

**dr inż. Karolina Łągowska**  
Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki  
Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu  
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

## **AUTOREFERAT**

prezentujący opis osiągnięć i dorobku naukowo – badawczego



Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu

Poznań 2022

## SPIS TREŚCI

### 1. DANE OSOBOWE

### 2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

### 3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

### 4. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO – BADAWCZA

4.1. Wykazanie osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

4.1.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.

4.1.2. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników

4.1.2.1. Wstęp

4.1.2.2. Hipotezy badawcze i cele badań

4.1.2.3. Omówienie uzyskanych wyników

**Cel 1.** Porównanie skuteczności terapeutycznej diety redukcyjnej oraz diety redukcyjnej w połączeniu z metforminą w terapii insulinooporności u nastolatków z PCOS

**Cel 2.** Ocena związku między poziomem  $\beta$ -glukuronidazy, hormonów androgenowych i liczebnością wybranych bakterii jelitowych a wybranymi parametrami stanu odżywienia i jakością diety w grupie kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.

**Cel 3.** Ocena wpływu interwencji żywieniowej tj. diety redukcyjnej w połączeniu/lub bez suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* na zmiany parametrów antropometrycznych i metabolicznych (w tym związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową hormonalną) oraz liczebność wybranych bakterii jelitowych i poziom SCFA u kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.

**Cel 4.** Ocena skuteczności suplementacji witaminą D w terapii insulinooporności w PCOS.

4.1.2.4. PODSUMOWANIE

4.1.2.5. WYKAZ CYTOWANEJ LITERATURY

### 5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

### 6. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWO - BADAWCZEGO

## 1. DANE OSOBOWE

**Karolina Maria Łągowska**

### Miejsce pracy:

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu  
Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki  
ul Wojska Polskiego 31  
60-624 Poznań

## 2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

**2012 doktor nauk rolniczych** w zakresie technologii żywności i żywienia,

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu,

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Studia nad wpływem sposobu żywienia oraz stanu odżywienia na występowanie zaburzeń miesiączkowania u młodych sportsmenek”

Promotor: prof. dr hab. Jan Jeszka

Praca wyróżniona przez Radę Wydziału Nauk o Żywności i Żywieniu

**2008 magister inżynier** technologii żywności i żywienia, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział

Nauk o Żywności i Żywieniu,

Tytuł pracy magisterskiej: „Wpływ napojów sportowych na zdolność do wysiłku fizycznego”

Promotor: dr inż. Joanna Bajerska

## 3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

od 01.03.2013 - Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu, Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki (wcześniej Katedra Higieny Żywienia Człowieka i Dietetyki oraz Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki), adiunkt

2010 – 2011 Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu, Katedra Higieny Żywienia Człowieka i Dietetyki, referent techniczny

#### 4. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO – BADAWCZA

4.1. Wykazanie osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

##### 4.1.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem, będącym podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest cykl pięciu powiązanych tematycznie prac ujętych pod wspólnym tytułem:

***Postępowanie żywieniowe i jego wpływ na zmiany metaboliczne,  
hormonalne oraz poziom wybranych bakterii jelitowych u kobiet z zespołem  
policystycznych jajników***

na który składają się następujące pozycje:

**I.B1 Łagowska K\***, Kapczuk K. Effects of nutritional intervention with or without metformin on insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome: A preliminary study. *Progress in Nutrition* **2021**; 23(1): e2021015. <http://doi.org/10.23751/pn.v23i1.9163>

**IF<sub>2021</sub> = 0,538; MEiN<sub>2021</sub><sup>1</sup> = 20pkt.**

*Mój wkład w powstaniu niniejszej pracy polegał na 1) opracowaniu hipotezy badawczej i celu pracy 2) przeprowadzeniu doświadczenia z udziałem zrekrutowanej populacji 3) wykonaniu analiz materiału biologicznego 4) analizie statystycznej uzyskanych rezultatów badań 5) napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku. Ponadto, pełniłam funkcję autora korespondencyjnego.*

**I.B2 Łagowska K\***, Malinowska AM, Kapczuk K, Mikołajczyk Stecyna J, Chmurzynska A, Schmidt M. Beta-glucuronidase activity is associated with carbohydrate metabolism but not with androgen status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition* **2022**; 97: 111606. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111606>

**IF<sub>2022</sub> = 4,008; MEiN<sub>2022</sub><sup>2</sup> = 140pkt.**

*Mój wkład w powstaniu niniejszej pracy polegał na 1) opracowaniu hipotezy badawczej i celu pracy 2) przeprowadzeniu doświadczenia z udziałem zrekrutowanej populacji 3) wykonaniu analiz materiału biologicznego 4) analizie statystycznej uzyskanych rezultatów badań 5) napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku. Ponadto, pełniłam funkcję autora korespondencyjnego.*

**I.B3 Łagowska K\***, Drzymała – Czyż S. A low glycemic index, energy-restricted diet but not *Lactobacillus rhamnosus* supplementation changes fecal short-chain fatty acid and serum lipid concentrations in women with overweight or obesity and polycystic ovary syndrome. *European Review of Medical and Pharmacological Sciences* **2022**; 26: 917-926. [http://doi.10.26355/eurrev\\_202202\\_28001](http://doi.10.26355/eurrev_202202_28001)

**IF<sub>2022</sub> = 3,507; MEiN<sub>2022</sub><sup>2</sup> = 70pkt.**

*Mój wkład w powstaniu niniejszej pracy polegał na 1) opracowaniu hipotezy badawczej i celu pracy 2) przeprowadzeniu doświadczenia z udziałem zrekrutowanej populacji 3) wykonaniu analiz materiału biologicznego 4) analizie statystycznej uzyskanych rezultatów badań 5) napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku. Ponadto, pełniłam funkcję autora korespondencyjnego.*

**I.B4 Łagowska K\***, Kapczuk K. *Lactobacillus rhamnosus* has no beneficial effect on anthropometric parameters, carbohydrate metabolism and androgen status in obese and overweight women with polycystic ovary syndrome. *Women & Health* **2022**; 3: 1-12. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2072048>

**IF<sub>2022</sub> = 1,739 ; MEiN<sub>2022</sub><sup>2</sup> = 70pkt.**

Mój wkład w powstaniu niniejszej pracy polegał na 1) opracowaniu hipotezy badawczej i celu pracy 2) przeprowadzeniu doświadczenia z udziałem zrekrutowanej populacji 3) wykonaniu analiz materiału biologicznego 4) analizie statystycznej uzyskanych rezultatów badań 5) napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku. Ponadto, pełniłam funkcję autora korespondencyjnego.

**I.B5 Łągowska K\***, Bajerska J, Jamka M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **2018**; 10(11): 1637. [http://doi: 10.3390/nu10111637](http://doi:10.3390/nu10111637)

**IF<sub>2018</sub> = 4,171; MNiSW<sub>2018</sub><sup>3</sup> = 35pkt.**

Mój wkład w powstanie niniejszej pracy polegał na 1) opracowaniu celu pracy 2) dokonaniu przeglądu literaturowego i wybraniu niezbędnych do meta-analizy publikacji 3) analizie statystycznej rezultatów prac 4) napisaniu i przygotowaniu manuskryptu do druku. Ponadto, pełniłam rolę autora korespondencyjnego.

Łączna punktacja prac zgłoszonych do oceny w postępowaniu habilitacyjnym:

- Suma punktów MEN/MNiSW = 335pkt
- Sumaryczny IF = 13,963

**Część wyników przedstawionych w wyżej wymienionych publikacjach** jest rezultatem badań realizowanych w ramach zadania badawczego **MINIATURA 3** o numerze **2019/03/X/NZ9/01325** przyznanego przez Narodowe Centrum Nauk, którego byłam **kierownikiem**.

<sup>1</sup>Punkty za publikacje naliczone zgodnie z obowiązującym komunikatem Ministerstwa Edukacji i Nauki z dnia 9 lutego 2021 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych z liczbą punktów przyznanych za publikacje w tych czasopismach.

<sup>2</sup>Punkty za publikacje naliczone zgodnie z obowiązującym komunikatem Ministerstwa Edukacji i Nauki z dnia 1 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych z liczbą punktów przyznanych za publikacje w tych czasopismach.

<sup>3</sup>Punkty za publikacje naliczone zgodnie z komunikatem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 25 stycznia 2017 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych wraz z liczbą punktów przyznawanych za publikacje w tych czasopismach.

Sumaryczny impact factor (IF) obliczono wg bazy Journal Citation Reports, sumując współczynniki z roku wydania publikacji. Publikacjom przypisano oznaczenia porządkowe **I.B1 – I.B5** zgodne z wykazem osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny technologia żywności i żywienia (**załącznik 4**). Wprowadzone symbole stanowią odnośniki do publikacji z cyklu przy powołaniach literaturowych w dalszej części autoreferatu.

Legenda:

MEiN - punkty czasopism z listy Ministerstwa Edukacji i Nauki

MNiSW - punkty czasopism z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

IF - Impact Factor z bazy Journal Citation Reports (JCR); w dolnym indeksie podano rok

\* - autor korespondencyjny

## 4.1.2. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników

### 4.1.2.1 Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest złożonym i niejednorodnym zaburzeniem endokrynologicznym diagnozowanym u kobiet w wieku rozrodczym. Szacuje się, że dotyczy on od 3 do 15% ogólnej populacji kobiet (w zależności od przyjętych kryteriów diagnozy) [Bednarska i wsp. 2017], a pierwsze objawy mogą pojawić się już w okresie dojrzewania. Charakterystyczne dla PCOS jest występowanie hiperandrogenizmu (tj. nadmiernej syntezy androgenów, w tym przede wszystkim testosteronu), zaburzeń owulacji, oraz insulinooporności [Zeng i wsp. 2019]. W diagnostyce, obowiązujące są Kryteria Rotterdamskie, które wskazują na konieczność występowania dwóch z trzech objawów: klinicznych i/lub biochemicznych wykładników hiperandrogenizmu, oligo- lub anowulacji oraz policystycznych jajników rozpoznawanych w badaniu ultrasonograficznym [Rotterdam ESHRE]. Dzięki ustalonym kryteriom można wyróżnić 4 fenotypy PCOS:

- I – klasyczny, z obecnością wszystkich trzech objawów,
- II – z występującym hiperandrogenizmem i oligomenorrhea (miesiączkami rzadko występującymi),
- III – z występującym hiperandrogenizmem i policystycznymi jajnikami w obrazie ultrasonograficznym,
- IV – z występującą oligomenorrhoeą i policystycznymi jajnikami w obrazie ultrasonograficznym [Fauser i wsp. 2012].

Z kolei zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez National Institutes of Health, do rozpoznania PCOS konieczne jest występowanie cech klinicznych lub biochemicznych hiperandrogenizmu oraz zaburzeń w cyklu miesięcznym. Androgen Excess and PCOS Society w 2006 roku zaproponowało skorygowane kryteria rozpoznania PCOS, w których warunkiem koniecznym do jego diagnozy jest hiperandrogenizm. Niezależnie od przyjętych kryteriów, konieczne jest wyeliminowanie u pacjentek innych chorób o podobnym przebiegu, np. zespół Cushinga, wrodzony przerost nadnerczy i/lub guzy wydzielające androgeny czy hiperprolaktynemia.

U 38 do 88% kobiet z PCOS występuje nadwaga lub otyłość, a wraz ze wzrostem masy ciała, wzrasta ryzyko poważnych powikłań metabolicznych, do których zalicza się min. cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową, zaburzenia lipidowe, choroby sercowo-naczyniowe, a nawet nowotwory endometrium [Barber i wsp. 2019]. W PCOS, typowe jest także występowanie stanu zapalnego o małym bądź umiarkowanym nasileniu, co dodatkowo wpływa na stymulację nadmiernej produkcji androgenów w jajnikach [Zeng i wsp. 2019]. Zwraca się też uwagę na zależność pomiędzy masą ciała kobiet z PCOS, poziomem androgenów, występowaniem insulinooporności, a poziomem witaminy D w surowicy krwi [Hahn i wsp. 2006, Hassan i wsp. 2012, Johan i wsp. 2015].

Jak dotąd najpopularniejszym sposobem leczenia PCOS była terapia farmakologiczna, polegająca na stosowaniu leków uwrażliwiających komórki na działanie insuliny (metformina). Niestety, leczenie metforminą sprzyja wytwarzaniu wielu dojrzałych oocytów w każdym cyklu menstruacyjnym, co niestety nie jest jednoznaczne z wywołaniem owulacji. Nie zaobserwowano też korzystnego wpływu tego leku na hiperandrogenne objawy PCOS [Song i wsp. 2018]. Oprócz tego, stosowanie metforminy wiąże się z wieloma skutkami ubocznymi, wśród których najczęściej wymienia się występowanie nudności (61%), wymiotów (30%) i biegunek (65%) [Legro i wsp. 2007]. PCOS u kobiet w każdym wieku prócz tego, że jest ogromnym problemem współczesnej medycyny, stanowi także duży problem społeczny. Skutkuje bowiem wysokimi kosztami leczenia, a także obniżeniem jakości życia, w tym znacznym ograniczeniem płodności. Cechy typowe dla hiperandrogenizmu, takie jak: trądzik, łysienie, hirsutyzm są przyczyną ograniczania kontaktów z otoczeniem, utraty pewności siebie czy poważnych kompleksów prowadzących nawet do depresji [Kitzinger i wsp. 2002].

Etiologia rozwoju PCOS jest wieloczynnikowa. Prócz uwarunkowań genetycznych, podkreśla się także istotne znaczenie czynników środowiskowych [Guo i wsp. 2016]. Niewłaściwe zachowania żywieniowe wydają się tu być jednym z kluczowych czynników związanych z rozwojem PCOS i jego metabolicznymi skutkami [Kshetrimayum i wsp. 2019]. Zaobserwowano, że kobiety z PCOS mają większy apetyt, spożywają więcej tłuszczów nasyconych oraz wysokoenergetycznych produktów o wysokim indeksie glikemicznym (IG). Mimo, że ich dieta jest zbliżona pod względem wartości energetycznej do diety kobiet bez PCOS, to jednak jest znacznie bardziej uboga w błonnik pokarmowy [Papavasiliou i wsp. 2017, Shishehgar i wsp. 2016]. Ehsani i wsp. [2015] zidentyfikowali wzorzec żywieniowy, który był dodatnio skorelowany ze wskaźnikiem otyłości trzewnej w PCOS i charakteryzował się wysokim spożyciem smażonych warzyw, olejów roślinnych (z wyjątkiem oliwy z oliwek), słonych przekąsek, roślin strączkowych, jajek, fast foodów, cebuli i czosnku, przy niższym spożyciu tradycyjnych słodczy, nabiału o niskiej zawartości tłuszczu, warzyw kapustnych, cukrów prostych i miodu. Prócz tego, Hajivandi i wsp. [2020] zaobserwowali, że większość kobiet z PCOS z nadwagą i otyłością pomija spożywanie śniadań, a spożycie wysokoenergetycznych posiłków przesuwają na godziny wieczorne.

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca także zależność między mikrobiotą jelitową a rozwojem PCOS. W 2012 roku wskazano, że niewłaściwy sposób odżywiania w PCOS powoduje wzrost bakterii Gram ujemnych, przy jednoczesnym zmniejszeniu korzystnych bakterii z grupy *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*. Sprzyja to powstawaniu stanu zapalnego i zwiększeniu przepuszczalności jelitowej, prowadząc do tzw. endotoksemii jelitowej. Aktywacja układu immunologicznego upośledza funkcje receptora insulinowego, a w dalszej kolejności sprzyja rozwojowi insulinooporności i hiperinsulinemii, która z kolei zwiększa produkcję androgenów w jajnikach i zatrzymuje rozwój pęcherzyków jajnikowych [Tremellen i wsp. 2012]. Prócz tej teorii, określanej jako DOGMA (dysbiosis

of gut microbiota), uznanej w literaturze naukowej za pierwsze powiązanie mikrobioty z rozwojem PCOS, zwrócono uwagę, że dysbioza jelitowa może wpływać na poziom hormonów płciowych poprzez kilka mechanizmów:

(1) hormony mogą być syntetyzowane przez mikrobiotę jelitową (np. *Clostridium scindens* wytwarza testosteron) [Burger i wsp. 2002];

(2) testosteron jest wytwarzany z cholesterolu [Burger i wsp. 2002], którego dostępność może być zależna od składu mikrobioty jelitowej (niektóre gatunki mikrobioty jelitowej mogą przekształcać kwasy żółciowe wytwarzane z cholesterolu, co może prowadzić do niższej ich reabsorpcji, a w konsekwencji zmniejszać ilość cholesterolu będącego substratem do produkcji testosteronu) [Gerard i wsp. 2014];

(3) dostępność wolnych hormonów, w tym testosteronu jest modyfikowana przez mikrobiotę poprzez hydrolizę tego hormonu z koniugatów (przez  $\beta$ -glukuronidazę oraz  $\beta$ -glukozydazę wytwarzaną przez niektóre bakterie). Hormony niesprężone (niezwiązane) mogą być ponownie wchłaniane do krwioobiegu i wykorzystane przez organizm [Hullar i wsp. 2014].

Sposób żywienia wpływa na skład gatunkowy mikrobioty jelitowej, a przez to na aktywność enzymatyczną  $\beta$ -glukuronidazy oraz  $\beta$ -glukozydazy, gdyż aktywność ta jest gatunkowo specyficzna. Sugeruje to, że ilość wolnego testosteronu można obniżyć poprzez zmianę sposobu żywienia. Wywołanie ujemnego bilansu energetycznego u osób z nadmierną masą ciała, zastosowanie diety o niskim indeksie glikemicznym, przy ograniczonej ilości cukrów prostych oraz tłuszczów nasyconych na rzecz zwiększenia ilości tłuszczów nienasyconych oraz błonnika pokarmowego, prócz tego, że jest najlepszym sposobem redukcji masy ciała i leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej czyli głównych składowych PCOS, może modulować skład mikrobioty. Jak dotąd nie oceniono czy taka interwencja może wpłynąć również na aktywność  $\beta$ -glukuronidazy i  $\beta$ -glukozydazy oraz czy poprawa stanu metabolicznego pacjentek z PCOS może być wynikiem zmian w liczebności niektórych kluczowych bakterii, jak m.in.: *Akkermansia muciniphila* (syntetyzuje substancje poprawiające funkcje bariery śluzówkowej), *Bifidobacterium longum* (syntetyzuje substancje poprawiające funkcje bariery śluzówkowej wykazuje aktywność enzymatyczną  $\beta$ -glukozydazy), oraz *Faecalibacterium prausnitzii* (pozytywnie wpływa na nabłonek jelita, wykazuje aktywność enzymatyczną  $\beta$ -glukuronidazy). Innym sposobem zmiany składu mikrobioty jelitowej jest probiotykoterapia [Tremellen i wsp. 2012, Tabrizi i wsp. 2019]. Ostatnie metaanalizy wykazały, że suplementacja probiotyczna może być skuteczna w leczeniu otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i hormonalnej [Miao i wsp. 2021, Li i wsp. 2021, Tabrizi i wsp. 2019]. Brakuje natomiast prac, w których to oceniono czy suplementacja probiotyczna może wzmocnić efekt terapeutyczny osiągniany poprzez wdrożenie diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym – uznanej przez Androgen Excess Society, European Society of



Endocrinology oraz International Guidelines for the Assessment and Management of PCOS za najważniejszy sposób terapii kobiet z PCOS [Teede i wsp. 2018].

Korzystnej modulacji mikrobioty jelitowej, będącej efektem modyfikacji sposobu żywienia lub suplementacją probiotykami może towarzyszyć zmiana w ilości syntetyzowanych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w kale, takich jak octan, propionian i maślan, będących końcowymi produktami fermentacji beztlenowej. SCFA wpływają na regenerację nabłonka jelitowego oraz metabolizm lipidów i węglowodanów. Wykazują także działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i neuroprotektoryjne. Przybliżony stosunek molowy octanu do propionianu do maślanu powinien wynosić 60:25:15. Reichardt i wsp. [2014] oraz Koh i wsp. [2016] donoszą, że octan i propionian są syntetyzowane przez *A. muciniphila* i *B. longum*. Z kolei *F. prausnitzii* jest wymieniany jako główny producent kwasu masłowego [Blatchford i wsp. 2017]. Związek SCFA z otyłością jej powikłaniami jest niejednoznaczny. Mimo wielu wyżej wymienionych korzyści zdrowotnych wynikających z SCFA, badania prowadzone w systemie *in vitro* i *in vivo* wykazały, że nadmierna akumulacja SCFA w jelicie może również sprzyjać otyłości z powodu zwiększonej produkcji energii [Peng i wsp. 2007, Sanna i wsp. 2019]. Niewiadomym jest także, jak zmienia się zawartość SCFA pod wpływem diety redukcyjnej i czy jest to związane ze zmianą w liczebności wybranych bakterii jelitowych.

Modyfikacja sposobu żywienia oraz normalizacja masy ciała u otyłych kobiet z PCOS jest niezbędnym elementem terapeutycznym, gdyż jej 4-5% redukcja, nawet trzykrotnie może zwiększyć wrażliwość na insulinę. Co więcej, redukcja tkanki tłuszczowej wisceralnej, w wyniku prowadzonej kuracji odchudzającej, istotnie zmniejsza ilość syntetyzowanego testosteronu [Moran i wsp. 2004, Sastre i wsp. 2009, Teede i wsp. 2018]. Należy również podkreślić, że zmiana nawyków żywieniowych ukierunkowana na zmianę składu mikrobioty jelitowej mogłaby choć w części zastąpić kosztowną farmakoterapię, przyczyniając się w ten sposób do obniżenia kosztów opieki zdrowotnej kobiet z PCOS. Postęp w zapobieganiu bądź leczeniu otyłości, jak również zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz hormonalnej ograniczy konsekwencje zdrowotne PCOS oraz znacząco zwiększy szanse tych kobiet na zajście w ciążę. Ogólna poprawa stanu zdrowia tych kobiet będzie miała też znaczenie w poprawie jakości ich życia.

#### 4.1.2.2. Hipotezy badawcze i cele badań

W świetle przedstawionych zagadnień zasadne było podjęcie badań, których celem była ocena skuteczności terapii zaburzeń zdrowotnych towarzyszących PCOS. Na badania stanowiące cykl prezentowanych prac uzyskano pozytywne opinie Lokalnej Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (uchwała numer 868/15 oraz 268/18). W ramach przedstawionego osiągnięcia naukowego postanowiono zweryfikować następujące hipotezy badawcze:

- I. Kompleksowa interwencja żywieniowa z zastosowaniem diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym przynosi efekty w leczeniu insulinooporności u otyłych nastolatków z PCOS niezależnie od terapii metforminą.
- II. Liczebność wybranych bakterii jelitowych wpływa na aktywność  $\beta$ -glukuronidazy oraz metabolizm testosteronu, prowadząc do zmniejszenia lub nasilenia objawów hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.
- III. Wdrożenie kompleksowej interwencji żywieniowej z zastosowaniem diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym wzbogaconej o suplementację *Lactobacillus rhamnosus* przynosi korzystniejsze efekty w terapii PCOS u kobiet z nadwagą i otyłością, w porównaniu do konwencjonalnej terapii odchudzającej, co może mieć związek ze zmianą w liczebności wybranych bakterii jelitowych oraz zawartością SCFA.
- IV. Suplementacja witaminą D może być skuteczna w terapii insulinooporności u kobiet z PCOS.

W celu weryfikacji postawionych hipotez w kolejnych etapach zaplanowano następujące cele szczegółowe:

1. Porównanie skuteczności terapeutycznej diety redukcyjnej oraz diety redukcyjnej w połączeniu z metforminą w terapii insulinooporności u nastolatków z PCOS.
2. Ocena związku między aktywnością  $\beta$ -glukuronidazy, poziomem hormonów androgenowych i liczebnością wybranych bakterii jelitowych, a wybranymi parametrami stanu odżywienia i jakością diety w grupie kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.
3. Ocena wpływu interwencji żywieniowej tj. diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym w połączeniu/lub bez suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* na zmiany parametrów antropometrycznych i metabolicznych (w tym związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową i hormonalną) oraz liczebność wybranych bakterii jelitowych i poziom SCFA u kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.
4. Ocena skuteczności suplementacji witaminą D w terapii insulinooporności w PCOS.

#### 4.1.2.3. Omówienie uzyskanych wyników

##### **Cel 1. Porównanie skuteczności terapeutycznej diety redukcyjnej oraz diety redukcyjnej w połączeniu z metforminą w terapii insulinooporności u nastolatek z PCOS**

Publikacja:

**Łagowska K**, Kapczuk K. Effects of nutritional intervention with or without metformin on insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome: a preliminary study. *Progress in Nutrition* **2021**; 23(1): e2021015 <http://doi:10.23751/pn.v23i1.9163>

Nastolatki z nadmierną masą ciała znacznie szybciej wstępują w okres dojrzewania i są bardziej obciążone ryzykiem występowania zaburzeń w cyklu miesięczkowym w porównaniu do dziewcząt o prawidłowej masie ciała. Cechy hiperandrogenizmu częste u otyłych nastolatek mają związek z insulinoopornością i hiperinsulinemią [Steinberger i wsp. 2009]. Hiperinsulinemia powoduje zmniejszenie wątrobowej syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co zwiększa aktywną metabolicznie pulę wolnych androgenów, w tym przede wszystkim wolnego testosteronu. Wykazano, że nieleczony hiperandrogenizm zwłaszcza u młodych, otyłych kobiet z towarzyszącą insulinoopornością, sprzyja rozwojowi PCOS, ze wszystkimi konsekwencjami dla metabolizmu i płodności.

Jak dotąd, w niewielu badaniach podjęto próbę wdrożenia interwencji żywieniowej ukierunkowanej na leczenie insulinooporności i hiperandrogenizmu u otyłych nastolatek diagnozowanych w kierunku rozwoju PCOS. Biorąc powyższe pod uwagę, sformułowałam pierwszy cel pracy, którym było wykazanie, czy i w jakim zakresie nefarmakologiczna kontrolowana interwencja żywieniowa, skutecznie prowadząca do redukcji masy ciała otyłych nastolatek diagnozowanych w kierunku rozwoju PCOS, może być pomocna w terapii insulinooporności oraz czy leczenie metforminą stosowane równolegle z dietą redukcyjną niesie ze sobą dodatkowe korzyści.

Dzięki współpracy nawiązanej z Panią dr hab. n med. Kariną Kapczuk, będącej pracownikiem Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu możliwe było zrekrutowanie do badania młodych kobiet ( $16,8 \pm 1,3$  lat) z nadmierną masą ciała (BMI > 95 percentyla). Nastolatki były pacjentkami poradni przy Ginekologiczno – Położniczym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badań nie włączono dziewcząt stosujących w ciągu ostatnich trzech miesięcy środków farmakologicznych lub hormonalnych, mogących wpływać na przebieg cyklu miesięczkowego. Wykluczono również osoby, które w ciągu ostatnich czterech tygodni stosowały leki, mogące wpłynąć na metabolizm węglowodanów oraz suplementy mogące sprzyjać redukcji masy ciała. Podstawą odmowy możliwości udziału w badaniach były także choroby przewodu pokarmowego (tj. np. zespół jelita drażliwego, wrzodziejące zapalenie jelita

grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna lub celiakią) oraz zaburzenia odżywiania. Wszystkie zrekrutowane kobiety spełniały wytyczne diagnozy PCOS zgodne z Kryteriami Rotterdamskimi. Zrekrutowano 35 nastolatek, które następnie losowo przydzielono do jednej z grup badanych tj., w pierwszej grupie wdrożono dietę redukcyjną (n=19), a w drugiej oprócz diety włączono również terapię metforminą (n=16).

Profil hormonalny (hormon tyreotropowy TSH, prolaktyna PRL, testosteron, siarczan dehydroepiandrosteronu DHEAS, SHBG, hormon luteotropowy LH, hormon folikulotropowy FSH, estrogeny E2) oraz lipidowy (cholesterol ogółem, cholesterol LDL, cholesterol HDL, triglicerydy TG) pacjentek przed rozpoczęciem interwencji nie różnił się znamiennej pomiędzy obiema grupami. Nie stwierdzono także różnic w przebiegu cyklu miesięczkowego. Wtórny brak miesiączki (amenorrhea) oraz rzadkie występowanie miesiączek (oligomenorrhea) diagnozowano odpowiednio u 42% i 58% w grupie objętej interwencją żywieniową oraz 44% i 56% w grupie, która oprócz diety stosowała farmakoterapię metforminą. Wyniki dotyczące poziomu glukozy i insuliny w teście obciążenia glukozą (OGTT), jak również obliczone na podstawie uzyskanych rezultatów wskaźnik HOMA-IR wskazały na występowanie insulinooporności w obu grupach.

W grupie stosującej dietę redukcyjną po 8 tygodniach interwencji zaobserwowano znaczny spadek wartości energetycznej codziennej diety, co okazało się być związane ze zmniejszeniem spożycia tłuszczu, ale zwiększeniu spożycia białka, w tym białka pochodzenia roślinnego. W grupie objętej dodatkowym leczeniem farmakologicznym spożycie energii także okazało się niższe, na co wpłynęło niższe spożycie tłuszczu i cukrów prostych. Zwiększeniu natomiast uległo spożycie białka pochodzenia roślinnego.

Zmiany w wartości energetycznej i odżywczej codziennej diety korzystnie wpłynęły na zmiany w masie i składzie ciała nastolatek w obu grupach. W grupie objętej interwencją żywieniową widoczne było obniżenie masy ciała o ok. 7,1%, natomiast w grupie przyjmującej dodatkowo metforminę o 8,7%. Co ważne, utrata masy ciała spowodowana była kosztem masy tłuszczowej. W grupy poddanej tylko diecie redukcyjnej 8 tygodni interwencji zaowocowało obniżeniem poziomu glukozy na czczo. Z kolei w grupie, dodatkowo przyjmującej metforminę, prócz istotnego obniżenia poziomu glukozy, widoczny był także spadek poziomu insuliny na czczo. Niestety, 8 tygodni interwencji okazało się zbyt krótkim czasem na przywrócenie regularnego cyklu miesięczkowego w obu grupach.

Podsumowując, uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie postawionej hipotezy, że drogą odpowiednio zaplanowanej interwencji żywieniowej tj. diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym, można osiągnąć poprawę stanu zdrowia otyłych nastolatek z PCOS, w tym przede wszystkim obniżenie poziomu glukozy na czczo. Jednakże, wyraźnie należy podkreślić, że połączenie dietoterapii z dodatkowym leczeniem metforminą daje lepsze rezultaty w terapii insulinooporności.

Ponadto, dietoterapia otyłych nastolatków diagnozowanych w kierunku PCOS, powinna być zaplanowana na okres dłuższy niż 8 tygodni.

**Cel 2. Ocena związku między aktywnością  $\beta$ -glukuronidazy, poziomem hormonów androgenowych i liczebnością wybranych bakterii jelitowych, a wybranymi parametrami stanu odżywienia i jakością diety w grupie kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością**

Publikacja:

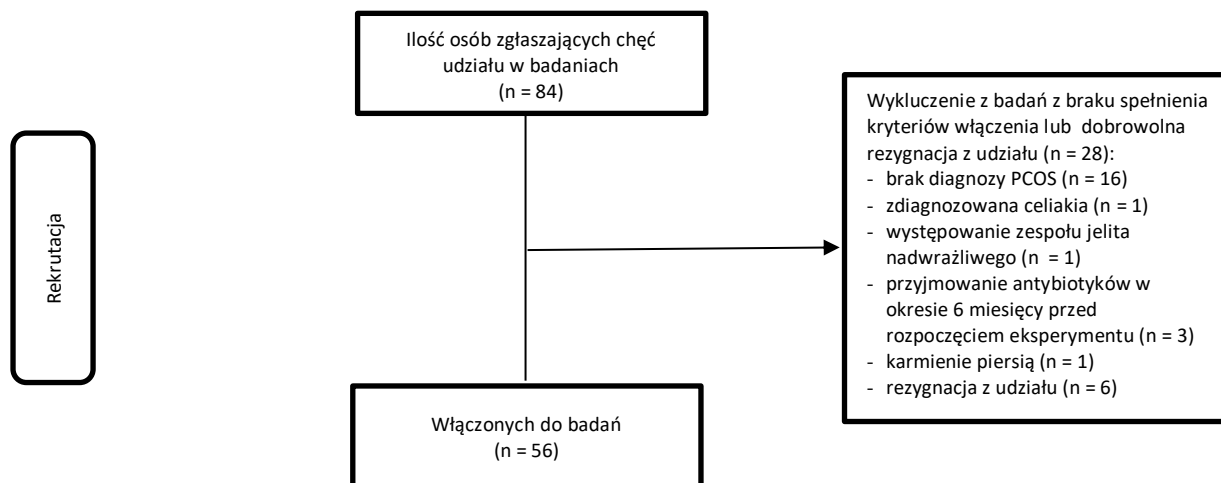
Łagowska K, Malinowska AM, Kapczuk K, Mikołajczyk Stecyna J, Chmurzynska A, Schmidt M. Beta-glucuronidase activity is associated with carbohydrate metabolism but not with androgen status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition* **2022**; 97: 111606. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111606>

Wiele bakterii jelitowych syntetyzuje  $\beta$ -glukuronidazę, która dekonjuguje cząsteczki pochodzące od gospodarza, takie jak bilirubina, neuroprzekaźniki i hormony, które były wcześniej sprzężone w wątrobie [Pellock i wsp. 2017]. Ponieważ dekonjugacja powoduje uwolnienie grupy cukrowej, kwasu glukuronowego, proces ten wytwarza energię dla bakterii jelitowych. Spekulowano, że hormony płciowe mogą bezpośrednio wpływać na skład mikrobiomu jelitowego poprzez zmianę aktywności  $\beta$ -glukuronidazy [Thackray i wsp. 2019]. Z drugiej strony sposób żywienia wpływa na skład gatunkowy mikrobioty jelitowej, a przez to na aktywność enzymatyczną  $\beta$ -glukuronidazy, gdyż aktywność ta jest gatunkowo specyficzna. Jednak nie wiadomo jeszcze, czy i w jaki sposób dieta może wpływać na aktywność  $\beta$ -glukuronidazy oraz czy zaburzenia zdrowotne towarzyszące PCOS mogą być związane z liczebnością wybranych bakterii jelitowych.

Biorąc pod uwagę powyższy stan wiedzy, celem kolejnego etapu pracy była ocena związku między poziomem  $\beta$ -glukuronidazy, hormonów androgenowych i liczebnością wybranych bakterii jelitowych, a wybranymi parametrami stanu odżywienia i jakością diety w grupie kobiet z PCOS z nadwagą i otyłością.

Kontynuując współpracę z Panią dr hab. Kariną Kapczuk, do badań zrekrutowano kobiety z PCOS w wieku od 18 do 45 roku życia, u których występowała nadwaga lub otyłość. Kobiety były pacjentkami Ginekologiczno - Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Z badań wykluczano te stosujące 6 miesięcy przed rozpoczęciem lub w trakcie eksperymentu antybiotykoterapię lub preparaty zawierające probiotyki. Uniemożliwieniem udziału w badaniach było także przyjmowanie w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem lub w trakcie eksperymentu leków hormonalnych mogących wpływać na przebieg cyklu miesięczkowego oraz tempo metabolizmu (estrogeny, progasteny, w tym: antykoncepcja hormonalna) oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem eksperymentu lub w trakcie jego trwania, leków wpływających na gospodarkę węglowodanową. Kryterium wykluczenia stanowiło także przyjmowanie podczas trwania badań preparatów wspomagających redukcję masy ciała. Do badań nie włączono osób z kliniczną diagnozą

chorób układu pokarmowego (tj. min. zespół jelita nadwrażliwego, nieswoiste zapalenia jelit, choroba Crohna czy celiakia) oraz kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Na poniższej rycinie przedstawiono przebieg rekrutacji.



Rycina 1. Podsumowanie etapu rekrutacji (część 1).

Średni wiek włączonych do badań kobiet wynosił 29,14 lat, a BMI 34,15 kg/m<sup>2</sup>. Otyłe kobiety miały istotnie niższe poziomy SHBG i wyższe poziomy insuliny na czczo, oraz glukozy i insuliny po 2 godzinach w teście OGTT, a także wyższe wartości wskaźniki HOMA-IR i HOMA-β w porównaniu do kobiet z nadwagą. Z kolei liczebność *F. prausnitzii* była istotnie niższa u kobiet z otyłością. Jakość diety, okazała się różnicować badaną populację pod względem poziomu BMI, obwodu pasa (WC), parametrów związanych z gospodarką węglowodanową (glukozy oraz insuliny po 2 godzinach w teście OGTT, HOMA-β) oraz liczebności bakterii *A. muciniphila* i *F. prausnitzii*.

Podejmując próbę wyznaczenia głównych predyktorów istotnie wpływających na poziom testosteronu, aktywność β-glukuronidazy oraz liczebność wybranych bakterii jelitowych wykazano, że na poziom testosteronu w największym stopniu wpływał odsetek tkanki tłuszczowej. W odniesieniu do aktywności β-glukuronidazy głównym predyktorem okazał się poziom glukozy po 2 godzinach w teście OGTT. Z kolei, liczebność wszystkich analizowanych bakterii jelitowych była zależna od wskaźnika jakości diety. Dodatkowo, QUICKI był istotnym predyktorem liczebności *A. muciniphila*, a poziom glukozy po 2 godzinach w teście OGTT w istotnym stopniu wpływał na liczebność *F. prausnitzii*.

Stwierdzono również istotną, ujemną korelację pomiędzy aktywnością β-glukuronidazy, a spożyciem smażonych potraw i słodzonych napojów, oraz dodatnią zależność korelacyjną pomiędzy aktywnością β-glukuronidazy a spożyciem produktów zbożowych. W odniesieniu do wybranych bakterii jelitowych, obserwowano ujemną zależność między liczebnością *B. longum* a spożyciem białego pieczywa, fast foodów, szynki, wędzonych kiełbas, czerwonego mięsa i słodzonych napojów

Dodatnią korelację charakteryzowała zależność między liczebnością *F. prausnitzii* oraz spożyciem produktów zbożowych. Z kolei na zmniejszenie liczebności tych bakterii wpłynęło spożywanie potraw smażonych, szynki, wędzonych kiełbas i napojów słodzonych. Oceniono także związek pomiędzy częstotliwością przyjmowania pokarmów, a występowaniem insulinooporności. HOMA-IR była tym wyższa, im częściej badane kobiety spożywały oliwę, margaryny, masło, szynkę, wędzone kiełbasy, napoje słodzone i energetyzujące. Z kolei HOMA-IR była niższa im częstsze było spożycie pieczywa razowego, produktów zbożowych, roślin strączkowych i warzyw. Oprócz tego, widoczna była także zależność pomiędzy jakością diety a liczebnością *B. longum*, *F. prausnitzii* oraz HOMA-IR.

Podsumowując, uzyskane wyniki nie potwierdziły hipotezy, mówiącej o tym, że liczebność wybranych bakterii jelitowych wpływa na aktywność  $\beta$ -glukuronidazy oraz metabolizm testosteronu, prowadząc do zmniejszenia lub nasilenia objawów hiperandrogenizmu u mających nadwagę lub otyłość kobiet z PCOS. Wskazano natomiast, że aktywność  $\beta$ -glukuronidazy, mimo iż niezależna od poziomu głównych androgenów, może być ważnym czynnikiem związanym z prawidłowym metabolizmem węglowodanów u kobiet z PCOS. Zależność między liczebnością *F. prausnitzii* i *A. muciniphila*, a jakością diety, metabolizmem węglowodanów i parametrami antropometrycznymi sugeruje, że bakterie te można uznać za potencjalne składniki suplementacji probiotycznej skierowanej do kobiet z PCOS. Jako interwencję terapeutyczną należy również rozważyć modulację liczebności *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* i *B. longum* za pomocą odpowiednio skomponowanej diety.

**Cel 3. Ocena wpływu interwencji żywieniowej tj. diety redukcyjnej w połączeniu/lub bez suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* na zmiany parametrów antropometrycznych i metabolicznych (w tym związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową hormonalną) oraz liczebność wybranych bakterii jelitowych i poziom SCFA u kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością.**

Publikacje:

**Łagowska K**, Drzymała – Czyż S. A low glycemic index, energy-restricted diet but not *Lactobacillus rhamnosus* supplementation changes fecal short-chain fatty acid and serum lipid concentrations in women with overweight or obesity and polycystic ovary syndrome. *European Review of Medical and Pharmacological Sciences* **2022**; 26: 917-926. [http://doi: 10.26355/eurrev\\_202202\\_28001](http://doi: 10.26355/eurrev_202202_28001)

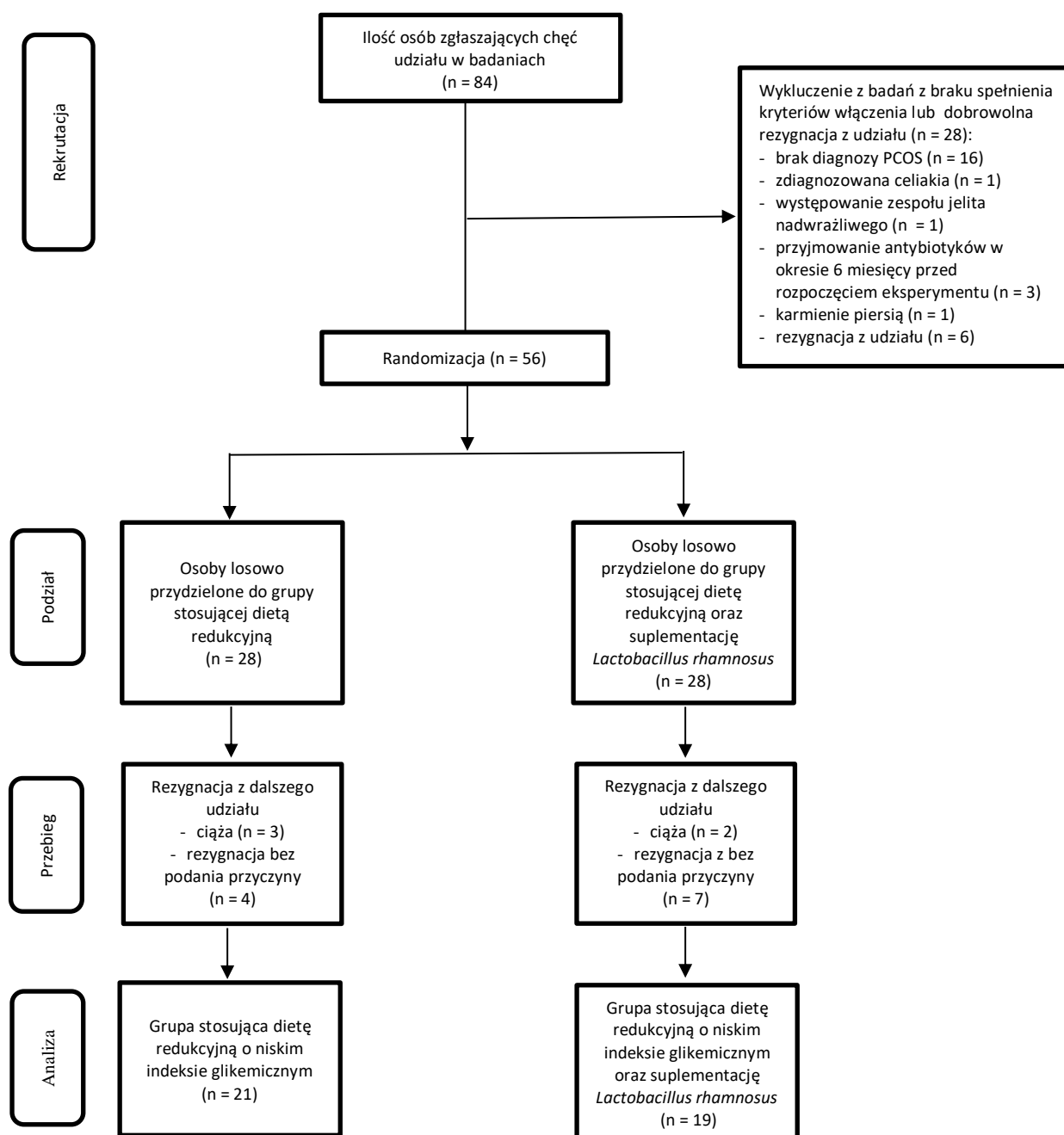
**Łagowska K**, Kapczuk K. *Lactobacillus rhamnosus* has no beneficial effect on anthropometric parameters, carbohydrate metabolism and androgen status in obese and overweight women with polycystic ovary syndrome. *Women & Health* **2022**; 3: 1-12. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2072048>

Podjęcie interwencji żywieniowych, ukierunkowanych na redukcję masy ciała, w terapii PCOS jest konieczne ponieważ nadmierna masa ciała pogarsza wszystkie kliniczne objawy tej choroby (zwłaszcza te dotyczące insulinooporności i hiperandrogenizmu) [Shoaei i wsp. 2015]. Zmniejszenie masy ciała o 5-10% u otyłych kobiet z insulinoopornością i hiperandrogenizmem może nawet trzykrotnie zwiększyć wrażliwość na insulinę i zmniejszyć ilość syntetyzowanego testosteronu [Moran i wsp. 2004,

Teede et al. 2018]. W badaniach, będących kolejnym celem osiągnięcia naukowego, zgodnie z zaleceniami Moran i wsp. [2020] oraz Teede i wsp. [2018] wdrożono interwencję żywieniową tj. dietę redukcyjną o niskim indeksie glikemicznym, ale w jednej grupie została ona wzbogacona o suplementację probiotyczną. Interwencje dietetyczne, polegające na suplementacji *Lactobacillus* w celu modulowania składu mikrobioty jelitowej, zostały wcześniej przeprowadzone i owocowały utratą masy ciała, złagodzeniem objawów chorób jelit oraz obniżeniem poziomu cholesterolu czy glukozy [Asemi i wsp. 2013, Hulston i wsp. 2015, Lewis i wsp. 2020 Razmpoosh i wsp. 2019, Velayati i wsp. 2021]. Crovesy i wsp. [2017] zasugerowali, że korzystne efekty redukcji masy ciała zależą od szczepu *Lactobacillus*. Najlepsze wyniki w leczeniu otyłości zaobserwowano, w badaniach, gdzie *Lactobacillus rhamnosus* połączono z dietą niskoenergetyczną [Crovesy i wsp. 2017]. Również Sanchez i wsp. [2014] udowodnili, że 24 tygodniowa suplementacja *Lactobacillus rhamnosus*, w połączeniu z dietą niskoenergetyczną zwiększyła pożądany efekt pod postacią większej redukcji masy ciała.

Biorąc powyższe pod uwagę, przeprowadzono eksperyment badawczy obejmujący zaplanowanie i wdrożenie diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym w grupie kobiet z PCOS z nadwagą lub otyłością. Po 20 tygodniach interwencji dokonano oceny zmian w parametrach antropometrycznych oraz tych związanych z gospodarką węglowodanową, lipidową i hormonalną. Oceniono, także jak zmienia się zawartość SCFA pod wpływem diety redukcyjnej oraz czy jest to związane ze zmianą liczebności wybranych bakterii jelitowych. Konkluzją tego eksperymentu miała być także odpowiedź na pytanie czy dodatkowa suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* podawana w ilości  $12 \times 10^9$  CFU/dzień przynosi w tym aspekcie dodatkowe korzyści. Grupę badaną stanowiły kobiety, które zrekrutowane były w badaniu przedstawionym, jako cel 2. Schemat dalszego przebiegu rekrutacji przedstawiono na rycinie nr 2. Ponadto, część prac tj. oznaczenie SCFA w próbkach kału wykonałam w Zakładzie Bromatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, podczas realizacji 3 tygodniowego stażu w tej jednostce prowadzonego pod opieką pani dr hab. Sławomiry Drzymały-Czyż.





Rycina 2. Podsumowanie etapu rekrutacji (część 2).

Uzyskane przed rozpoczęciem interwencji parametry dotyczące masy ciała, BMI, zawartości w ciele tkanki tłuszczowej oraz obwodów pasa, gospodarki węglowodanowej, androgenowej oraz lipidowej nie różniły się znacząco między grupami. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano także w odniesieniu do poziomu SCFA oraz liczebności wybranych bakterii jelitowych (*A. muciniphila*, *B. longum* i *F. prausnitzii*).

Interwencja żywieniowa poskutkowała zmniejszeniem masy ciała, wskaźnika BMI, zawartości tłuszczu w ciele oraz obwodu pasa w obu grupach. W odniesieniu do poziomu parametrów związanych

z gospodarką węglowodanową zaobserwowano istotny statystycznie spadek poziomu glukozy oraz insuliny w 2 godzinie w teście OGTT. Widoczne było także znaczne obniżenie poziomu cholesterolu ogółem, cholesterolu LDL oraz TG, przy istotnym wzroście cholesterolu HDL. Prócz tego, wdrożona interwencja przyczyniła się do obniżenia poziomu kwasu octowego i masłowego. W obu grupach nastąpiły również zmiany w stosunku molowym SCFA w kierunku prawidłowej proporcji. Z kolei liczebność analizowanych bakterii jelitowych oceniona przed i po interwencji nie uległa istotnej zmianie. Wszystkie zaobserwowane wyniki były niezależne od suplementacji *Lactobacillus rhamnosus*. Co ważne, obniżenie poziomu testosteronu oraz wskaźnika wolnych androgenów (FAI) widoczne było tylko w grupie poddanej diecie redukcyjnej.

Podsumowując, uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy wskazującej, że u kobiet z nadwagą i otyłością chorujących na PCOS, dodatkowa suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* prowadzona przez okres 20 tygodni przynosi dodatkowe korzyści w terapii otyłości oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej, hormonalnej i lipidowej. Korzystne efekty pod postacią obniżenia parametrów antropometrycznych, poziomu androgenów, złagodzenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej zostały osiągnięte jedynie drogą stosowania diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym. Również zmiany w poziomie SCFA okazały się być niezależne od przyjmowanej suplementacji. Podjęta interwencja żywieniowa okazała się natomiast niewystarczająca do osiągnięcia zmian w liczebności wybranych bakterii jelitowych.

#### **Cel 4. Ocena skuteczności suplementacji witaminą D w terapii insulinooporności w PCOS**

Publikacja:

**Łagowska K**, Bajerska J, Jamka M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **2018**; 10(11): 1637. <http://doi: 10.3390/nu10111637>

Uznano, że od 44 do 70% kobiet z PCOS cierpi na insulinooporność, która uznana jest za główny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i wraz z nadmierną masą ciała pogarsza wszystkie objawy tej choroby [Ciampelli i wsp. 2005, Diamanti-Kandarakis i wsp. 2004, de Paula Martins i wsp. 2007]. Nadmierna synteza insuliny może wyzwać receptory insuliny w przysadce mózgowej, uwalniać hormon luteinizujący (LH) oraz zwiększać jajnikową i nadnerczową syntezę androgenów [Zeng i wsp. 2019]. Insulinooporność może również hamować syntezę SHBG, co przyczynia się także do wzrostu poziomu FAI. Ponadto, insulina bezpośrednio reguluje rozwój pęcherzyka jajnikowego i wydzielanie hormonów poprzez receptory insuliny w komórkach błony pęcherzyka. Może ona również nasilać aktywność receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) w jajnikach, zwiększając w ten sposób poziom wolnego IGF, co także sprzyja nadmiernej syntezie androgenów [He i wsp. 2020].

We wcześniejszych badaniach wielokrotnie sugerowano, że suplementacja witaminy D może wpłynąć na sekrecję insuliny i poprawić homeostazę glukozy u osób otyłych z cukrzycą typu 2 [Beilfuss i wsp. 2012, Mason i wsp. 2014, Nagpal i wsp. 2009, Wamberg i wsp. 2013]. W wielu pracach wskazano, że niedobór 25-hydroksycholekalcyferol (25(OH)D) często obserwuje się również u kobiet cierpiących zarówno na PCOS, jak i insulinooporność [Asemi i wsp. 2015, Irani i wsp. 2015, Abootorabi i wsp. 2018, Ardabili i wsp. 2012, Bonakdaran i wsp. 2012, Gupta i wsp. 2017, Maktabi i wsp. 2017, Jamilian i wsp. 2017, Karamali i wsp. 2017, Raja-Khan i wsp. 2014]. W badaniach nad PCOS wykazano, że stężenie 25(OH)D we krwi jest ujemnie skorelowane z BMI, zawartością tkanki tłuszczowej oraz poziomem insulinooporności [Hahn i wsp. 2006, Hassan i wsp. 2012]. Jednak znaczenie suplementacji witaminą D w leczeniu insulinooporności u kobiet z PCOS nadal jest niejednoznaczne.

Biorąc powyższe pod uwagę, jako ostatni cel osiągnięcia naukowego postanowiono sprawdzić czy doustna suplementacja witaminy D może być korzystna w leczeniu insulinooporności u kobiet z PCOS. Odpowiedzi na postawione pytanie badawcze szukano przeprowadzając analizę dostępnych randomizowanych badań klinicznych. Protokół metaanalizy został zarejestrowany w Międzynarodowym Rejestrze Przeglądów Systematycznych (Prospero) pod numerem CRD42018090572 [Łągowska i wsp. 2018]. Przygotowana praca jest zgodna z wytycznymi PRISMA [Moher i wsp. 2009].

Testowana, w wybranych do meta-analizy 11 badaniach klinicznych, dawka witaminy D mieściła się w zakresie od 200 IU/dzień do 60,000 IU/tydzień. W dwóch badaniach witamina D była podawana, jako składnik kompleksu witaminowo-mineralnego (1: witamina D 200IU, wapń 500 mg + witamina K 90 µg/d; 2: witamina D 200 IU+ magnez 100 mg + cynk 4 mg + wapń 400 mg).

Na podstawie przeprowadzonych analiz potwierdzono postawioną hipotezę, stwierdzając, że suplementacją witaminą D, jak również kompleksy witaminowo – mineralne zawierające w składzie witaminę D mogą być skuteczne w obniżaniu poziomu glukozy na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR w grupie kobiet z PCOS. Wykazano także, że w terapii insulinooporności pożądane efekty można uzyskać gdy witamina D podawana jest każdego dnia w mniejszej dawce tj. < 4000 IU. Cotygodniowe przyjmowanie większych witaminy D tj. 50 000 – 12 000 IU nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

#### **4.1.2.4. PODSUMOWANIE**

Uzyskane wyniki mają zarówno charakter poznawczy, jaki i aplikacyjny. Realizacja badań, których rezultaty przedstawiono w dziele habilitacyjnym pozwoliła na uzyskanie ciekawych rozwiązań o dużej wartości merytorycznej. Stanowią one przydatne narzędzie dla rozwoju poradnictwa dietetycznego w zakresie terapii kobiet z PCOS.

Do najważniejszych osiągnięć prezentowanych wyżej badań, stanowiących oryginalny wkład w dyscyplinę naukową – technologia żywności, zaliczam:

– wykazanie, że drogą interwencji żywieniowej tj. dietą redukcyjną o niskim indeksie glikemicznym można osiągnąć poprawę stanu zdrowia otyłych nastolatków diagnozowanych w kierunku PCOS, w aspekcie obniżenia poziomu glukozy na czczo. Jednakże, połączenie dietoterapii z dodatkowym leczeniem metforminą daje zdecydowanie lepsze rezultaty w terapii insulinooporności. Ponadto, dietoterapia otyłych nastolatków diagnozowanych w kierunku PCOS, powinna być zaplanowana na okres dłuższy niż 8 tygodni,

- wykazanie, że aktywność  $\beta$ -glukuronidazy, może być ważnym czynnikiem związanym z prawidłowym metabolizmem węglowodanów u kobiet z PCOS z nadwagą i otyłością,

- wykazanie, że wdrożenie interwencji żywieniowej tj. diety redukcyjnej o niskim indeksie glikemicznym przynosi pożądane efekty w leczeniu PCOS (w aspekcie redukcji masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i hormonalnej, obniżenia poziomu SCFA) u kobiet z PCOS, a dodatkowa suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* nie przynosi w tym aspekcie dodatkowych korzyści,

- wykazanie, że suplementacja witaminą D w dawce do 4000 IU/d może być skuteczna w terapii insulinooporności u kobiet z PCOS.

Prócz tego, udowodniona zależność między liczebnością *F. prausnitzii* i *A. muciniphila*, a jakością diety, metabolizmem węglowodanów i parametrami antropometrycznymi sugeruje, że bakterie te można uznać za potencjalne składniki suplementacji probiotycznej skierowanej do kobiet z PCOS. Jako interwencję terapeutyczną należy również rozważyć modulację liczebności *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* i *B. longum* za pomocą odpowiednio skomponowanej diety, która powinna być dłuższa niż 20 tygodni.

Konieczne są natomiast dalsze badania, skoncentrowane na ocenie poziomów SCFA, jak również aktywności  $\beta$ -glukuronidazy w różnych grupach populacyjnych, zarówno zdrowych, jak i chorych (w tym z PCOS), w celu określenia pożądanych zakresów referencyjnych tych parametrów. Istotne byłoby także określenie, w których grupach populacyjnych, w zależności od masy ciała i stanu zdrowia, korzystne będzie ich zwiększenie lub obniżenie. Kolejne badania powinny dotyczyć także zależności między liczebnością pozostałych bakterii jelitowych oraz parametrami związanymi z gospodarką węglowodanową, lipidową oraz hormonalną, co pozwoli jeszcze lepiej zrozumieć ich wpływ na stan zdrowia kobiet z PCOS.

#### 4.1.2.5. WYKAZ CYTOWANEJ LITERATURY

Abootorabi M, Ayremlou P, Behroozi-Lak T, Nourisaeidlou S. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34: 489–494.

Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutrition Research* 2012; 32: 195–201.

- Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Annals Nutrition and Metabolism* 2013; 63(1-2): 1-9.
- Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition* 2015; 34: 586–592.
- Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. 2019. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 3:1179558119874042
- Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Advances Clinical and Experimental Medicine* 2017; 26(2): 359–367.
- Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012; 60: 870–874.
- Blatchford P, Stoklosinski H, Eady S, Wallace A, Butts C, Geary R, Gibson G, Ansell J. Consumption of kiwifruit capsules increases *Faecalibacterium prausnitzii* abundance in functionally constipated individuals: A randomized controlled human trial. *Journal of Nutritional Sciences* 2017; 6: e52.
- Bonakdaran S, MazloomKhorasani Z, Davachi B, MazloomKhorasani J. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2012; 10: 465–472.
- Burger HG. Androgen production in women. *Fertility and Sterility* 2002; 77 4:S3-5.
- Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, Lanzone A. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 1398–1406.
- Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Obesity (London)* 2017; 41(11):1607-1614.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 1273–1276.
- de Paula Martins W, Santana LF, Natri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 133: 203–207.
- Ehsani B, Moslehi N, Mirmiran P, Tehrani FR, Tahmasebnejad Z, Azizi F. A Visceral Adiposity Index-Related Dietary Pattern and the Cardiometabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Nutrition* 2016; 35 (5): 1181–87.
- Fauser BCJM et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility* 2012; 97:28-38 e25.
- Gerard P. Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota. *Pathogens* 2014; 3(1): 14-24.
- Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 19;11(4): e0153196.
- Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 2017; 67: 349–335.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006; 114: 577–583.
- Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F, Ekramzadeh M. Food habits in overweight and obese adolescent girls with Polycystic ovary syndrome (PCOS): a qualitative study in Iran. *BMC Pediatrics* 2020; 20: 277.
- Hassan NE, El-Orabi HA, Eid YM, Mohammed NR. Effect of 25-hydroxyvitamin D on metabolic parameters and insulin resistance in patients with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertility Society Journal* 2012; 17: 176–180.
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *Journal of Ovarian Research* 2020; 13(1): 73.
- Hullar MAJ, Fu BC. Diet, the gut microbiome, and epigenetics. *Cancer Journal* 2014; 20(3):170-5.
- Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *British Journal of Nutrition* 2015; 113(4): 596–602.
- Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, Irani S, Tal O, Lambert-Messerlian G, Tal R. Vitamin D supplementation decreases TGF-β1 bioavailability in PCOS: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 11: 4307-4314.
- Jamilian M, Foroozanfard F, Rahmani E, Talebi M, Bahmani F, Asemi Z. Effect of two different doses of vitamin D supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Nutrients* 2017; 24: 1280.
- Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, Boyle J, de Courten B. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Molecular Nutrition & Food Research* 2015; 60(1): 110–118.
- Karamali M, Ashrafi M, Razavi M, Jamilian M, Kashanian M, Akbari M, Asemi Z. The effects of calcium, vitamins D and K co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2017; 125: 316–321.

- Kitzinger C, Willmott J. The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Social Science & Medicine* 2002; 54: 349–361.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332–1345.
- Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra VV, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 2019; 20: 255–263.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris Ch, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2007; 6: 551-6.
- Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, Evans M. Efficacy of Lactobacillus paracasei HA-196 and Bifidobacterium longum R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2020; 12(4): 1159.
- Li Y, Tan Y, Xia G, Shuai J. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition* 2021; 21: 1-17.
- Łagowska K, Bajerska J. The Role of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. Prospero 2018 CRD 42018090572. Available online: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018090572](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018090572) (accessed on 15 March 2018).
- Maktabi M, Chamani M, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hormone and Metabolic Research* 2017; 49: 493–498.
- Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, McTiernan A. Vitamin D3 supplementation during weight loss: A double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 99: 1015–1025.
- Miao C, Guo Q, Fang X, Chen Y, Zhao Y, Zhang Q. Effects of probiotic and synbiotic supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Journal of International of Medical Research* 2021; 49(7): 3000605211031758.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS ONE* 2009; 6(7): e1000097.
- Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18(5): 719–736.
- Moran LJ, Tassone EC, Boyle J, Brennan L, Harrison CL, Hirschberg AL, Lim S, Marsh K, Misso ML, Redman L, Thondan M, Wijeyaratne Ch, Garad R, Stepto NK, Teede HJ. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Lifestyle management. *Obesity Reviews* 2020; 21(10): e13046.
- Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitaminD3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 19–27.
- Papavasiliou K, Papakonstantinou E. Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome. *NDS Volume* 2017; 9: 63–85.
- Pellock SJ, Redinbo MR. Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(21): 8569-8576.
- Peng L, He Z, Chen W, Holzman IR, Lin J. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatric Research* 2007; 61:37–41.
- Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, Lott ME, Kunselman AR, Dodson WC, Legro RS. High-dosevitamin Dsupplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, controlledpilottrial. *Fertility and Sterility* 2014; 101: 1740–1746.
- Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metabolic Syndrome* 2019; 13(1): 175-182.
- Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, Louis P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME Journal* 2014; 8:1323–1335.
- Rotterdam ESHRE. 2004. ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 81: 19–25.
- Sanchez M, Darimont Ch, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, Ngom-Bru C, Berger B, Philippe L, Ammon-Zuffrey C, Leone P, Chevrier G, St-Amand E, Marette A, Doré J, Tremblay A. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *British Journal of Nutrition* 2014; 28;111(8):1507-1519.
- Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, Mujagic Z, Masclee AAM, Jonkers DMAE, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Franke L, Zhernakova A, Fu J, Wijmenga C, McCarthy MI. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature Genetics* 2019; 51:600-605.
- Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2009; 5(2):353–360.

- Shishehgar F, Tehrani FR, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR, Moslehi N. Comparison of Dietary Intake between Polycystic Ovary Syndrome Women and Controls. *Global Journal of Health Science* 2016; 8(9): 302.
- Shoaei T, Heidari-Beni M, Tehrani HG. Effects of probiotic supplementation on pancreatic b-cell function and c-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine* 2015; 6: 27.
- Song J. Effect of orlistat or metformin in overweight and obese polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(5):413-417.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119(4): 628-647.
- Tabrizi R. The Effects of Probiotic Supplementation on Clinical Symptom, Weight Loss, Glycemic Control, Lipid and Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 4.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2018; 110(3): 364–379.
- Thackray V. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2019; 30(1): 54-65.
- Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses* 2021; 79: 104–112.
- Velayati A, Kareem I, Sedaghat M, Sohrab G, Nikpayam O, Hedayati M, Abhari K, Hejazi E. Does symbiotic supplementation which contains Bacillus Coagulans Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus and fructooligosaccharide has favourable effects in patients with type-2 diabetes? A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2021; 2: 1-8.
- Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels: Results from a randomized trial. *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24: 644–649.
- Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, Lin J, Zhang Z. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Research in Microbiology* 2019; 170: 43e52.

## 7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH

### Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Moje zainteresowania naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia naukowego doktora dotyczyły pięciu głównych nurtów badawczych:

1. Sposób żywienia, stan odżywienia oraz przebieg cyklu miesięczkowego u kobiet o różnym poziomie aktywności fizycznej.
2. Wpływ napojów sportowych na zdolność do wysiłku fizycznego i odczuwane dolegliwości żołądkowo – jelitowe.
3. Skuteczność probiotykoterapii w różnych grupach populacyjnych.
4. Wpływ diety niskofenyloalaninowej na parametry okołoporodowe dzieci kobiet ze zdiagnozowaną fenylketonurią.
5. Ocena wpływu produktów sojowych na parametry stanu zapalnego u kobiet po menopauzie.

Po obronie pracy doktorskiej, która została wyróżniona przez radę Wydziału Nauk o Żywności i Żywieniu, zostałam zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Higieny Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Pierwsze miesiące pracy, poświęciłam publikacji wyników uzyskanych podczas realizacji badań przedstawionych w dysertacji doktorskiej. Opublikowane artykuły dotyczyły efektów interwencji żywieniowej tj. indywidualnie dostosowanej diety pokrywającej zapotrzebowanie na energię i składniki odżywcze, którą objęto młode sportsmenki oraz tancerki baletowe cierpiące na podwzgórzowo – przysadkowe zaburzenia miesięczkowania. Wykazano, że redukcja zaburzeń miesięczkowania w tej grupie, bez dodatkowej interwencji farmakologicznej jest możliwa tylko przy przestrzeganiu wytycznych odpowiednio zaplanowanej dietoterapii obejmującej zrównoważenie bilansu energetycznego, zwiększenie dostępności energii oraz wyeliminowanie niedoborów żelaza i niedokrwistości. Jednak czas trwania interwencji jest zależny od stanu odżywienia i statusu hormonalnego kobiet. W przypadku kobiet o poziomie tkanki tłuszczowej w ciele < 22% kontrolowana, nawet dziewięciomiesięczna interwencja żywieniowa może okazać się niewystarczająca do pełnego przywrócenia regularnych miesięczek (Załącznik 4, **poz. II.A6, II.A10, II.A12, II.B3**).

W kolejnej pracy grupę sportsmenek i tancerek baletowych z zaburzeniami miesięczkowania podzielono na trzy podgrupy, a za kryterium podziału uznano poziom testosteronu ogółem w surowicy krwi (wysoki poziom testosteronu > 50 ng/dl; prawidłowy poziom testosteronu 10 ng/dl ≤ T ≤ 50 ng/dl; obniżony poziom testosteronu T < 10 ng/dl). Na podstawie analizy poziomu hormonów, wartości energetycznej i odżywczej całodziennych racji pokarmowych, długości stażu i obciążenia treningowego stwierdzono, że na podwyższony poziom testosteronu u młodych kobiet obciążonych wzmożoną



aktywnością fizyczną może wpływać młody wiek rozpoczęcia treningów, ich częstotliwość oraz niewłaściwie zbilansowana dieta (Załącznik 4, **poz. II.A9**).

Opublikowałam także wyniki dotyczące oceny związku między spoczynkowym tempem metabolizmu, a bilansem energetycznym i statusem hormonalnym młodych sportsmenek z zaburzeniami miesiączkowania, stwierdzając, że obniżony poziom spoczynkowej przemiany materii może być dobrym predyktorem rozwijających się zaburzeń w cyklu miesiączkowym u młodych aktywnych fizycznie kobiet (Załącznik 4, **poz. II.A11**).

W kolejnych latach badania dotyczące sposobu żywienia, stanu odżywienia oraz ich związku z występowaniem zaburzeń miesiączkowania rozszerzyłam o badania obejmujące kobiety niebędące sportsmenkami, a uprawiające aktywność fizyczną w sposób amatorski, jak również tych prowadzących siedzący tryb życia. Do jednych z badań zrekrutowałam 348 kobiet w wieku od 15 do 25 lat, a następnie podzieliłam je na dwie grupy wiekowe tj. 15-18 lat oraz 19-25 lat. Po dokonaniu pomiarów masy ciała, obwodów pasa, zawartości w ciele tkanki tłuszczowej, oceniłam wartość energetyczną i odżywczą ich dziennych racji pokarmowej oraz dokonałam oceny nawyków żywieniowych wykazując, że kobiety z zaburzeniami cyklu miesiączkowego miały wyższą masę ciała, wyższe BMI, większy obwód pasa i wyższy odsetek tkanki tłuszczowej w ciele. Dienne racje pokarmowe tych kobiet zawierały większe ilości białka pochodzenia zwierzęcego, a mniejsze roślinnego. Dodatkowo grupę kobiet starszych z zaburzeniami miesiączkowania charakteryzowało także większe spożycie tłuszczu ogółem i tłuszczów nasyconych. Racje pokarmowe okazały się także uboższe w witaminy B<sub>1</sub> i B<sub>6</sub> (w grupie nastolatek) oraz żelazo (w grupie kobiet starszych). Analiza zachowań żywieniowych wykazała, że w grupie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania (niezależnie od wieku) znacznie częściej stwierdzono zachowania związane z niepohamowaną chęcią spożycia pokarmów. Przeprowadzone badania podkreśliły znaczenie wartości odżywczej diety, prawidłowych zachowań żywieniowych oraz właściwej masy ciała w rozwoju zaburzeń miesiączkowania u młodych kobiet (Załącznik 4, **poz. II.A5**).

W kolejnych badaniach oceniających związek pomiędzy stanem odżywienia a częstością występowania zaburzeń miesiączkowania u młodych kobiet, zwróciłam uwagę na znaczenie poziomu witaminy D w surowicy krwi i jej roli w przebiegu cyklu miesiączkowego. Zrekrutowane do badań kobiety przydzielono do jednej z dwóch podgrup w zależności od poziomu 25(OH)D: 60 kobiet miało niski poziom 25(OH)D (< 30 ng/ml), a zaledwie 17 wykazywało prawidłowy zakres (30 - 80 ng/ml). 40% kobiet z grupy z niedoborem witaminy D deklarowało występowanie zaburzeń w cyklu miesiączkowym (27% oligomenorrea, 13% amenorrhea). Dla porównania, w przypadku kobiet o właściwym poziomie witaminy D, nieprawidłowy przebieg cyklu miesiączkowego dotyczył zaledwie 12% badanych. Wykazano, że kobiety, które nie osiągnęły zalecanego poziomu minimum 30 ng/ml 25(OH)D, miały pięciokrotnie wyższy iloraz szans na wystąpienie zaburzeń w cyklu miesiączkowym niż kobiety, których poziom witaminy D był zgodny z rekomendacjami (Załącznik 4, **poz. II.A7**).

W innych badaniach zaobserwowano, że tancerki baletowe w porównaniu ze sportsmenkami i studentkami dietetyki, najczęściej charakteryzowały niewłaściwe nawyki żywieniowe, ujemny bilans energetyczny oraz najniższy wskaźnik jakości żywieniowej Youth Healthy Eating Index (YHEI). W odniesieniu do sportsmenek zasugerowano, że błędy w codziennej diecie wynikają nie tylko z celowego ograniczania spożycia pokarmów, ale także z niedostatecznej wiedzy dotyczącej komponowania diety dla osób o zwiększonej aktywności fizycznej. Stwierdzono, że większa wiedza na temat prawidłowego komponowania dziennych racji pokarmowych, lepsza znajomość wartości odżywczej żywności oraz większa świadomość zagrożeń, jakie mogą nieść ze sobą niewłaściwie zbilansowana dieta, wpływają na jakość żywienia w grupie studentek dietetyki (Załącznik 4, **poz. II.B2**).

Celem kolejnej pracy była ocena częstości spożycia wybranych produktów i potraw, zachowań żywieniowych u 874 nastolatków o różnej masie ciała. Wykazano, że jedna trzecia uczniów (168 chłopców i 101 dziewcząt) deklaruje aktualne stosowanie diety odchudzającej. Osoby te charakteryzował istotnie wyższy iloraz szans rozwoju nadwagi i otyłości oraz otyłości centralnej. Wykazano także, że częstsze sięganie po produkty o niższej wartości odżywczej oraz nieprawidłowe zachowania żywieniowe były znacznie częściej widoczne w grupie chłopców. Artykuł jest aktualnie recenzowany w czasopiśmie „Progress in nutrition”.

W kolejnych latach pracy jeszcze niejednokrotnie zajmowałam się problematyką żywienia i suplementacji osób aktywnych fizycznie. W jednym z kolejnych eksperymentów badawczych dokonałam oceny czy napój izotoniczny skomponowany na bazie autorskiej receptury, składający się tylko z naturalnych składników, może być tak samo skuteczny pod względem nawadniania, utrzymania właściwego poziomu glukozy we krwi oraz zmian w poziomie innych parametrów biochemicznych krwi zachodzących na skutek treningu, jak dostępny komercyjnie napój dla sportowców. Zmiany w masie ciała oraz poziomie hematokrytu ocenione po 80 min treningu wykonanego na ergometrze wioślarskim, zarówno po spożyciu napoju o autorskiej recepturze, jak i napoju komercyjnego, nie osiągnęły istotności statystycznej. Oznacza to, że oba testowane napoje okazały się równie skuteczne w nawodnieniu organizmu wioślarzy. Istotnie statystycznie różnice wskazujące na niekorzyść napoju naturalnego dotyczyły zmiennych: niższego poziomu glukozy we krwi oraz zdolności redukującej jony żelaza (FRAP) po wykonanym treningu, co świadczy o konieczności dalszej pracy ukierunkowanej na modyfikację receptury napoju naturalnego (Załącznik 4, **poz. II.A8**).

W moim dorobku naukowym, znajdują się także metaanalizy dotyczące efektywności probiotykoterapii w różnych grupach populacyjnych, w tym także sportowców wyczynowych. W pierwszej z tych prac, podjęłam próbę odpowiedzi na pytanie czy stosowanie probiotykoterapii może być sposobem na zmniejszenie częstości występowania bądź złagodzenia objawów infekcji górnych dróg oddechowych wśród sportowców, i czy może to być związane z obniżeniem poziomu cytokin prozapalnych. Przeprowadzone analizy dowiodły, że probiotykoterapia, może być skutecznym

sposobem obniżenia całkowitego nasilenia objawów infekcji górnych dróg oddechowych. Ponadto, suplementacja probiotykami może obniżać poziom TNF- $\alpha$  i IL-6 (Załącznik 4, **poz. II.A1**). Efektywność suplementacji probiotycznej omówiłam także w aspekcie jej wpływu na łagodzenie dolegliwości żołądkowo – jelitowych u sportowców. Przegląd systematyczny w tym temacie przygotowałam min. we współpracy z panem dr Cristianem Del Bo' - naukowcem z Uniwersytetu w Mediolanie, który był opiekunem mojego stażu realizowanego we wskazanej jednostce. Artykuł zatytułowany "Impact of the probiotics supplementation on gastrointestinal symptoms in athletes: a systematic review of randomized controlled trials" jest po pierwszych pozytywnych recenzjach w czasopiśmie *Nutrients*.

W kolejnej pracy, na podstawie dostępnych badań randomizowanych pytanie badawcze dotyczyło wpływu suplementacji probiotycznej i synbiotycznej na metabolizm glukozy u ciężarnych kobiet. Wykazano, że przyjmowanie zarówno probiotyków, jak i synbiotyków może korzystnie wpłynąć na obniżenie poziomu insuliny na czczo oraz indeksu HOMA-IR, natomiast efekt obniżania glukozy został osiągnięty tylko po spożyciu probiotyków. Przedstawione rezultaty uzyskano tylko w odniesieniu do kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową. Suplementacja nie miała wpływu na parametry gospodarki węglowodanowej u kobiet ciężarnych bez cukrzycy ciążowej (Załącznik 4, **poz. II.A4**).

Szeroki zakres prac badawczych związanych z oceną sposobu żywienia, nawyków żywieniowych, stanu odżywienia sportowców oraz występowaniem zaburzeń miesiączkowania u kobiet o różnym poziomie aktywności fizycznej stworzył mi możliwość podjęcia **współpracy z panią prof. Mary Jane de Souza**, będącą członkiem **American College of Sports Medicine** oraz kierownikiem **Women's Health and Exercise Laboratory, Department of Kinesiology and Physiology, College of Health and Human Development, The Pennsylvania State University w Stanach Zjednoczonych**. W wymienionej jednostce zrealizowałam staż naukowy, podczas którego zostałam włączona w prace badawcze prowadzone w Katedrze. Efektem współpracy było przygotowanie artykułu, w którym dokonano analizy związku między jakością diety, a stanem hormonalnym sportsmenek miesiączkujących regularnie i tych z zaburzeniami miesiączkowania. Wykazano, że sportsmenki z zaburzeniami miesiączkowania oraz hiperandrogenizmem zdefiniowanym na podstawie indeksu wolnych androgenów FAI > 1,685 miały niższy wskaźnik jakości diety (Diet Quality Index International DQI-I) w porównaniu z zawodniczkami z prawidłowym cyklem miesiączkowym oraz z grupą sportsmenek z zaburzeniami miesiączkowania i FAI < 1,685. Co więcej, dieta zawodniczek z wyższym FAI okazała się być gorzej zbilansowana w witaminy A, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, magnez i potas. Podsumowując, stwierdzono, że u sportsmenek z zaburzeniami miesiączkowania oraz wysokim FAI, zła jakość diety może być wpływać na poziom parametrów hormonalnych, co powinno zostać uwzględnione w planowaniu przyszłych strategii żywieniowych. Manuskrypt zatytułowany „Association of Diet Quality and Hormonal Status in Exercising Women With and Without Menstrual Disturbances” przedstawiający wyniki tej pracy znajduje się aktualnie w recenzji w czasopiśmie *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*.

Równolegle, zajmowałam się oceną zależności między stosowaniem się do diety niskofenyloalaninowej przez kobiety ciężarne ze zdiagnozowaną fenylketonurią, a parametrami okołoporodowymi urodzonych przez nie dzieci. Celem tych badań była także próba ustalenia czy rozpoczęcie diety dopiero po zajściu w ciążę zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu matczynej fenylketonurii u dzieci. Na podstawie badań z udziałem 45 ciężarnych kobiet ze zdiagnozowaną fenylketonurią wykazano, że kobiety stosujące się do zaleceń diety niskofenyloalaninowej w okresie poprzedzającym zapłodnienie, rodziły dzieci o wyższej masie urodzeniowej i większych obwodach głowy. Natomiast wady wrodzone, znacznie częściej diagnozowane były u dzieci, których matki nie stosowały diety niskofenyloalaninowej przed ciążą (Załącznik 4, **poz. II.A3**). W podanym temacie, jestem także autorem pracy przeglądowej dotyczącej charakterystyki rzadkich chorób związanych z zaburzeniami metabolizmu (Załącznik 4, **poz. II.B1**).

Z początkiem 2020 roku, zostałam członkiem Zespołu Dietoprofilaktyki i Badań nad Nutraceutykami, Katedry Żywienia Człowieka i Dietetyki. Wraz z pozostałymi współpracownikami Zespołu, nawiązałam współpracę z Institute for World Health Development, Mukogawa Women's University, Nishinomiya, Hyogo w Japonii, w ramach której przygotowałam pracę o charakterze meta-analizy, gdzie na podstawie przeprowadzonych dotąd badań, dowiedziono, że spożywanie produktów sojowych może wpływać na obniżenie stężenia CRP u kobiet w wieku pomenopauzalnym (Załącznik 4, **poz. II.A2**). Aktualnie, wraz z pozostałymi członkami Zespołu Dietoprofilaktyki i Badań nad Nutraceutykami oraz naukowcami z Japonii formułujemy hipotezy wspólnego eksperymentu badawczego, którego realizacja zaplanowana jest na lata 2022-2023.

#### Przed osiągnięciem stopnia naukowego doktora

Moje zainteresowania naukowo-badawcze z okresu sprzed uzyskania stopnia naukowego doktora dotyczyły trzech głównych nurtów badawczych:

1. Wpływ napojów sportowych na zdolność do wysiłku fizycznego i odczuwane dolegliwości żołądkowo – jelitowe.
2. Sposób żywienia, stan odżywienia oraz przebieg cyklu miesięczkowego u sportsmenek i tancerek baletowych.
3. Sposób żywienia i stan odżywienia różnych grup populacyjnych.

Początek mojej pracy badawczej był związany z realizacją pracy magisterskiej w Katedrze Higieny Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, gdzie pod kierunkiem pani dr Joanny Bajerskiej prowadziłam badania dotyczące porównania wpływu dwóch komercyjnych napojów izotonicznych na parametry związane z wydolnością fizyczną i możliwościami sportowymi oraz odczuwanymi podczas treningu dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi u zawodników uprawiających

wyczynowo wioślarstwo. Dowiedziono, że wprowadzenie w okresie przedstartowym zalecanych objętości dwóch komercyjnie dostępnych napojów izotonicznych („I” i „P”) nie wpłynęło na różnice w poziomie parametrów charakteryzujących wydolność fizyczną wioślarzy. Sportowcy zgłaszali natomiast dolegliwości żołądkowo-jelitowe objawiające się cofaniem treści pokarmowej z żołądka do przełyku, odczuciem nadmiernie słodkiego smaku w ustach oraz uczuciem przepełnienia żołądka. Dyskomfort ten pojawiał się znamienne częściej i był silniej odczuwany przez zawodników przyjmujących napój „P”. Uznano, że wyjaśnienia zgłaszanych dolegliwości należy szukać w różnicach w składzie ilościowym i jakościowym węglowodanów badanych płynów oraz możliwościach dotyczących tempa opróżnienia żołądka po ich spożyciu. W napoju „P” zastosowanymi węglowodanami była maltodekstryna w połączeniu z dekstrozą. Natomiast napój „I” zawierał kombinację maltodekstryny i sacharozy (Załącznik 4, **poz. II.B14**).

Po ukończeniu studiów magisterskich i rozpoczęciu Studiów Doktoranckich na Wydziale Nauk o Żywności i Żywieniu, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, kierunek moich zainteresowań badawczych rozszerzył się o badania dotyczące związku między sposobem żywienia, stanem odżywienia oraz występowaniem zaburzeń miesiączkowania u aktywnych fizycznie kobiet, kreując tym samym nurt badań, który wytyczył zadania badawcze na kolejne lata mojej działalności naukowej. Powyższy problem badawczy był przedmiotem grantu własnego pt. „Studia nad związkiem sposobu żywienia oraz stanu odżywienia młodych sportswomenek i występowaniem zaburzeń miesiączkowania”, finansowanego przez MNiSW, realizowanego w latach 2010-2012, którego byłam głównym wykonawcą (Załącznik 4, **poz. II.G4**). W czasie realizacji badań niezbędne było nawiązanie przeze mnie współpracy z klubami sportowymi min. KS Posnania Poznań, KS Warta Poznań, AZS AWF Poznań oraz Ogólnokształcącą Szkołą Baletową im. Olgi Sławskiej Lipczyńskiej w Poznaniu. Specyfika badań oraz ściśle zdefiniowane kryteria włączenia sportswomenek i tancerek baletowych cierpiących na podwzgórzowo – przysadkowe zaburzenia miesiączkowania, wymagały także nawiązania współpracy z panią dr n med. Kariną Kapczuk, lekarzem o specjalności ginekologia wieku rozwojowego oraz endokrynologia. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że wdrożenie, dziewięciomiesięcznej interwencji żywieniowej (polegającej na indywidualnym zbilansowaniu racji pokarmowych pod względem podaży energii, dostępności energii, składników pokarmowych oraz witamin i składników mineralnych), prowadzącej do zwiększenia poziomu tkanki tłuszczowej w ciele powyżej 22%, może skutkować odzyskaniem regularnego cyklu miesiączkowego u młodych aktywnych kobiet charakteryzujących się wysokimi wydatkami energetycznymi. Udowodniono, że drogą prawidłowo zrealizowanej interwencji żywieniowej można uzyskać wzrost wartości energetycznej i odżywczej dziennej racji pokarmowej, zrównoważenie bilansu energetycznego oraz zwiększenie dostępności energii, bez istotnego wzrostu masy ciała sportswomenek i tancerek baletowych z podwzgórzowo – przysadkowymi zaburzeniami miesiączkowania. Co więcej, udowodniono, że

osiągnięcie odsetka tkanki tłuszczowej w ciele sięgającego 22%, a nie wzrost masy ciała jest jednym z warunków przywrócenia regularnego cyklu miesięczkowego, a skuteczność nefarmakologicznego przywrócenia regularnego cyklu miesięczkowego jest zależna od skali nieprawidłowości w sposobie żywienia i stanie odżywienia w momencie rozpoczęcia dietoterapii. Stwierdzono także, że poziom hormonu luteinizującego (LH) jest zależny od wartości energetycznej i ilości białka w dziennej racji pokarmowej, a poprawa statusu hormonalnego, szczególnie w odniesieniu do poziomu LH, nawet jeśli nie warunkuje pełnego przywrócenia cyklu miesięczkowego, prowadzi do złagodzenia zaburzeń w tym cyklu. Jednakże, pełne wyeliminowanie dysfunkcji w cyklu miesięczkowym na drodze nefarmakologicznej może wymagać terapii żywieniowej przekraczającej okres dziewięciu miesięcy, ze względu na złożoność uwarunkowań tych zaburzeń, obejmujących nie tylko czynniki żywieniowe, ale także stres fizyczny i emocjonalny. Częściowe wyniki badań opublikowane zostały w pracach (Załącznik 4, **poz. II.B4, II.B10, II.B11, II.B12, II.C1, II.C3**).

Oprócz tego, moje zainteresowania naukowe w okresie studiów doktoranckich dotyczyły także zagadnień szeroko pojętego sposobu żywienia oraz nawyków żywieniowych, nie tylko młodych sportswomenek, ale również innych grup populacyjnych. W prowadzonych badaniach wykazano, że poziom aktywności fizycznej jest czynnikiem w istotny sposób rzutującym na sposób żywienia młodzieży. Dieta uczniów o wyższym poziomie aktywności fizycznej okazała się być lepiej zbilansowana pod względem wartości energetycznej i odżywczej. W odniesieniu do płci, zaobserwowano, że nawyki żywieniowe chłopców, w porównaniu do dziewcząt, zdawały się bardziej predysponować ich do rozwoju nadwagi i otyłości. Z kolei dokonując analizy częstości spożycia wybranych produktów i potraw wykazano, że soki owocowe, napoje słodzone oraz napoje energetyczne są popularnymi produktami spożywczymi w diecie młodzieży, a ich spożycie koreluje ze wskaźnikiem BMI oraz grubością fałdów skórno – tłuszczowych. W grupie młodych sportswomenek wykazano natomiast, że wyższa świadomość żywieniowa wiąże się z rezygnacją ze stosowania dodatkowych suplementów żywieniowych. U młodych zawodniczek, których wartość odżywcza diety była wyższa, stwierdzono także wyższy poziom żelaza i ferrytyny w surowicy krwi (Załącznik 4, **poz. II.B5, II.B7, II. B9**).

W kolejnych pracach zwrócono uwagę na częstość spożywania produktów będących źródłem witaminy D i wapnia w różnych grupach populacyjnych. W badaniach oceniających wybory żywieniowe młodzieży szkolnej, młodych kobiet w wieku studenckim oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym stwierdzono, iż żadna z tych grup nie pokrywa swojego zapotrzebowania na te składniki odżywcze (Załącznik 4, **poz. II.B13, II.C2**).

Mając świadomość wpływu mediów na wybory żywieniowe, w jednym z kolejnych artykułów przedstawiłam ocenę wartości odżywczej popularnych diet odchudzających (dieta 1000 kcal, dieta Dukana, dieta Kwaśniewskiego, dieta Montigniaca) rozpowszechnianych przez portale internetowe. Przeprowadzona analiza dowiodła ich nieprawidłowego zbilansowania pod względem podaży energii

oraz większości składników odżywczych. Wskazano, iż niezbędne jest wdrożenie programów edukacyjnych, mających na celu poprawę wiedzy w zakresie stosowania właściwych metod redukcji masy ciała oraz konsekwencji zdrowotnych wynikających ze stosowania nieodpowiednio zbilansowanych kuracji odchudzających (Załącznik 4, **poz. II.B8**).

Oprócz tego, w dorobku naukowym sprzed uzyskania stopnia naukowego doktora posiadam także artykuł przeglądowy dotyczący funkcji endokrynologicznych, pełnionych przez tkankę tłuszczową (Załącznik 4, **poz. II.B6**).

## **6. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWO – BADAWCZEGO**

**Całkowity dorobek naukowy** (na dzień 17 maja 2022 roku) wg punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki/Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **wynosi 1005 punktów**, w tym **335 punktów** obejmuje punktacja za publikacje stanowiące podstawę wniosku habilitacyjnego.

**Sumaryczny Impact Factor** dla opublikowanych prac wynosi **40,329** (w tym **13,963** za publikacje stanowiące podstawę wniosku habilitacyjnego).

**Liczba cytowań** wg bazy Web of Science (**WoS**) – **177 (bez autocytowań 114)**,

**Index Hirscha** – 5.

Dotychczas opublikowałam 34 prac naukowych, z czego 20 po uzyskaniu stopnia doktora. Na mój dorobek naukowy składa się:

- 17 artykułów naukowych (wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora) w czasopismach posiadających współczynnik IF,
- 14 (3 po uzyskaniu stopnia doktora) w czasopismach nieposiadających współczynnika wpływu IF, oraz znajdujących się w części B wykazu czasopism MNiSW,
- 1 rozdziału w monografii naukowej (przed uzyskaniem stopnia doktora),
- 2 prac opublikowanych w całości w materiałach konferencyjnych (przed uzyskaniem stopnia doktora)
- 3 wykładów plenarnych wygłoszonych na zaproszenie organizatorów konferencji lub towarzystw naukowych,
- 14 referatów/posterów wygłoszonych na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych,
- 2 projektów badawczych, w których byłam kierownikiem (1) lub wykonawcą (1).

Współpracuję z zagranicznymi i krajowymi jednostkami naukowymi, między innymi (Załącznik 4, **poz.II.H1-9**):

- The Pennsylvania State University, Department of Kinesiology and Physiology, College of Health and Human Development, Women's Health and Exercise Laboratory), USA. Staż zrealizowany

w okresie 25.01 – 13.02.2020, pod opieką pani dr Mary Jane de Souza. Współpraca zakończona przygotowaniem **wspólnego artykułu** „Association of Diet Quality and Hormonal Status in Exercising Women With and Without Menstrual Disturbances”, który aktualnie jest recenzowany w czasopiśmie **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**.

- Mukogawa Women’s University, Institute for World Health Development, Hyogo, Japonia  
Współpraca udokumentowana wspólną publikacją naukową (Załącznik 4, **poz. II. A2**).

- University of Milan, Department of Food, Environmental and Nutritional Sciences, Mediolan, Włochy. Staż zrealizowany w okresie 15-19.11.2021, pod opieką pana dr Cristiana DelBo’. Współpraca zakończona przygotowaniem wspólnego artykułu „Impact of the probiotics supplementation on gastrointestinal symptoms in athletes: a systematic review of randomized controlled trials”, który aktualnie jest po pierwszych **pozytywnych recenzjach** w czasopiśmie Nutrients.

- Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Poznań. Współpraca udokumentowana wspólnymi publikacjami (Załącznik 4, **poz. I.B1, I.B2, I.B4, II.A9, II.A10, II.A11, II.A12**).

- Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Bromatologii, Poznań. Współpraca udokumentowana wspólną publikacją (Załącznik 4, **poz. I.B3**).

- Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Nauk o Żywności i Żywienia, Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności, Poznań. Współpraca udokumentowana wspólnymi publikacjami (Załącznik 4, **poz. I.B2, II.A8**).

- Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu, Katedra Dietetyki (wcześniej Katedra Fizjologii, Biochemii i Higieny), Poznań. Współpraca udokumentowana wspólnymi publikacjami (Załącznik 4, **poz. II.A8**).

Współpracuję także z redakcjami renomowanych, zagranicznych i krajowych czasopism naukowych. Dotychczas wykonałam 26 recenzji publikacji naukowych, m.in. dla: Biology of Sport (1), Biomed Research International (1), BMJ Open (2), Endocrines (1), International Journal of Environmental Research and Public Health (6), European Journal of Sports Science (3), Frontiers in Endocrinology (1), Life (1), Medicina (1), Metabolites (1), Nutrients (2), PLOS ONE (1), Scientific Reports (3), Sustainability (2) (Załącznik 4, **poz. II.J1-J26**).

Angażuję się także w działalność organizacyjną na rzecz Wydziału i Uniwersytetu (Załącznik 4, **poz. III.G**). Jestem członkiem Wydziałowej Komisji ds. utrzymania bazy technicznej, a w 2018 roku byłam członkiem Uczelnianej Komisji ds. przetargu na firmę sprzątającą.

Jestem członkiem trzech towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Nauk Żywnościowych (PTNŻ) Oddziału Poznańskiego, Polskiego Towarzystwa Technologów Żywności (PTTŻ) oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻDz) (Załącznik 4, **poz. II.I1-II3**).



Dużą część mojej aktywności zawodowej obejmują zajęcia dydaktyczne, zarówno w języku polskim i angielskim, w wymiarze znacznie przekraczającym wymagane pensum (Załącznik 4, **poz. III.B, III.C**) oraz opieka naukowa nad studentami realizującymi prace licencjackie i magisterskie (Załącznik 4, **poz. III.D**).

W Tabeli 1 przedstawione zostało zestawienie dorobku naukowego z podziałem na podstawowe formy aktywności naukowej, w którym uwzględniono ocenę punktową czasopism według Ministerstwa Edukacji i Nauki/Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, zgodną z rokiem wydania publikacji oraz IF za rok wydania.

Tabela 2 przedstawia zestawienie dorobku naukowego z uwzględnieniem nazwy czasopism wraz z odpowiadającą im punktacją (podobnie jak w Tabeli 1) oraz IF, zgodnym z rokiem wydania danej publikacji.

**Tabela 1.** Zestawienie liczbowe działalności naukowo-badawczej z podziałem na formy aktywności naukowej.

Rodzaj pracy	Po uzyskaniu stopnia doktora			Przed uzyskaniem stopnia doktora			Całkowity		
	Liczba poz.	Liczba punktów MEN /MNiSW	IF	Liczba poz.	Liczba punktów MEN /MNiSW	IF	Liczba poz.	Liczba punktów MEN /MNiSW	IF
<b>1. Oryginalne opublikowane prace twórcze</b>									
1.1. Publikacje w czasopismach naukowych posiadających współczynnik IF	17	900	40,329	0	-	-	17	900	40,329
1.2. Wykaz pozostałych opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych nieposiadających współczynnika IF	3	34		11	71		14	105	
1.3. Pełnotekstowe prace konferencyjne	0			2			2		
1.4. Rozdziały w monografii naukowej	0			1			1		
<b>2. Zestawienie poza publikacyjnej działalności naukowo – badawczej</b>									
2.1. Wygłoszone referaty i postery na konferencjach	4			10			14		
2.1.1. Międzynarodowe	2			2			4		
2.1.2. Krajowe	2			8			10		
2.2. Wykłady na zaproszenie i wykłady plenarne	3			0			3		
<b>3. Projekty badawcze</b>									
3.1. Kierownictwo tematów badawczych	1			0			1		
3.2. Wykonawstwo projektów badawczych	0			1			1		
3.3. Tematy realizowane w ramach badań uczelnianych i statutowych	3			0			3		
<b>4. Współpraca naukowa</b>									
4.1. Międzynarodowa	3			0			3		
4.2. Krajowa	3			1			4		
<b>5. Recenzje</b>	<b>26</b>			<b>0</b>			<b>26</b>		
<b>6. Opublikowane skrypty</b>	<b>0</b>			<b>1</b>			<b>1</b>		
<b>7. Artykuły popularnonaukowe</b>	<b>23</b>			<b>0</b>			<b>23</b>		
<b>łącznie</b>	<b>90</b>	<b>934</b>	<b>40,329</b>	<b>37</b>	<b>71</b>		<b>127</b>	<b>1005</b>	<b>40,329</b>

**Tabela 2.** Zestawienie dorobku naukowego wg nazw punktowanych czasopism.

Czasopismo	Liczba poz.	Liczba punktów MEN/ MNiSW (rok)	Sumaryczna liczba punktów	IF (za dany rok)	Sumaryczny IF za rok wydania
European Journal of Sport Sciences	1	20 (2016)	20	2,69	2,69
European Review of Medical and Pharmacological Sciences	1	70 (2022)	70	3,507	3,507
Journal of International Society of Sports Nutrition	2	25 (2014) 25 (2014)	50	1,908 1,908	3,816
Journal of the Athletic Training	1	100 (2021)	100	2,86	2,86
Journal of Nutrition	1	140 (2022)	140	4,798	4,798
Nutrients	2	35 (2018) 35 (2018)	70	4,171 4,171	8,342
Nutrition	1	140 (2022)	140	4,008	4,008
Nutrition & Dietetics	1	15 (2018)	15	1,339	1,339
Progress in Nutrition	2	20 (2021) 20 (2021)	40	0,538 0,538	1,076
Science & Sports	3	15 (2018) 15 (2017) 15 (2014)	45	0,763 0,684 0,327	1,774
Scientific Reports	1	140 (2020)	140	4,380	4,380
Women & Health	1	70 (2022)	70	1,739	1,739
<b>łącznie</b>	<b>17</b>	<b>-</b>	<b>900</b>	<b>40,329</b>	<b>40,329</b>
ACTA Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria	2	9 (2011) 9 (2010)	18	-	-
Electronic Journal of Polish Agricultural Universities	2	6 (2009) 12 (2016)	18	-	-
Kosmos	1	13 (2020)	13	-	-
Medicina Sportiva	6	9 (2014) 6 (2011) 6 (2011) 6 (2011) 6 (2010) 6 (2009)	39	-	-
Problemy Higieny i Epidemiologii	1	6 (2011)	6	-	-
Roczniki Państwowego Zakładu Higieny	1	9 (2011)	9	-	-
Studia Periegetica	1	2 (2011)	2	-	-
Polish Journal of Environmental Studies (Supplement)	2	-	-	-	-
Aktywność ruchowa kobiet. Formy, uwarunkowania, korzyści i zagrożenia (monografia konferencyjna)	1	-	-	-	-
<b>łącznie</b>	<b>17</b>	<b>-</b>	<b>105</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>łączna suma punktów, w tym punkty wykorzystane w osiągnięciu habilitacyjnym</b>	<b>34</b>	<b>-</b>	<b>1005</b>	<b>40,329</b>	<b>40,329</b>