

**KRAJOWY KONSULTANT**  
**w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości**

Centrum Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności  
Klinika Pastelowa  
60-198 Poznań  
ul. Pastelowa 8

Tel.: +48 61 6286000

**prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński**  
*specjalista ginekologii i położnictwa*  
*specjalista w endokrynologii ginekologicznej*  
*i rozrodczości*  
*endokrynolog*

Poznań, 10.10.2024

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Mgr Adrianny Zańko**

***Ocena zależności pomiędzy stylem życia i jakością nasienia w kontekście chorób  
związanych z insulinopornością***

Problem niepłodności dotyczy nawet 15% par w wieku rozrodczym i ocenia się, że czynnik męski odpowiada za około 40-50% wszystkich przyczyn zaburzeń płodności. Spadek parametrów nasienia obserwowany w ciągu ostatnich dekad, szczególnie w wysokorozwiniętych i zindustrializowanych państwach, może być wynikiem oddziaływania czynników żywieniowych, środowiskowych oraz chorób metabolicznych. Insulinooporność jest kluczowym czynnikiem w rozwoju i progresji poważnych, przewlekłych chorób metabolicznych jak cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze, które mogą przyczyniać się nie tylko do obniżenia parametrów nasienia, ale do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Adrianny Zańko pt.: „*Ocena zależności pomiędzy stylem życia i jakością nasienia w kontekście chorób związanych z insulinopornością.*” została przygotowana w oparciu o cykl dwóch opublikowanych w wydawnictwach MDPI w latach 2023-24, prac : przeglądowej oraz pracy oryginalnej.

1. *Lifestyle, insulin resistance and semen quality as co-dependent factors of male infertility* *Int J Environ Res Public Health* 2023;20 (732)

Przedstawiona praca jest interesującym systemowym przeglądem literatury z lat 1989 do 2020, analizującym związek między stylem życia, insulinopornością a parametrami nasienia. Po zebraniu dostępnych pozycji piśmiennictwa Doktorantka i Współautorzy doszli

do wniosku, że liczba prac oceniających wpływ insulinooporności na parametry nasienia jest ograniczona i w pojedynczych publikacjach przeprowadzonych na małej liczbie badanych wykazano negatywną korelację jednego z indeksów insulinooporności (HOMA-IR) z ruchliwością plemników, objętością ejakulatu oraz stężeniami testosteron. Prawdopodobnie brak dobrych publikacji z tego zakresu skłonił mgr Zańko do przeprowadzenia własnych badań przedstawionych w pozycji nr 2. Analiza prac dotyczących diety a parametrów nasienia pozwoliła Autorom na sformułowanie wniosków, że konsumpcja nasyconych kwasów tłuszczowych wpływa negatywnie na jakość nasienia, a odpowiednia podaż antyoksydantów w diecie jest związana z poprawą parametrów nasienia. Antyoksydanty wpływają również na poprawę gospodarki węglowodanowej i mogą zmniejszać insulinooporność. W przypadku nadwagi i otyłości mężczyzn dostępne są badania demonstrujące związek między podwyższonym BMI a spadkiem jakości nasienia i wzrostem fragmentacji jego DNA. Wzrost masy ciała był ujemnie skorelowany z objętością nasienia, koncentracją i ruchem progresywnym plemników. Ciekawie przeprowadzona analiza badań nad wpływem aktywności fizycznej na nasienie dostarczyła sprzecznych i niejednoznacznych wyników. Aktywność fizyczna na poziomie rekreacyjnym poprawiała wyniki seminogramów, zarówno u mężczyzn płodnych jak i niepłodnych. Natomiast nadmierna aktywność fizyczna i intensywny trening (n.p. kolarstwo) prowadziły według niektórych badaczy do pogorszenia parametrów nasienia. Bardzo interesujące jest podsumowanie badań nad wpływem snu na jakość nasienia. Słaba jakość snu, związana głównie z pracą zmianową, może prowadzić do zaburzenia dobowego rytmu produkcji hormonów płciowych i w konsekwencji do obniżenia koncentracji i ruchliwości plemników, jak również do pogorszenia morfologii nasienia. Doktorantka i Współautorzy udokumentowali w pracy również związek pomiędzy otyłością, bezdechem sennym i gorszymi wynikami badania nasienia. Analiza badań nad wpływem stresu na jakość nasienia wykazała, że podwyższone stężenia kortyzolu mogą prowadzić do obniżenia produkcji testosteronu i w konsekwencji do upośledzenia procesu spermatogenezy. W przeglądzie systemowym przeanalizowano jednocześnie wpływ substancji psychoaktywnych na nasienie. W wielu publikacjach wykazano szkodliwy wpływ alkoholu i palenia tytoniu na morfologię i ruchliwość plemników, głównie w mechanizmie produkcji wolnych rodników tlenowych i nasilenia procesów zapalnych. W pracy przedyskutowano również potencjalny wpływ środowiska zewnętrznego na nasienie, z uwzględnieniem takich substancji jak ftalany, parabeny, bisfenol A, pestycydy oraz metale ciężkie. Dobrze udokumentowany jest również wpływ wysokiej temperatury i przegrzewania jąder na obniżenie potencjału zapładniającego plemników.

Doktorantka przedstawiła ciekawą i wnikliwą analizę oddziaływania opisanych czynników na jakość nasienia. Szczególnie zwraca uwagę podrozdział o wpływie długości abstinencji seksualnej na parametry nasienia. Autorzy doszli do wniosku, że morfologia i ruchliwość nasienia ulega poprawie w okresie do 4 dni od stosunku, natomiast objętość i całkowita koncentracja nasienia może ulec poprawie nawet w okresie do 7 dni, co stanowi podstawę do dyskusji nad rekomendowanym przez WHO okresem abstinencji seksualnej przed badaniem nasienia który mieści się w przedziale od 2 do 7 dni. W podsumowaniu należy podkreślić, że Doktorantka wykazała się w przeglądzie systemowym dużą starannością w analizie dostępnych publikacji, krytyczną i wnikliwą oceną przedstawianych wyników oraz rozległą wiedzą w dziedzinie niepłodności męskiej i chorób metabolicznych.

2. *The Influence of Lifestyle on Male Fertility in the Context of Insulin Resistance — Identification of Factors That Influence Semen Quality; J Clin Med 2024, 13 : 2797*

Cel badawczy przedstawionej pracy został dobrze sformułowany i polegał na ocenie zależności pomiędzy insulinoopornością, stylem życia i parametrami nasienia oraz identyfikacji elementów stylu życia prognozujących jakość nasienia. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 73 mężczyzn bez chorób przewlekłych i rozpoznanej niepłodności partnerskiej, którzy zostali poproszeni o prowadzenie kwestionariuszy żywieniowych przez okres 3 dni. Insulinooporność została zdefiniowana jak indeks insulinooporności wg Matsudy  $< 7,3$ . Ponadto Doktorantka i Współbadaczka zebrali dane dotyczące aktywności fizycznej, stresu emocjonalnego, jakości snu, libido oraz długości abstinencji płciowej przed badaniem. Na podstawie zaleceń WHO i Polskiego Instytutu Żywności i Żywienia Badacze wypracowali i zastosowali autorskie indeksy oceniające spożycie witamin, minerałów i makroelementów. Pacjenci mieli również przeprowadzone badanie antropometryczne i analizę składu masy ciała oraz wybrane badania biochemiczne w surowicy krwi (glukoza, insulina, lipidy). Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy mężczyzn: z prawidłową insulinoopornością oraz insulinoopornością (wg indeksu Matsudy). Badanie nasienia przeprowadzono z zastosowaniem komputerowego badania (CASA, SCA Sperm Analyzer) oceniając objętości ejakulatu oraz koncentrację i ruchliwość plemników.

Badacze przedstawili ciekawe obserwacje wskazujące na pozytywne korelacje pomiędzy konsumpcją mikroelementów i witamin a ruchliwością plemników. Zależność ta była szczególnie biologicznie istotna ( $r=0,7$ ) w subpopulacji mężczyzn otyłych. W grupie mężczyzn z podwyższoną zawartością tłuszczu (BFM) oraz nieprawidłowymi wartościami indeksu składu masy ciała (BCI) stwierdzano gorszą ruchliwość plemników. W grupie z

nieprawidłową wrażliwością na insulinę (podwyższona insulina na czczo oraz nieprawidłowy HOMA i ISI wg Matsudy) stwierdzano częściej nieprawidłową ruchliwość nasienia. U pacjentów z insulinoopornością prawidłowe parametry ruchliwości nasienia obserwowano tylko u 67% zbadanych mężczyzn. Nie zaobserwowano natomiast istotnej korelacji między indeksem Matsudy a ruchliwością plemników. Autorzy przeprowadzili również ciekawe badania nad wpływem długości abstinencji seksualnej a ruchliwością plemników. W przypadku wydłużenia abstinencji powyżej 4 dni występował znaczący spadek ruchliwości plemników i w tej grupie nieprawidłowa ruchliwość stanowiła aż 50% przypadków.

Otrzymane wyniki poddano jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej i stwierdzono, że istotny wpływ na ruchliwość plemników mają:

- ✓ insulinooporność (wskaźniki HOMA i ISI wg Matsudy)
- ✓ spożycie minerałów i witamin (MCI i VCI) oraz
- ✓ długość abstinencji seksualnej.

Na podstawie powyższych wyników Doktorantka przeprowadziła również bardzo ciekawe i wymagające analizy dotyczące budowania i weryfikowania modelu wielowymiarowej regresji logistycznej. W zaprezentowanym modelu zidentyfikowane zostały trzy istotne zmienne: VCI (jednostkowy iloraz szans  $> 1$ ) oraz ISI wg Matsudy i długość abstinencji seksualnej (jednostkowy iloraz szans  $< 1$ ). Weryfikacja zbudowanego modelu wykazała jego wysoką jakość i dobre kryteria dopasowania (test Hosmera-Lemeshowa). Krzywa operatora zbudowana (ROC) w oparciu o wartości zmiennych zależnych w modelu potwierdziła jego wysoką zdolność do klasyfikacji przypadków – pole pod krzywą (AUC) = 0,89. Są to bardzo ciekawe i nowatorskie informacje demonstrujące istotny związek pomiędzy ruchliwością nasienia a insulinoopornością i wybranymi wskaźnikami żywieniowymi.

Doktorantka i współautorzy przedstawili jeden model wieloczynnikowy i nie formułują kategorię wniosków dotyczących jego przydatności, lecz w sposób rozsądny i wyważony dyskutują konieczność jego zweryfikowania na większych i niezależnych zbiorach danych zbieranych w sposób prospektywny. Dyskusja pracy jest dogłębna i wyważona. Doktoranta przedstawia krytyczną analizę otrzymanych zależności i związków zwracając uwagę, że część czynników (przestrzeganie norm żywieniowych) jest modyfikowalna i ich poprawa może mieć bardzo istotne znaczenie dla zwiększenia ruchliwości nasienia.

Zwraca uwagę szczególnie przedyskutowanie wpływu niehigienicznego trybu życia mężczyzn (dieta, choroby metaboliczne, używki) na parametry nasienia, ze szczególnym uwzględnieniem ruchliwości plemników.

Obowiązkiem recenzenta jest wskazanie elementów pracy które można poprawić i ulepszyć:

1. Recenzent proponuje aby w części Metody szczegółowiej opisać metodykę dotyczącą: oznaczeń biochemicznych i testu OGTT oraz przedstawić szczegóły dotyczące metodologii analizy składu masy ciała (m.in. model analizatora).
2. Wstęp pracy jest bardzo rozbudowany ale brakuje w nim krytycznej oceny możliwości wiarygodnej oceny insulinooporności. Najlepszą metodą oceny wrażliwości na insulinę jest metoda klamry metabolicznej. Inne dostępne indeksy i metody są pochodnymi testu OGTT i oznaczeń stężeń glukozy oraz insuliny i jest ich co najmniej kilkanaście (m.in. QUICKI, HES, indeksy wg: McAuley, Belfiore, Cederholm, Avignon oraz Stumvoll). Dlaczego Autorzy wybrali tylko HOMA i ISI wg Matsudy?
3. Krytycznej dyskusji wymaga ocena kwestionariusza do badania nawyków żywieniowych , szczególnie w kontekście tylko 3 dniowej obserwacji. W dyskusji wskazane byłoby przedyskutowanie potencjalnych problemów z wiarygodnością tak zebranych danych. Podobnie recenzent widziałaby konieczność przedyskutowania słabych i mocnych stron zastosowanych wskaźników spożycia witamin, minerałów, makroelementów oraz wskaźników żywieniowego i składu ciała.
4. Doktorantka i Współbadacze podzieli zbadaną kohortę na dwie grupy: z oraz bez insulinooporności na podstawie indeksu ISI wg Matsudy (<7,3). Wyjaśnienia wymaga dlaczego przyjęto taki punkt odcięcia. Wg wielu dostępnych badań [np. JCEM 2015 100 (2):544], wartości ISI wg Matsudy w przedziale 5,0-7,3 są traktowane jako indeks prawidłowej wrażliwości na insulinę. W tabeli 1 oraz w tekście nie podano średnich wartości indeksów insulinooporności oraz parametrów z testów OGTT. Nie wiemy jakie były rozkłady indeksów insulinooporności w całej kohorcie oraz w podgrupach.
5. Nie wiemy czy obie podgrupy (z oraz bez insulinooporności) nie różniły się pod względem wieku, masy ciała, BMI – nie przedstawiono stosownej analizy. Nie można wykluczyć , że różnice w parametrach nasienia były spowodowane nadmierną masą ciała, niższą aktywnością fizyczną lub wyższym wiekiem, a nie tylko insulinoopornością. Wiadomym jest, że insulinooporność jest skorelowana z rosnącą masą ciała i indeksem BMI.

W podsumowaniu recenzent pragnie potwierdzić, że mgr Zańko przedstawiła dwie wartościowe publikacje, a powyższe uwagi mogą służyć pogłębieniu przedstawionych badań i analiz.

Na podstawie sporządzonej oceny stwierdzam, że przedstawiona przez mgr Adrianę Zańko praca doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o kontynuowanie przewodu na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Z poważaniem,

Prof. dr hab. med. Robert Spaczyński