

Poznań, 29 sierpnia 2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Marta Fichna
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr **Aleksandry Bykowskiej-Derdy**,
pt. „Uwarunkowania żywieniowe, stan odżywienia i zaburzenia metaboliczne u kobiet z
zespołem policystycznych jajników (PCOS)”

Praca doktorska została wykonana w Katedrze Żywienia Człowieka i Dietetyki Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, pod kierunkiem Pani Promotor Dr hab. inż. Magdaleny Człapki-Matyasik oraz Promotor pomocniczej Dr hab. med. Małgorzaty Kałużnej.

Mgr Aleksandra Bykowska-Derda jest absolwentką studiów I i II stopnia na kierunkach żywienie i dietetyka w State University of New York at Buffalo oraz Kansas State University w USA. Od roku 2017 pozostaje uczestniczką stacjonarnych studiów doktoranckich na Wydziale Nauk o Żywności i Żywieniu Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Jest współautorką 10 artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu oraz uczestniczką konferencji naukowych, na których prezentowała uzyskane wyniki.

W swojej pracy doktorskiej mgr Bykowska-Derda podjęła temat odżywiania i zaburzeń metabolicznych u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Z punktu widzenia klinicznego jest to bardzo aktualna problematyka, ponieważ wiele danych wskazuje na istotnie wyższe ryzyko kardiometaboliczne u tych pacjentek. Otyłość i jej powikłania metaboliczne stanowią z kolei złożoną konsekwencję stosowanej diety, aktywności fizycznej oraz indywidualnej skłonności wynikającej z uwarunkowań genetycznych i współistniejących schorzeń. Stąd tak ważne wydaje się dogłębne poznanie powyższych zależności, dające szansę wypracowania adekwatnych strategii terapeutycznych, opartych m.in. o modyfikację stylu życia.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się ze spójnego tematycznie cyklu trzech prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2021-23, poprzedzonych artykułem przeglądowym z 2020 roku. Rozprawa rozpoczyna się wykazem ww. publikacji wraz z ich punktacją (łącznie IF 13,872, pkt. MNiSW 340), następnie listą skrótów i streszczeniami w języku polskim oraz angielskim. W odniesieniu do listy skrótów, dobrą praktyką byłoby ich rozwinięcie w języku angielskim, obok tłumaczenia polskiego. W zakresie streszczenia polskiego drugie zdanie opisu wyników jest urwane, a ostatnie zdanie pozostało w wersji angielskiej.

Kolejno Autorka udostępnia polskie wersje streszczeń poszczególnych publikacji zawartych w cyklu. Następnie przedstawia krótki wstęp, a dalej cele i hipotezy badawcze pracy, metodykę badań i wyniki dla poszczególnych hipotez badawczych. Dalej Doktorantka formułuje wnioski, krótkie podsumowanie oraz, co szczególnie cenne, zalecenia dla kobiet z PCOS opracowane na podstawie powyższego cyklu badań. Na końcu znajdują się wybrane pozycje literatury (60 pozycji) oraz załączniki w postaci publikacji i oświadczeń współautorów, którzy poświadczili dominujący wkład Doktorantki w powstanie powyższych prac i wyrazili zgodę na ich wykorzystanie jako części rozprawy doktorskiej mgr Bykowskiej-Derdy.

W krótkim wstępie do rozprawy Doktorantka przypomina definicję i kryteria diagnostyczne oraz skrótowo wiadomości dotyczące etiologii PCOS. W podanej definicji, opartej o tzw. kryteria Rotterdamskie, brakuje istotnej wzmianki o konieczności wykluczenia innych przyczyn hiperandrogenizmu, takich jak wrodzony przerost nadnerczy, czy zespół Cushinga. W dalszym ciągu wstępu Autorka przedstawia zaburzenia metaboliczne, których wyższą częstość obserwuje się u pacjentek z PCOS, zwraca słusznie uwagę na znaczenie dietoterapii w PCOS oraz, co istotne, na ryzyka związane z jednostronnym pojmowaniem diety, np. ograniczonej do produktów o niskim indeksie glikemicznym. Bardzo ciekawe jest wspomnienie tzw. „diety planetarnej” i aż szkoda, że ten wątek mógł być odrobinę bardziej rozwinięty, ponieważ odnosi się do nowoczesnych trendów dietetycznych, uwzględniających nie tylko zdrowie jednostki, ale też wpływ stylu żywienia na środowisko. Dalej Autorka tłumaczy zastosowanie analiz *a priori* i *a posteriori* w identyfikacji wzorów żywieniowych oraz znaczenie składu ciała i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w rozwoju chorób metabolicznych. Obok precyzyjnych i trafnych opisów, nie można niestety zgodzić się z wymianianiem adiponektyny pośród związków prozapalnych wydzielanych przez tkankę tłuszczową, ponieważ w przeciwieństwie do np. TNF α czy rezystyny, jest to adipokina o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym i antyaterogennym. Następnie Doktorantka wyjaśnia związki stylu życia, w tym sposobu żywienia, np. spożycia symbiotyków, z ryzykiem miażdżycy i schorzeń metabolicznych w przebiegu PCOS. Choć niezwykle istotne z praktycznego punktu widzenia, są to tematy dotąd słabo poznane, co uzasadnia podjęcie tej tematyki badawczej. Za cel pracy Autorka stawia analizę uwarunkowań żywieniowych, stanu odżywienia i zaburzeń metabolicznych oraz opracowanie wskazań w dietoterapii kobiet z zespołem PCOS. Powyższy cel został dalej podzielony na 5 celów szczegółowych, precyzyjnie wskazujących, w jaki sposób Doktorantka zamierzała zrealizować cel ogólny pracy. Poszczególnym celom odpowiadają wymienione poniżej konkretne hipotezy badawcze, którym przypisano kolejne publikacje z cyklu, co korzystnie porządkuje odbiór rozprawy przez czytelnika.

W kolejnym rozdziale autorka rozwija opis metod zastosowanych w pracy doktorskiej. W opisie grupy badanej zwraca uwagę różnica pomiędzy wiekiem rekrutowanych pacjentek wskazanym w kryteriach włączenia do badania (18-49 lat) a wiekiem wymienionym na Rycinie 1 (18-40 lat). Z kolei w opisie analiz biochemicznych zabrakło danych o punkcie odcięcia dla wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR, który widnieje np. przy wzorze dla oznaczania indeksu aterogenności. Oczywiście, norma HOMA-IR nie jest jednoznaczna, może wykazywać różnice

populacyjne, ale warto byłoby wskazać jakie wartości Autorka przyjęła za prawidłowe, a jakie uznała za wskazujące na obniżoną wrażliwość na działanie insuliny.

W zakresie badań składu ciała i pomiarów antropometrycznych szczególnie ciekawe jest zastosowanie pletyzmografii wypornościowej powietrza (pełna nazwa wersji angielskiej *air displacement pletysmography*). Biorąc pod uwagę, że jest to metoda dość rzadko stosowana, a zdobywająca coraz większe uznanie, pomocny dla czytelnika byłby krótki 2-3 zdaniowy opis zasady fizycznej tej metody. W dalszej części opisu metod Autorka starannie wyjaśnia w jaki sposób kwantyfikowano aktywność fizyczną oraz sposób żywienia pacjentek biorących udział w badaniu. Ostatni podrozdział opisu metod dotyczy zastosowanych analiz statystycznych.

Wyniki pracy podsumowane są w podrozdziałach dotyczących poszczególnych hipotez badawczych i odpowiadających im publikacji. Z założenia formatu rozprawy opartego na cyklu publikacji wyniki opisane są w sposób skrótowy, niejako reasumując dane z opublikowanych artykułów, które załączone są w pełnej wersji na końcu rozprawy. Bezpośrednio dalej następuje prezentacja mocnych oraz słabszych stron pracy, choć w przypadku tych ostatnich warto byłoby raczej użyć sformułowania „ograniczenia pracy”, które jest mniej pejoratywne, a odnosi się do faktu, iż w rzeczywistości każdy projekt badawczy ma pewne niedoskonałości. Doktorantka prawidłowo identyfikuje ograniczenia własnych analiz, wynikające w dużej mierze z częściowo ankietowego charakteru badań. W dalszej części rozprawy wydaje się, że podsumowanie przeprowadzonych badań mogłoby znajdować się przed wnioskami. Z kolei same wnioski, choć prawidłowe, prezentowałyby się lepiej opisane w czasie terażniejszym i nie powinny bezpośrednio powtarzać wyników, jak to ma miejsce w przypadku np. wniosku 1,2,4 czy 8, ale stanowić uogólnienia wysnute na podstawie uzyskanych wyników. Niezwykle cennym uzupełnieniem są natomiast zalecenia dla kobiet z PCOS opracowane na podstawie wyników cyklu badań. W rzeczywistości, zalecenia te powinny zostać zawarte właśnie pośród wniosków, będąc szczególnie wartościowym osiągnięciem tej pracy.

Załączony cykl trzech prac jest poprzedzony artykułem przeglądowym dotyczącym aktualnych trendów w badaniach nad związkami pomiędzy żywieniem a płodnością kobiet. Artykuł jest systematycznym przeglądem piśmiennictwa z ostatnich lat i stanowi doskonałe wprowadzenie do tematyki doktoratu. Badania nad wskaźnikami płodności dotyczą m.in. roli diety śródziemnomorskiej, czy składników żywieniowych takich jak kofeina, kwasy tłuszczowe, witamina D. Uwagę zwraca bogate piśmiennictwo i staranny opis metodyki jego selekcji.

Pierwsza z prac oryginalnych włączonych do rozprawy doktorskiej została opublikowana w renomowanym czasopiśmie *Public Health Nutrition* w 2020 roku. Artykuł dotyczy związków wskaźników jakości diety z otluszczeniem ciała oraz wiedzą żywieniową u kobiet z PCOS. W opublikowanej pracy metodyka jest znacznie lepiej opisana niż jej skrótowa prezentacja w rozprawie – podane są dokładne kryteria diagnostyczne PCOS, jasno sprecyzowane warunki włączania do badania zdrowych kontroli wraz z dokładną informacją o braku innych schorzeń endokrynologicznych oraz stosowania antykoncepcji hormonalnej. Świadczy to o starannym i uważnym podejściu do planowania badań. Również zastosowane indeksy jakości diety oraz

sposoby ich przeliczania są klarownie opisane, a nazwa pletyzmografii jest pełna. Wyniki badania zebrane są w formie czytelnych tabel i krótko opisane. Bardzo intrygujący jest fakt, iż kobiety z PCOS okazały się spożywać mniej zdrowej żywności (szczególnie warzyw i owoców), częściej paliły papierosy, były mniej aktywne fizycznie, a ich wiedza na temat zdrowego żywienia była uboższa. Można by zatem sądzić, że na większą skłonność do zaburzeń metabolicznych w przebiegu PCOS mają wpływ nie tylko naturalne cechy schorzenia, ale też mniejsza świadomość dotycząca zdrowego trybu życia. Z drugiej jednak strony nie udało się wykazać statystycznej relacji pomiędzy wiedzą żywieniową a otluszczeniem ciała u kobiet w PCOS, podczas gdy potwierdzono taki związek u kobiet zdrowych. Wyjaśnienie tych niejednoznaczności wymaga z pewnością dalszych badań, tym bardziej iż część wcześniejszych analiz wśród pacjentek z PCOS dowodziła stosunkowo dobrej świadomości zdrowotnej w tej grupie. Na pochwałę zasługuje także szeroka dyskusja ograniczeń pracy, które potencjalnie mogłyby wpływać na wyniki.

Druga przygotowana przez Doktorantkę praca, opublikowana w czasopiśmie *Applied Sciences* w 2023 roku, miała na celu zbadanie zależności pomiędzy wzorcami stylu życia i żywienia a otyłością trzewną oraz parametrami metabolicznymi i hormonalnymi u kobiet z PCOS. Tego typu obserwacje są szczególnie cenne, ponieważ oceniają potencjalną możliwość modyfikacji przebiegu choroby dzięki interwencjom dotyczącym stylu życia. Założenia badania są prawidłowo opisane. Również opis metod jest czytelniejszy i bardziej jednoznaczny, niż w przypadku skrótu na początku rozprawy. Jedyna uwaga, dotyczy oznaczeń hormonalnych, dla których warto byłoby określić w jakim dniu cyklu były przeprowadzane.

Wyniki badania zostały zebrane w formie tabel i wykresu, a także tabel dodatkowych. W Tabeli 1 zwraca uwagę, iż średnie wartości badanych parametrów profilu lipidowego, glikemii oraz insulinemii na czczo były zasadniczo prawidłowe, co w grupie chorych z PCOS wydaje się nieco zaskakujące. Być może znaczenie ma tu stosunkowo młody wiek badanych (średnio 26+/-5 lat), kiedy wiele z zaburzeń metabolicznych charakterystycznych dla choroby po prostu nie zdążyło się rozwinąć. Gdyby w badaniu wzięły udział kobiety nieco starsze, rozrzut wyników byłby zapewne większy, a różnice dla osób o różnych wzorcach stylu życia i żywienia jeszcze wyraźniejsze. Niemniej jednak bardzo ładnie udało się dowieść m.in. że kobiety w wysokim stopniu stosujące się do tzw. rozważnego wzorca stylu życia i żywienia (wysoka częstość posiłków pochodzenia roślinnego i nabiału, większa liczba posiłków w ciągu dnia oraz intensywna aktywność fizyczna) prezentowały niższe BMI i mniejszy procent otluszczenia ciała, co z kolei przekłada się na lepsze parametry metaboliczne.

Pewne zastrzeżenia, budzi decyzja o porównaniach danych metabolicznych i hormonalnych pacjentek z PCOS w podgrupach o wysokiej, średniej i niskiej adherencji do każdego z ustalonych wzorców stylu życia i żywienia (WDLP, PDLP, ADLP, odpowiednio w tabelach 2, 3 i 4) zamiast bezpośredniego prostego porównania tych paramentów, np. stężenia całkowitego cholesterolu czy stężenia testosteronu, pomiędzy uczestniczkami o wysokiej adherencji do każdego z wykrytych wzorców. W ten sposób analiza byłaby chyba bardziej czytelna, wykazując np. najwyższe średnie stężenia cholesterolu u pacjentek o wysokiej adherencji do WDLP w

porównaniu z tymi o wysokiej adherencji do PDLP czy ADLP. Rozbicie tych analiz na 3 odrębne tabele, z podgrupami o małych liczebnościach, nawet po 1-3 osoby, powoduje pogorszenie mocy badania, a duża łączna liczba testów statystycznych zwiększa ryzyko błędu typu I, czyli wyników fałszywie pozytywnych, czysto przypadkowych, które są potem trudne do logicznej interpretacji, jak np. obserwacja, iż średnia adherencja do wzorca ADLP była związana z wyższym otłuszczeniem ciała i wskaźnikiem obwodu w pasie do wysokości ciała.

Praca opatrzona jest bardzo ciekawą dyskusją, z odniesieniami do poszczególnych typów pokarmów oraz danych na temat ich wpływu na zdrowie metaboliczne pacjentek z PCOS. Pojawiają się liczne argumenty przemawiające za szczególnie korzystnym wpływem pokarmów pochodzenia roślinnego. Czy zatem jako praktykująca dietetyk, Doktorantka zdecydowałaby się rekomendować dietę wegetariańską w tej grupie chorych? Jest to z pewnością temat do żywej dyskusji oraz dalszych dociekań.

Ostatnia z prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora, dotyczy wpływu diety o niskim indeksie glikemicznym oraz probiotyków na ryzyko miażdżycy u pacjentek z PCOS, wyrażone aterogennym wskaźnikiem osocza AIP. Praca została opublikowana w czasopiśmie *Life* w 2023 roku. We wstępie do badania Autorka szeroko wyjaśnia dotychczasowe koncepcje potencjalnych zależności mikrobiomu jelitowego, zaburzeń metabolicznych oraz hormonów płciowych. W odniesieniu do pacjentek z PCOS stawia sobie za cel analizę związku pomiędzy ryzykiem miażdżycy u kobiet z tą chorobą a konsumpcją pokarmów symbiotycznych, czyli prebiotycznych oraz probiotyków. W opisie metod znajdujemy staranne zasady selekcji pacjentek, spis ocenianych markerów biochemicznych wraz z wyraźną informacją o przyjętych progach odcięcia dla wskaźników HOMA-IR oraz AIP, a także jasno wyrażone opisy zastosowanych wskaźników jakości diety (odpowiednio: prozdrowotnego, niezdrowego, o niskim indeksie glikemicznym i probiotycznego) oraz metod ich przeliczania. Autorka zadbała także o dodatkowe pytania kontrolne dla bardziej wiarygodnego określenia udziału w diecie pokarmów nabiałowych o niskiej i wysokiej zawartości tłuszczu oraz słodzonych i niesłodzonych, które mogłyby mieć odmienny wpływ na zdrowie uczestniczek. W zakresie wyników badania w tabeli 2, gdzie porównywane są cechy kliniczne i biochemiczne oraz preferencje dietetyczne pacjentek o niskim oraz o wysokim AIP zastanawia celowość porównywania stężeń triglicerydów i frakcji cholesterolu HDL, skoro wskaźnik AIP jest ich pochodną. Z drugiej jednak strony, tabela ta elegancko ilustruje, iż osoby z wyższym ryzykiem miażdżycy charakteryzują się wyższą masą ciała, wskaźnikiem BMI, obwodem w pasie, wskaźnikiem WHR, całkowitym stężeniem cholesterolu, LDL, triglicerydów, HOMA-IR, glikemią i insulinemią na czczo, a niższym stężeniem HDL, które to zależności okazują się prawdziwe także w odniesieniu do pacjentek z PCOS. Badanie wykazało ogólnie niskie spożycie pokarmów pre- i probiotycznych wśród badanych kobiet, jednak grupa z wysokim indeksem AIP istotnie rzadziej wybierała produkty o niskim IG, takie jak kasza gryczana, owsianka czy makaron pełnoziarnisty. Dla pozostałych badanych produktów nie wykazano istotnych statystycznie różnic, w tym także dla probiotyków, reprezentowanych przez pokarmy nabiałowe.

Wyniki tej publikacji są szczególnie istotne z punktu widzenia zaleceń dietetycznych dla pacjentek z PCOS, które w związku z naturą choroby pozostają narażone na powikłania metaboliczne i sercowo-naczyniowe. Uzyskane dane dowodzą naukowo, iż dieta stanowi modyfikowalny czynnik ryzyka chorób cywilizacyjnych, także w odniesieniu do osób z dodatkowymi obciążeniami. Ponadto dzięki wynikom badania okazuje się, że w przypadku pacjentek z PCOS liczy się nie tyle restrykcyjne unikanie węglowodanów, jak np. w diecie ketogennej, ale znaczenie ma ich jakość, optymalnie dieta zawierająca duże ilości rozpuszczalnych włókien, które promują rozwój bakterii probiotycznych w jelitach i zmniejszają stężenie cholesterolu. Niestety, w badaniu nie udało się potwierdzić znaczenia probiotyków dla ochrony przez rozwojem miażdżycy, choć badania było oparte na pewnym przybliżeniu, czyli ocenie ankietowej spożywanych produktów nabiałowych, a nie np. na bezpośredniej analizie mikrobiomu. Doktorantka jest świadoma ograniczeń swojej pracy i wskazuje konieczne kierunki dalszych badań tego zagadnienia. Niemniej jednak, na podstawie uzyskanych wyników słusznie wysnuwa wniosek, iż spożywanie produktów bogatych w błonnik, o niskim IG stanowi rozsądną rekomendację profilaktyki miażdżycowej dla pacjentek cierpiących z powodu PCOS.

W zaprezentowanym cyklu prac Doktorantka wykazała się umiejętnością precyzyjnego planowania badań naukowych, wnikliwej analizy uzyskanych wyników oraz prawidłowego wnioskowania na ich podstawie. Dodatkowo, należy z dużym uznaniem zwrócić uwagę na istotne implikacje kliniczne ocenianej tu rozprawy, której wyniki mają praktyczne znaczenie dla postępowania z pacjentkami chorującymi na PCOS. Seria opublikowanych prac włączonych do rozprawy doktorskiej oraz sposób ich łącznego opisanie, mimo moich nielicznych uwag sugerujących ewentualność korekt edytorskich, stanowi niezwykle wartościowy materiał naukowy.

Podsumowując, stwierdzam iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska pt. „Uwarunkowania żywieniowe, stan odżywienia i zaburzenia metaboliczne u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS)” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym mam przyjemność skierować do Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Bykowskiej-Derdy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Marta Fichna
specjalista endokrynolog
specjalista chorób wewnętrznych
1617400
Prof. dr hab. med. Marta Fichna