



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

Warszawa, 28.08.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani Adrianny Zańko

**pt. „ Ocena zależności pomiędzy stylem życia i jakością nasienia w kontekście chorób
związanych z insulinoopornością”**

wykonanej w

**Zakładzie Biostatystyki i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w
Białymstoku**

pod kierunkiem dr hab. n. med. Roberta Milewskiego (promotor)

oraz dr hab. n. med. Katarzyny Siewko (promotor pomocniczy)

Niepłodność od wielu już lat traktuje się jako chorobę społeczną, wyjątkową w swym zakresie, gdyż dotyczy dwojga ludzi jednocześnie. Definiuje się ją jako niemożność samoistnej koncepcji przez okres 12 miesięcy regularnego współżycia bez zabezpieczenia. Szacuje się, że przyczyny niepłodności są rozłożone równomiernie po stronie kobiet i mężczyzn. U około 20% par dotkniętych problemem nie można ustalić jednoznacznej przyczyny.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 60-80 mln par na świecie cierpi z powodu niepłodności. Przyjmuje się, że w krajach wysoko rozwiniętych problem niepłodności dotyczy 10-15% par w wieku rozrodczym. W Polsce dane szacunkowe mówią o około 1,5mln par borykających się z tym problemem.

Po stronie męskiej do wstępnej oceny płodności należy przede wszystkim badanie nasienia, w którym ocenia się między innymi koncentrację, ruchliwość oraz morfologię plemników. Szereg czynników może niekorzystnie wpływać na jakość nasienia, między innymi przyczyny ogólnoustrojowe, endokrynologiczne, w tym choroby metaboliczne. Te ostatnie ściśle wiążą się także ze stylem życia, dietą i aktywnością fizyczną.

Na jednym z ostatnich wymienionych aspektów skupiła swoje badania Pani Adrianna Zańko, wybierając insulinooporność u mężczyzn i jej potencjalny wpływ na parametry nasienia. Insulinooporność często wiąże się z zespołem metabolicznym i otyłością, które same w sobie stanowią czynniki obniżające płodność. Wiadomo, że insulinooporność może wpływać na



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

obniżenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe oraz na stężenie hormonów płciowych. Wpływ tego zaburzenia metabolicznego na jakość nasienia nie jest jednak w pełni poznany, a liczba przeprowadzonych badań relatywnie niewielka. Wyniki badań podstawowych sugerują, że insulina odgrywa złożoną rolę w metabolizmie plemników. Wybór powyższego zagadnienia jest zatem jak najbardziej celowy i ciekawy. Insulinooporność wiąże się z chorobami cywilizacyjnymi (otyłość, zespół metaboliczny), a te – podobnie jak niepłodność, są w chwili obecnej niewątpliwie problemami społecznymi. Badanie powiązań między nimi może zatem przysłużyć się lepszej diagnostyce pacjentów, których obejmujemy opieką podstawową i specjalistyczną. Należy pamiętać, że większość składowych stylu życia to czynniki modyfikowalne, a więc ich korekta może sprzyjać poprawie płodności nie tylko u mężczyzn. Z wyżej wymienionych powodów temat rozprawy doktorskiej przedstawionej mi do recenzji jest niezwykle interesujący.

Praca składa się z 94 stron i została podzielona na rozdziały zgodnie z przyjętymi zasadami. Na początku Doktorantka zamieściła szczegółowy spis treści. Praca kolejno zawiera: wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, wprowadzenie podzielone na podrozdziały, cel dysertacji, omówienie prac wchodzących w jej skład, w tym materiał i metodykę, wyniki badań oraz dyskusję i wnioski, a następnie piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Układ pracy kończą konieczne w tym układzie oświadczenia autorki oraz współautorów, zgoda Komisji Bioetycznej oraz podsumowanie dorobku naukowego Doktorantki.

Podstawą rozprawy doktorskiej są dwie publikacje, w których Pani Adrianna Zańko jest pierwszym autorem. Pierwsza z nich to syntetyczny przegląd literatury zatytułowany “*Insulin Resistance and Semen Quality as Co-Dependent Factors of Male Infertility*”, opublikowany w *International Journal of Environmental Research and Public Health* w 2023 roku (IF 0; 20pkt MNiSW). Druga praca, oryginalna, to badanie kliniczno-kontrolne zatytułowane “*The Influence of Lifestyle on Male Fertility in the Context of Insulin Resistance—Identification of Factors That Influence Semen Quality*” opublikowane w 2024 roku w *Journal of Clinical Medicine* (IF 3,9; 140pkt MNiSW).



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

Wprowadzenie

We wprowadzeniu Pani Adrianna Zańko omawia po krótko definicję i problematykę niepłodności w Polsce i na świecie, ze szczególnym uwzględnieniem niepłodności męskiej i czynników, które mogą na nią wpływać. Następnie opisuje problem i definiowanie insulinooporności. Wprowadzenie kończy się przeglądem wybranych aspektów stylu życia w kontekście insulinooporności i płodności u mężczyzn.

Rozbudowaną formą tej części pracy jest w pewnym sensie pierwsza publikacja wchodząca w skład cyklu – stanowi ona bowiem bardzo dokładny przegląd literatury, dotyczący związku między stylem życia, insulinoopornością i jakością nasienia.

Cele rozprawy

Doktorantka założyła w swej rozprawie konkretnie sformułowane cele badania o ważnym znaczeniu praktycznym. Głównym celem badania była ocena zależności pomiędzy stylem życia a jakością nasienia w kontekście chorób związanych z insulinoopornością. Cele szczegółowe obejmowały wyodrębnienie tych czynników związanych ze stylem życia, które umożliwiłyby przewidzenie występowania niepłodności u mężczyzn, jak również tych, których modyfikacja mogłyby poprawić ich płodność.

Omówienie prac wchodzących w cykl rozprawy

Materiał i metodyka

Kolejną część rozprawy stanowi szczegółowe omówienie dwóch prac wchodzących w cykl. Pierwsza praca poglądowa to systematyczny przegląd literatury tematu opublikowanej w latach 1989–2020. Doktorantka przejrzała bazy PubMed/Medline, EMBASE (Elsevier), Scopus, Web of Science i Google Scholar pod kątem wyselekcjonowanych słów kluczowych, znajdując łącznie 530 publikacji, z których do ostatecznego przeglądu włączyła 123. Dokonanie takiego przeglądu jest niezwykle pracochłonne i wymagające.

W następnym etapie Doktorantka opisała metodykę badania własnego, kliniczno-kontrolnego, przeprowadzonego z udziałem 73 mężczyzn z zaburzeniami i bez zaburzeń płodności, którzy dodatkowo wypełniali 3-dniowe dzienniczki żywieniowe. Podział na kohorty został dokonany na podstawie obecności lub braku występowania insulinooporności. Kryterium wykluczenia stanowiła zdiagnozowana niepłodność lub cukrzyca. Insulinooporność była



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

diagnozowana z użyciem dwóch parametrów: współczynnika HOMA oraz wskaźnika Matsudy. Doktorantka skupiła się na czynnikach związanych ze stylem życia, między innymi aktywności fizycznej, diecie, odczuwanym stresem, jakości snu, poziomie libido i czasie trwania abstynencji seksualnej.

Najbardziej twórczą częścią pracy jest stworzenie autorskich wskaźników w oparciu o zalecenia zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia oraz Polski Instytut Żywności i Żywienia. Dokonała tego w celu umożliwienia ilościowej oceny i porównania stylu życia uczestników z innymi parametrami. Wskaźniki wykorzystane w pracy badawczej obejmowały: wskaźnik spożycia witamin (VCI), wskaźnik spożycia minerałów (MCI), wskaźnik spożycia makroelementów (MacCI), wskaźnik żywieniowy (DI) oraz wskaźnik składu ciała (BCI) – zostały one szczegółowo opisane w części dotyczącej metodyki. Do ich wyliczeń posłużył między innymi dzienniczek żywieniowy. Uzupełnieniem danych były parametry antropometryczne uczestników badania. Zebrane dane zestawiono z analizą parametrów nasienia. Ze względu na związek z metabolizmem węglowodanów oraz fakt, iż nieprawidłowe wartości tego parametru oznaczają problemy z płodnością, szczególną uwagę Doktorantka zwróciła na ruchliwość plemników.

Analiza statystyczna została opisana i przeprowadzona w sposób właściwy.

W odniesieniu do metodyki zainteresowało mnie rozróżnienie zaburzeń płodności (część grupy badanej) od niepłodności, która była kryterium wykluczenia z badania – na jakiej podstawie dokonywano tego wykluczenia? Czy Doktorantka uważa, że prowadzenie dzienniczka żywieniowego przez 3 dni jest wystarczające, żeby opisać dokładne spożycie witamin, minerałów i makroelementów analizowanych w pracy? Doktorantka w tej części nie uniknęła dość licznych usterek interpunkcyjnych i nielicznych stylistycznych (przykładowo: „poziom” zamiast „stężenie” omawianych hormonów; „objętość na ml ejakulatu” zamiast „koncentracja”; „ruchliwość nasienia: w miejsce właściwej formy „ruchliwość plemników”).

Wyniki

Pierwszą z prac - przegląd systematyczny - opublikowano w 2023 roku, po uzyskaniu pozytywnych opinii niezależnych recenzentów. Pani Adrianna Zańko nie omawia w sekcji „wyniki” powyższej pracy, gdyż stanowi ona właściwie rozbudowanie wstępu rozprawy. Najciekawsze wyniki dotyczą badania kliniczno-kontrolnego. Potwierdziły one istnienie powiązań pomiędzy wieloma z badanych parametrów a jakością nasienia z wyszczególnieniem parametru,



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

jakim jest ruchliwość plemników. Uczestnicy, których sposób żywienia w największym stopniu realizował rekomendowane przez IZZ i WHO normy, osiągnęli lepsze wyniki w zakresie ruchliwości plemników (dodatnie korelacje pomiędzy ruchliwością plemników a jakością diety, spożyciem minerałów czy witamin – w przypadku tych ostatnich wykazano również istotną zależność od BMI). Dodatkowo mężczyźni o odpowiedniej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie uzyskali lepsze wyniki badanych parametrów nasienia. Doktorantka stwierdziła istotną statystycznie różnicę w stężeniu insuliny na czczo pomiędzy mężczyznami z prawidłową i nieprawidłową ruchliwością plemników, a także pomiędzy występowaniem insulinooporności a ruchliwością plemników.

W analizie statystycznej Pani Adrianna Zańko przeprowadziła jednoczynnikową analizę regresji logistycznej i stwierdziła istotny wpływ następujących parametrów: wskaźnika Matsudy, wskaźnika HOMA-IR, MCI, VCI oraz czasu trwania abstynencji seksualnej na ruchliwość plemników. Następnie podjęła próbę zbudowania modelu wieloczynnikowego, który ostatecznie oparła na 3 parametrach: wskaźniku Matsudy, VCI i czasie trwania abstynencji. Czy Doktorantka mogłaby wyjaśnić, dlaczego akurat te 3 parametry zostały wybrane do tego modelu? Czy Doktorantka uważa, że w aspekcie klinicznym stosowanie wskaźnika Matsudy może mieć przewagę kliniczną nad HOMA-IR w diagnostyce niepłodności? Jak można wytłumaczyć, że wskaźnik BMI nie miał istotnego wpływu na ruchliwość plemników?

Bardzo ciekawym wynikiem jest wyliczenie, że osoby z insulinoopornością zdiagnozowaną za pomocą wskaźnika Matsudy mają ponad 37 razy mniejsze szanse na posiadanie plemników o prawidłowej ruchliwości, w porównaniu z mężczyznami bez rozpoznanej insulinooporności. Dodatkowo uczestnicy, którzy spożywali witaminy w ilościach zgodnych z ustalonymi normami, mieli o 72% większą szansę uzyskania plemników o prawidłowej ruchliwości w porównaniu z mężczyznami niespełniającymi wymaganej dawki witamin.

Dyskusja

Doktorantka szeroko omawia swoje wyniki w zestawieniu z literaturą w samej treści pracy oryginalnej, którą opublikowała w 2024 roku w *Journal of Clinical Medicine* (IF 3,9; 140pkt MNiSW). Treść tej dyskusji, jak również cały tekst pracy poglądowej, stanowią rozbudowane i niezwykle interesujące studium tematu insulinooporności oraz wpływu stylu życia na parametry nasienia. Pani Adrianna Zańko omówiła problematykę swoich badań bardzo dokładnie, wykorzystując aż 76 pozycji literatury we wspomnianej publikacji. Uważam, że obie prace



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

wchodzące w skład cyklu, a przede wszystkim dyskusja pracy oryginalnej, mogą być bardzo przydatne dla klinicystów.

Wnioski

Wnioski z dysertacji przedstawiono zwięźle w postaci 6 podpunktów. Niemniej jednak punkty 1-3 są bardziej podsumowaniem wyników. Pozostałe podpunkty (4-6) stanowią rzeczywiste wnioski z przeprowadzonych badań.

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze są podpunkty 4 i 5, które podsumowują, iż styl życia i negatywne nawyki typowe dla współczesnej cywilizacji mają niekorzystny wpływ na męską płodność. Dodatkowo diagnostyka w kierunku insulinooporności powinna być rutynowo uwzględniana w interwencjach i procedurach związanych z płodnością męską, a nie tylko żeńską.

Streszczenie

Streszczenie w języku polskim i języku angielskim umożliwia szybkie zorientowanie się w temacie, celach, metodyce, wynikach oraz wnioskach rozprawy doktorskiej.

Piśmiennictwo

Bibliografia jest prawidłowo dobrana i bardzo obszerna. Samo wprowadzenie obejmuje 64 pozycje piśmiennictwa, w tym aż 42 pozycje opublikowane po 2010 roku, w zdecydowanej większości anglojęzyczne. Publikacja będąca pracą przeglądową z 2023 roku opatrzona była 123 pozycjami bibliograficznymi, natomiast praca oryginalna opublikowana w 2024 roku cytuje 76 pozycje piśmiennictwa. Niezwykle obszerny przegląd literatury tematu świadczy o ogromnym zaangażowaniu Pani Adrianny Zańko i jej bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym.

Podsumowanie recenzji

Pani Adrianna Zańko wykazała dobrą znajomość problemu, który stanowi przedmiot jej rozprawy doktorskiej, jak również wyczerpująco go omówiła. Dowodem na to są obie opublikowane prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej.

Bez względu na wymienione przeze mnie powyżej usterki językowe, stylistyczne i pojedyncze merytoryczne, które można wyjaśnić lub skorygować, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora w dziedzinie nauk



Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii CMKP

SPZOZ - Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel. +48 (22) 56 – 90 - 274

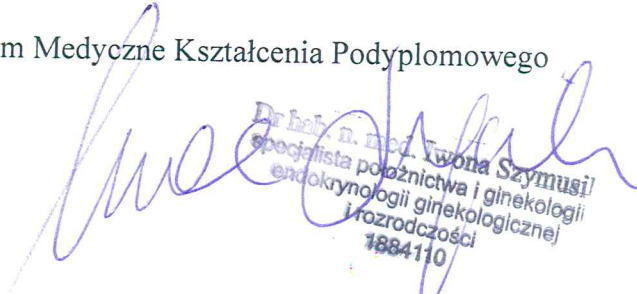
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu zgodnie z aktualnie obowiązującym w prawem. Na tej podstawie pozwalam sobie przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani Adrianny Zańko do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Dr hab. med. Iwona Szymusik, prof. CMKP

Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego


Dr hab. n. med. Iwona Szymusik
specjalista położnictwa i ginekologii
endokrynologii ginekologicznej
i rozrodczości
1884110