

Dr hab. Katarzyna Przybyłowicz, prof. UWM

Olsztyn, 2023-08-20

Katedra Żywienia Człowieka

Wydział Nauki o Żywności

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

10-718 Olsztyn, ul. Słoneczna 45f

katarzyna.przybylowicz@uwm.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Moniki Grabia

pod tytułem

„Czynniki żywieniowe oraz metody wspomagające

monitorowanie glikemii jako determinanty

statusu redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1,,

wykonanej pod kierunkiem naukowym dr hab. n. farm. Renaty Markiewicz-Żukowskiej w

Zakładzie Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Podstawa wykonania recenzji i przedmiot recenzji:

Recenzja została wykonana w oparciu o Uchwałę Komisji doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dn.10.07.2023, w związku z postępowaniem wszczętym celem nadania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Pani mgr Monice Grabia, przekazaną pismem Pana prof. dr hab. Wojciecha Miltyka, Dziekana Kolegium z dnia 12 lipca 2023. Recenzja uwzględnia wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (opublikowanej w DZ. U. Nr 65. poz. 595 z późniejszymi zmianami).

Ocena strony formalnej

Praca doktorska Pani mgr Moniki Grabia stanowi zestawienie czterech zgodnych tematycznie opublikowanych anglojęzycznych prac oryginalnych, które pomyślnie przeszły ocenę międzynarodowych recenzentów. W pracy zamieszczono oświadczenia współautorów publikacji podkreślających kluczową rolę Doktorantki w opracowaniu koncepcji badań, metodologii, przeprowadzeniu badań, przygotowaniu oryginalnego manuskryptu i wykonaniu czynności związanych z procesem publikowania.

Przedstawiona do recenzji dysertacja ma typowy układ rozprawy doktorskiej powstałej na bazie spójnego tematycznie zbioru czterech prac naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Publikacje stanowiące rozprawę doktorską są następujące:

Publikacja nr 1 – Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and Possibilities of Prevention and Treatment: A Systematic Review. *Nutrients* 2021, 13, doi:10.3390/nu13061782 IF= 6,706; MEiN= 140

Publikacja nr 2 – Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K, Polkowska A, Zasiem A, Boruch K, Bossowski A. Prevalence of Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Biomarkers and Dietary Factors among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022, 14, 2435, doi:10.3390/nu14122435
IF= 6,706; MEiN= 140

Publikacja nr 3 – Grabia M, Socha K, Soroczyńska J, Bossowski A, Markiewicz-Żukowska R. Determinants Related to Oxidative Stress Parameters in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2023, 15, 2084, doi:10.3390/nu15092084
IF= 6,706; MEiN= 140

Publikacja nr 4 – Grabia M, Socha K, Bossowski A, Markiewicz-Żukowska R. Metabolic Syndrome as a Factor of Impairment of Antioxidant Defense System in Youth with T1DM. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24, 9428, doi:10.3390/ijms24119428
IF= 6,208; MEiN= 140

Przytoczony cykl publikacji obejmuje istotne zagadnienia z punktu widzenia relacji żywności, żywienia a zdrowia. Prace opublikowano w czasopismach o istotnym wskaźniku wpływu (łącznie liczba punktów obliczona wg daty opublikowania prac wynosi 560 pkt. MEiN, a sumaryczny IF=26,326). Na podkreślenie zasługuje samodzielność badawcza Pani mgr Moniki Grabia (pierwsza autorka we wszystkich czterech pracach), która nie budzi wątpliwości. Dowodzi to także dużej kreatywności i znajomości najbardziej pożądanego kierunku badawczego o dużym znaczeniu społecznym w aspekcie zdrowia publicznego. Strona edytorska pracy nie budzi zastrzeżeń. Swobodne posługiwanie się fachowym językiem angielskim, przygotowanie wyników zamieszczonych w publikacjach w formie tabel i wykresów obrazujących uzyskane wyniki jest bardzo staranne i czytelne.

Reasumując uważam, że przedstawiona rozprawa od strony formalnej nie budzi zastrzeżeń.

Ocena strony merytorycznej pracy

Znaczący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1 w ostatnich dziesięcioleciach, zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych, wymusza coraz większe zaangażowanie środowiska medycznego w leczenie tej choroby i zapobieganie jej powikłaniom (700 milionów przypadków do 2045 r.). Odżywianie jest ważnym czynnikiem w leczeniu cukrzycy. W ciągu ostatniej dekady szybki wzrost liczby badań naukowych pomógł wyjaśnić istotną rolę diety w zapobieganiu, leczeniu i kontroli zachorowalności, a także przedwczesnej śmierci. Poza dietą istotny wpływ na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę ma styl życia. Wyjątkowe osiągnięcia technologii, takie jak systemy ciągłego monitorowania glikemii, systemy ciągłego wlewu insuliny i hybrydowe systemy zamknięte, radykalnie zmieniły sposób, w jaki obecnie leczy się cukrzycę. Niemniej jednak rola diety i stylu życia w kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 pozostaje kluczowa. Niezależnie od tego nadal istnieje wiele luk w wiedzy na temat czynników leżących u podstaw powikłań mikro/makronaczyniowych w tej chorobie. Podejmowane są różne próby zrozumienia złożonego wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych, poszukiwania nowych markerów, które prowadzą do znalezienia odpowiedzi w jaki sposób personalizować podejście terapeutyczne w celu poprawy przewidywania ryzyka, profilaktyki, leczenia i zarządzania stanem metabolicznym pacjentów z T1DM. Mając na uwadze ilość nowej wiedzy, którą dostarcza aktualnie nauka i nasuwając wciąż kolejne pytania badawcze przedstawiona do recenzji praca jest próbą odpowiedzi na te wyzwania. Dlatego wybór tematu pracy dyplomowej przez Panią mgr Monikę Grabię uważam w pełni za uzasadniony. Zaprojektowane kompleksowe założenia pracy dyplomowej doskonale wpisują się w ten nurt badawczy wskazując w aspekcie aplikacyjnym, iż sposób żywienia, w tym spożycie składników o potencjale antyoksydacyjnym oraz zastosowanie nowych markerów diagnostyki zespołu metabolicznego u dzieci może pozwolić na intensyfikację terapii i poprawę stanu zdrowia a w konsekwencji wpływać na jakość i długość życia tej grupy pacjentów. Określone w pracy współzależności pomiędzy analizowanymi parametrami mogą być przydatne w formułowaniu nowych strategii żywieniowych skierowanych konkretnie do tej grupy pacjentów oraz opracowania dodatkowych kryteriów diagnostyki zmian metabolicznych w relacji do aktualnych wyzwań i możliwości leczenia cukrzycy.

Tytuł pracy odnoszący się do cyklu publikacji odpowiada celowi i treści rozprawy. Wybór tematu badawczego świadczy o zorientowaniu Doktorantki na interesujących i ważnych problemach żywieniowo–zdrowotnych i o dużej kreatywności w projektowaniu badań. Zaprojektowane założenia pracy Pani mgr Moniki Grabi są bardzo interesujące i odpowiadają potrzebom społecznym, pozwalając na wiele oryginalnych spostrzeżeń, ważnych nie tylko z punktu widzenia naukowego, ale posiadających istotne wartości aplikacyjne w aspekcie włączenia do planów diagnostycznych i terapeutycznych leczenia cukrzycy. Mając na uwadze znaczenie powyższych czynników uważam, że praca dostarcza nowej wiedzy w zakresie tego tematu badawczego, co pozwala Recenzentowi na stwierdzenie, że Autorka orientuje się w aktualnych trendach badań i wykorzystuje najnowsze osiągnięcia nauki w celu

ich modyfikacji. Z tego względu bardzo wysoko oceniam wartość naukową i aplikacyjną ocenianej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona hipoteza badawcza została sformułowana w sposób prawidłowy i zakłada, że czynniki żywieniowe, w tym sposób żywienia, ale także stan odżywienia oraz nowoczesne metody monitorowania glikemii wpływają na równowagę redoks u młodzieży z T1DM. Do zrealizowania głównej hipotezy wyznaczono pięć jasno sformułowanych celów badawczych, które łączą się w logiczną całość i odnoszą się do sposobu opracowania wyników i analizy statystycznej, jednocześnie informując czego można spodziewać się w kolejnych publikacjach.

1. Analiza stężeń składników mineralnych, pierwiastków toksycznych i markerów statusu redoks u pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1, w zależności od rodzaju insulinoterapii, stosowanego systemu monitorowania glikemii, wyrównania metabolicznego i stażu choroby.
2. Ocena spożycia z dietą składników o potencjale antyoksydacyjnym w grupie młodych diabetyków.
3. Ocena występowania zespołu metabolicznego w grupie młodzieży z cukrzycą typu 1 w zależności od zastosowanych wytycznych diagnostycznych.
4. Zbadanie powiązań między występowaniem zespołu metabolicznego a statusem redoks, wskaźnikami kardiometabolicznymi, stanem odżywienia oraz czynnikami żywieniowymi u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, z uwzględnieniem stosowanego rodzaju monitorowania glikemii.
5. Określenie wartości diagnostycznej wykorzystanych markerów statusu redoks oraz wyrównania metabolicznego choroby jako nowych potencjalnych predyktorów zespołu metabolicznego.

Warto podkreślić w tym miejscu, że Autorka pracy postawiła sobie bardzo trudne zadanie szerokiej oceny wpływu wielu parametrów na stan zdrowia pacjentów pediatrycznych z T1DM, wykorzystując liczne wskaźniki ilościowe i jakościowe oceny parametrów biochemicznych i antropometrycznych. Pierwszą kwestią badawczą, która została podjęta była problematyka diagnostyki zespołu metabolicznego oraz częstości jego występowania wśród dzieci i młodzieży z T1DM oraz możliwości prewencyjnych i terapeutycznych. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazano, potrzebę opracowania jednorodnych wytycznych diagnostycznych w kierunku oceny częstości występowania nadmiernej masy ciała oraz ujednoczenia kryteriów zespołu metabolicznego (MetS), w celu poprawy jakości leczenia. Kolejnym ważnym aspektem aplikacyjnym wskazanym w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym było zalecenie nie tylko skupiania się na osiągnięciu optymalnych wartości każdego z osobna, ale przede wszystkim na kompleksowej analizie wszystkich parametrów równocześnie. Stanowiło to podstawę do dalszych badań, które zostały zaprezentowane w kolejnych pracach dotyczących zależności pomiędzy występowaniem MetS a biomarkerami sercowo-naczyniowymi, stanem odżywienia oraz czynnikami żywieniowymi. Prace te dostarczyły bardziej sprecyzowanych danych o potencjalnie dużym znaczeniu klinicznym, gdzie stwierdzono zależności między parametrami wyrównania metabolicznego i spożyciem składników o potencjale antyoksydacyjnym a wskaźnikami statusu redoks wśród młodych diabetyków. To co może budzić

niepokój to odnotowanie wśród pacjentów szczególnie z rozpoznaniem zespołem metabolicznym nieprawidłowych nawyków żywieniowych, masy ciała z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej, szczególnie wisceralnej oraz parametrów kardiometabolicznych wskazujących na zaburzenia metaboliczne sprzyjające pogorszeniu przebiegu choroby. To co należy podkreślić jako interesujące i mogące mieć ważne znaczenie strategiczne w leczeniu cukrzycy typu 1 to zaproponowanie nowego kryterium zespołu metabolicznego u młodzieży z cukrzycą typu 1. Obniżona wrażliwość tkanek na działanie insuliny przyczynia się do rozwoju dyslipidemii, stresu oksydacyjnego, przewlekłego procesu zapalnego, nadciśnienia oraz dysfunkcji procesów krzepnięcia krwi i fibrylizacji. Zaburzenia te zwiększają istotnie ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszych okresach życia pacjentów z cukrzycą typu 1. Dlatego włączenie oceny eGDR, OSI, HbA1c, jako dodatkowego kryterium diagnostycznego uważam za bardzo obiecujące podejście w terapii zaburzeń metabolicznych dzieci z cukrzycą typu 1.

Na podkreślenie zasługuje fakt, dodatkową wartością pracy jest, że jednocześnie przy prowadzeniu badań naukowych pacjenci biorący udział w badaniu otrzymali spersonalizowane zalecenia żywieniowe skierowane na konkretne zmiany fizjologiczne w celu zwiększenia efektywności ich terapii oraz prewencji powikłań.

Mając na uwadze, iż praca doktorska jest zbiorem tematycznie spójnych prac badawczych materiału i metody oraz wyniki i dyskusja są omówione dla każdej z czterech publikacji. Dobór metod badawczych nie budzi zastrzeżeń. Dużą zaletą pracy jest liczba przeprowadzonych analiz oceny sposobu żywienia, parametrów biochemicznych jak i antropometrycznych, do oznaczeń których wykorzystano uznane metody badawcze i najnowsze wskaźniki zarówno ilościowe jak i jakościowe. Do interpretacji uzyskanych wyników zastosowano odpowiednio prawidłowo dobrane zaawansowane procedury statystyczne umożliwiające wielowymiarowe możliwości interpretacyjne wyników. Uzyskane wyniki Doktorantka prawidłowo zanalizowała, zinterpretowała i przedyskutowała. Omówienie uzyskanych wyników napisane jest z dużą wnikliwością i znajomością problemu oraz bardzo dobrze skonfrontowane z licznymi wynikami innych autorów co oceniam bardzo wysoko. Przytoczone opinie bezpośrednio wynikają z otrzymanych wyników, a wywody stanowią logicznie powiązaną całość. Także wskazanie konieczności prowadzenia dalszych badań na większej grupie populacyjnej dowodzi umiejętności krytycznego myślenia i interpretacji uzyskanych rezultatów. Należy podkreślić, że Autorka wykazała się wszechstronną znajomością stanu wiedzy w zakresie rozwiązywanego problemu. Mam duże przekonanie, że takie podejście do pracy naukowej pozwoli jej w przyszłej pracy badawczej projektować i prowadzić badania o ważnym znaczeniu naukowym jak i aplikacyjnym. W tym miejscu pragnę także podkreślić, że badania prowadzone wśród dzieci i młodzieży z udziałem ich prawnych opiekunów wymagają bardzo dużego zaangażowania dlatego też doceniam Doktorantkę, której udało się zrekrutować i utrzymać w trakcie badań tak dużą liczebnościowo populację oraz co jest dużym atutem pracy odniesienie uzyskanych wyników do grupy kontrolnej złożonej z zdrowych rówieśników. Należy także zaznaczyć, że w każdej opublikowanej pracy oryginalnej dobór piśmiennictwa był

prawidłowy i zawierał najbardziej znaczące prace badawcze krajowe i zagraniczne z ostatnich 10 lat o wysokim indeksie wpływu. Przygotowaną przez Panią mgr Monikę Grabią rozprawę doktorską kończą wnioski, które dotyczą najważniejszych stwierdzeń końcowych i są odpowiedzią na postawioną hipotezę badawczą. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale mają ważne treści, które mogą być przydatne dla diabetologów dziecięcych, pediatrów, dietetyków, fizjoterapeutów i mogą być inspiracją do dalszych innowacyjnych badań.

Moja ocena pracy jest bardzo wysoka, chciałbym jednak uzyskać odpowiedź na kilka nurtujących mnie pytań:

Odnosząc się do postawionych przez Doktorantkę wniosków podczas obrony pracy dysercyjnej prosiłabym Doktorantkę o ustosunkowanie się/dyskusję do poniższych kwestii:

W jaki sposób można wytłumaczyć tak duże różnice związane z niekorzystnym sposobem żywienia pomiędzy pacjentami z zdiagnozowanym zespołem metabolicznym a pacjentami bez choroby?

Czy zastosowanie diety o wysokim potencjale antyoksydacyjnym można uznać za najbardziej korzystny kierunek działań profilaktycznych/terapeutycznych w zapobieganiu/ leczeniu cukrzycy typu 1 i zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży?

Czy Doktorantka mogłaby się odnieść do roli mikrobioty i aktywności fizycznej w możliwościach leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci?

Suplementacja – możliwości i ograniczenia w procesie terapeutycznym dzieci z zdiagnozowaną cukrzycą i zespołem metabolicznym?

Czy zaproponowane nowe parametry diagnostyki zespołu metabolicznego (eGDR, OSI, HbA1c) u dzieci z cukrzycą typu 1 są już wdrożone w system opieki nad pacjentami diabetologicznymi ?

Czy Autorka ma już wizję następnego projektu ? Jeśli tak, to proszę o odpowiedź jakie dodatkowe czynniki zostały by uwzględnione w badaniu?

Wniosek końcowy

Przedstawiona rozprawa doktorska Pani mgr Moniki Grabia pod tytułem „Czynniki żywieniowe oraz metody wspomagające monitorowanie glikemii jako determinanty statusu redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1” wykonanej pod kierunkiem naukowym Pani dr hab. n. farm. Renaty Markiewicz-Żukowskiej wpisuje się w nurt badań nad żywieniowymi uwarunkowaniami zdrowia w różnych grupach populacyjnych. Podjęty problem badawczy ma znaczenie w wymiarze poznawczym i aplikacyjnym.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca jest na bardzo wysokim poziomie naukowym. Jej realizacja wymagała od Autorki pełnego zaangażowania, dużej wiedzy merytorycznej oraz dobrej organizacji całości badań.

Stwierdzam, że praca doktorska jest napisana w sposób prawidłowy, zgodnie z wymogami określonymi w art.13. ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz

o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz.1383, z późn. zm). Jest to opracowanie oryginalne, dobrze zaplanowane i wskazujące na możliwości dalszego prowadzenia badań w tym istotnym temacie. Autorka przygotowując pracę wykazała się dużą wiedzą teoretyczną, głęboką znajomością tematu badawczego i dojrzałością naukową w interpretowaniu uzyskanych wyników.

Powyższe stwierdzenie upoważnia mnie do przedłożenia do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o nadanie mgr Monice Grabia stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Dodatkowo wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej podkreślając walory naukowe. Praca przedstawia wieloaspektowe podejście do analizowanej problematyki badawczej o wysokiej wartości merytorycznej oraz potencjalne znaczenie aplikacyjne, co jest dodatkowym miernikiem wartości pracy poznawczej.

Z wyrazami szacunku

Katarzyna Przybyłowicz



RS

