewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w związku z wysoką wartością merytoryczną badań, o rozważenie przyjęcia rozprawy doktorskiej z wyróżnieniem.

KIEROWNIK
Zakładu Biotechnologii Żywności

dr hab. n. med. Anna Witkońska