

Łódź, 12.03.2024 r

Dr hab. n med. Elżbieta Skowrońska-Józwiak, prof. UM  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Tel. 693 98 33 16

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Alicji Ewy Ratajczak-Pawłowskiej pt.:**

**„Żywieniowe uwarunkowania gęstości mineralnej kości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit” przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Iwony Kreli-Kaźmierczak, zrealizowanej w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej mgr Alicja Ewa Ratajczak-Pawłowska oceniła wpływ żywienia na mineralną gęstość kości (BMD) u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (IBD). Temat rozprawy ma duże znaczenie kliniczne, ponieważ osteoporoza jest najczęstszym powikłaniem spoza przewodu pokarmowego, występującym w u pacjentów z IBD oraz zwiększającą się w ostatnich latach liczbę pacjentów z IBD i koszty leczenia. Tematyka stanowi kontynuację prac prof. dr hab. n. med. Iwony Kreli-Kaźmierczak, która jest promotorem pracy.

Podstawę ubiegania się o tytuł doktora nauk medycznych stanowi cykl czterech prac – jednej pogładowej i trzech oryginalnych, w których doktorantka jest pierwszym autorem. Ich łączna wartość współczynnika Impact Factor (IF) wynosi 16.4, a liczba punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) - 580. W skład cyklu wchodzi następujące prace:

1. Ratajczak, A.E.; Rychter, A.M.; Zawada, A.; Dobrowolska, A.; Kreli-Kaźmierczak, I. Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020, 12, doi:10.3390/nu12061702 (5.9 IF; 140 MEiN)
2. Ratajczak-Pawłowska, A.E.; Hryhorowicz, S.; Szymczak-Tomczak, A.; Wysocka, E.; Michalak, M.; Kaczmarek-Ryś, M.; Lis-Tanaś, E.; Bielawska, L.; Pławski, A.; Słomski, R.; Dobrowolska, A.; Kreli-Kaźmierczak, I.; Genetic Variants of MTHFR Gene in Relation to Folic Acid Levels and Bone Mineral Density in Polish Patients

cy

with Inflammatory Bowel Disease. *J Appl Genetics* 2023, doi:10.1007/s13353-023-00792-6 (2.4 IF; 140 MEiN)

3. Ratajczak, A.E.; Szymczak-Tomczak, A.; Michalak, M.; Rychter, A.M.; Zawada, A.; Dobrowolska, A.; Krela-Kaźmierczak, I. The Associations between Vitamin D, Bone Mineral Density and the Course of Inflammatory Bowel Disease in Polish Patients. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2022, 16329, doi:10.20452/pamw.16329. (4.8 IF; 200 MEiN)
4. Ratajczak-Pawłowska, A.E.; Michalak, M.; Szymczak-Tomczak, A.; Rychter, A.M.; Zawada, A.; Skoracka, K.; Dobrowolska, A.; Krela-Kaźmierczak, I. Physical Activity, Quality of Diet and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Hum Nutr Diet* 2023, 36, 1692–1700, doi:10.1111/jhn.13199 (3.3 IF; 100 MEiN)

Przedstawiony do recenzji manuskrypt zawiera oprócz kopii publikacji stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora także dane na temat dotychczasowej aktywności naukowej doktorantki, wstęp i cele pracy doktorskiej, omówienie prac wchodzących w skład cyklu, piśmiennictwo, składające się z 29 pozycji, streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów i kopię zgody Komisji Bioetycznej.

Mgr Alicja Ratajczak-Pawłowska jest absolwentką kierunku Dietetyki na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a następnie Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Jest młodym pracownikiem naukowym, charakteryzującym się wybitnym się dorobkiem naukowym. Jest współautorką 45 prac o łącznej wartości IF 177.275 i liczbie punktów MEiN równej 4140, opublikowanych w czasopiśmie polskich i zagranicznych. Zgodnie z bazą SCOPUS na dzień 23.11.2023, jej prace były cytowane 372 razy, h-index: 12. Jej główne zainteresowania naukowe są związane z żywieniowymi uwarunkowaniami osteoporozy w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, pozostałe publikacje dotyczą otyłości, miażdżycy, cukrzycy, metabolizmu witaminy D oraz sarkopenii. Jest laureatką Stypendium Miasta Poznania dla młodych badaczy oraz D-ECCO Award przyznawaną przez European Cohn's and Colitis Organisation, dwukrotnie przebywała na stażu zagranicznym w Rzymie w San Filippo Neri Hospital.

Doktorantka jako cel pracy obrała ocenę sposobu żywienia oraz stanu odżywienia w kontekście zaburzeń gęstości mineralnej kości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Celami szczegółowymi były:

1. Ocena BMD u pacjentów z IBD (grupa badana) i porównanie z grupą osób zdrowych (grupa kontrolna).
2. Ocena częstości występowania wariantów genu *MTHFR* u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
3. Poszukiwanie związku wybranych *loci* genu *MTHFR* z BMD w grupie pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
4. Poszukiwanie związku między wariantami genu *MTHFR* a stężeniem kwasu foliowego w surowicy krwi osób z IBD oraz porównanie z grupą osób zdrowych.
5. Poszukiwanie związku między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
6. Poszukiwanie związku między suplementacją witaminy D a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
7. Poszukiwanie związku między BMI (ang. Body mass index) a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
8. Poszukiwanie związku między jakością diety a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.

W pierwszej pracy, zatytułowanej *“Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases”* (*Nutrients* 2020) o charakterze poglądowym autorka dokonuje przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu poszczególnych składników pokarmowych - makroskładników oraz witamin i składników mineralnych - na BMD u pacjentów z IBD. Lista uwzględnionych składników pokarmowych jest bardzo bogata i obejmuje wpływ białek, tłuszczów, węglowodanów, witamin (w tym D, C, B12, K i kwasu foliowego), makro i mikroelementów (wapń, fosfor, magnez, miedź, selen, sód, cynk), polifenole, a także niektórych leków np. steroidów, azatiopryny oraz leków immunomodulujących. Praca powstała w wyniku przeglądu dotychczas opublikowanych badań naukowych, które znajdują się w bazie PubMed i stanowiła podstawę merytoryczną do dalszych badań.

Druga praca *“Genetic variants of MTHFR gene in relation to folic acid levels and bone mineral density in Polish patients with Inflammatory Bowel Disease”* (*Journal of Applied Genetics* 2023) skupiła się na związku wariantów sekwencji genu *MTHFR* z obniżonym BMD oraz stężeniem kwasu foliowego w surowicy krwi u pacjentów z IBD. Niedobór kwasu foliowego jest problemem częstym wśród pacjentów z IBD, mogącym prowadzić do anemii, hiperhomocysteinemii, a także uszkodzenia DNA, a w konsekwencji do karcynogeny komórek jelita grubego. Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi jest zależne od wariantów sekwencji genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (*MTHFR*). W pracy doktorantka wykazała, że niektóre warianty genu *MTHFR* wykazują związek z BMD u pacjentów z IBD. Niższe wartości BMD, T-score i Z-score L1-L4 stwierdzono u pacjentów, chorujących na *colitis ulcerosa* będących homozygotami AA w locus c.1298A>C oraz u pacjentów z chorobą Crohna z genotypem *MTHFR* 677CC.

Badanie to ma nowatorski charakter jest pierwszym w Polsce i prawdopodobnie również w Europie na temat związku wariantów genu *MTHFR* a BMD u pacjentów z IBD. Stanowi cenny wstęp do dalszych badań na większej grupie pacjentów z uwzględnieniem spożycia i suplementacji kwasu foliowego.

ay

Trzecia praca „*Associations between vitamin D, bone mineral density, and the course of inflammatory bowel disease in Polish patients*” (*Polish Archives of Internal Medicine 2022*) jest poświęcona wpływowi witaminy D na BMD u pacjentów z IBD w porównaniu z grupą osób zdrowych. Grupa badana liczyła 239 osób chorujących na IBD (jest to jedna z liczniejszych grup pacjentów badanych pod tym kątem nie tylko w Polsce, a także w Europie). Z jednej udokumentowano powszechny niedobór witaminy D zarówno wśród osób z IBD, jak i u osób zdrowych strony, jednak z drugiej strony nie zaobserwowano związku między stężeniem 25(OH)D a wartością BMD ani w grupie pacjentów z IBD ani w grupie osób zdrowych. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a zaostrzeniem choroby, ani lokalizacją zmian zapalnych, ani wiekiem w momencie diagnozy oraz przebiegu choroby u pacjentów z CD; otwierając w ten sposób pole do dalszych badań w tym kierunku.

W czwartej pracy „*Physical Activity, Quality of Diet and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease. (J Hum Nutr Diet 2023)* do analizy wykorzystano dwa kwestionariusze („Kwestionariusz do badania zachowań żywieniowych i opinii na temat żywności i żywienia” opracowany przez Polską Akademię Nauk, a także zaczerpnięty z Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej kwestionariusz zawierający pytania dotyczące czasu i częstotliwości podejmowania umiarkowanego i intensywnego wysiłku fizycznego) oraz wyniki badań densytometrycznych grupy osób z IBD i zdrowych. Wykazano pozytywną korelację między wskaźnikiem masy ciała BMI a gęstością mineralną kości - BMD FN i L1-L4 zarówno w grupie chorobą Crohna i *colitis ulcerosa* jak i w grupie osób zdrowych oraz między BMI a indeksem diety prozdrowotnej w grupie pacjentów z IBD. Zaobserwowano także, że pacjenci z IBD osiągnęli niższy indeks diety prozdrowotnej niż osoby zdrowe, co może być efektem eliminacji niektórych produktów powodujących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego z diety. Udowodniono, że jakość diety jest związana z BMD u chorych z IBD.

Cele pracy zostały spełnione, dokument jest starannie przygotowany edytorsko.

Największe moje zainteresowanie wzbudził wpływ witaminy D na obniżenie BMD u chorych z chorobami jelit (praca nr 3). Kryteria wyłączenia z badania nie zawierały przyjmowania witaminy D. Nasuwają się następujące wątpliwości

1. jakie dawki przyjmowali pacjenci w poszczególnych grupach badanych?
2. czy odnotowano wpływ czasu leczenia witaminą D?

cy

3. czy analizowano wpływ pory roku na oznaczenia 25OHD?
4. czy oceniano inne parametry biochemiczne dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej – wapń, PTH, fosfataza zasadowa, markery kostne, które zmieniają się szybciej niż BMD?

Uwagi te nie umniejszają pozytywnego odbioru recenzowanej pracy.

W mojej opinii przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-2 Ustawy z dnia 20 lipca 2020 r. - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. 2022 r. poz. 574) i jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego. Doktorantka wykazała się gruntowną wiedzą dotyczącą tematu pracy a także umiejętnościami do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedkładam zatem Kapitulie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie mgr Alicji Ratajczyk-Pawłowskiej do dalszego procedowania i publicznej obrony rozprawy doktorskiej. Biorąc pod uwagę nowoczesny warsztat badawczy zaprezentowany w niniejszej rozprawie doktorskiej, jej nowatorski charakter jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Łączę wyrazy szacunku

Dr hab. n. med. prof. UM  
Elżbieta Skowrońska-Jęźwiak  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista endokrynolog  
7048027