

Poznań, dnia 20 grudnia 2024 r.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Joanna Suliburska
Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 31
60-624 Poznań

Recenzja

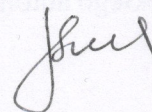
rozprawy doktorskiej mgr Anicety Ady Mikulskiej - Sauermann pt. „Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, pod kierunkiem prof. dr hab. Franciszka Głównki.

Recenzję wykonano na podstawie pisma nr KKN/876/2024 Przewodniczącego Rady Kolegium Nauk o Zdrowiu Prof. dr hab. Bartłomieja Pereka z dnia 26 listopada 2024 roku.

1. Przedstawienie podstawowych danych o kandydacie

Mgr inż. Aniceta Ada Mikulska-Sauermann realizowała studia doktoranckie w latach 2019-2024 w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Kandydatka jest absolwentką kierunku Dietetyka na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (lata 2011-2016) oraz kierunku Inżynieria Biomedyczna na Politechnice Poznańskiej (lata 2012-2017).

Doktorantka jest współautorem 16 publikacji i jednego rozdziału książki wydanej w języku polskim (łącznie 1467 punktów MEiN oraz IF 58, index Hirscha 4). Mgr Mikulska-Sauermann brała czynny udział w konferencjach krajowych (współautor 11 doniesień naukowych) i międzynarodowych (współautor 4 doniesień naukowych). Doktorantka brała udział w 4 projektach badawczych, w tym w dwóch była kierownikiem:



- projekt realizowany w latach 2020-2022 w ramach konkursu dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu pt.: „Ocena parametrów biochemicznych, antropometrycznych i żywieniowych osób z zapaleniem tarczycy Hashimoto”
- projekt realizowany w latach 2018-2019 w ramach konkursu dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu pt.: „Uwarunkowania stężenia wybranych białek zegara biologicznego we krwi osób otyłych”.

Kandydatka była wielokrotnie nagradzana za swoje osiągnięcia naukowe. W 2022 r. otrzymała list gratulacyjny od Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za osiągnięcia naukowe zespołowe. Otrzymała również nagrody za prezentowanie prac naukowych podczas konferencji krajowych w latach 2018-2019.

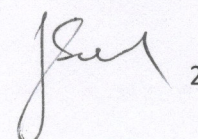
2. Ocena rozprawy doktorskiej

Dobór i znaczenie tematu

Choroba Hashimoto, czyli przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, jest jedną z najczęściej występujących chorób zapalnych. Choroba ta prowadzi do niedoczynności tarczycy. Wiadomo, że na wystąpienie i rozwój przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy ma wpływ wiele czynników, w tym znaczącą rolę odgrywają czynniki żywieniowe. Odpowiednio skomponowana dieta jest istotna w profilaktyce i wspomaganie leczenia choroby Hashimoto. Właściwy sposób żywienia wspiera czynność tarczycy i spowalnia proces zapalny. Ostatnie badania pokazują istotną rolę witaminy D w rozwoju choroby Hashimoto. Zwraca się również uwagę na korzystny wpływ odpowiedniej podaży witamin antyoksydacyjnych, witamin z grupy B oraz składników mineralnych. W licznych badaniach nad rolą diety w chorobie Hashimoto często porusza się problem niedoboru witamin i niskiej ich podaży u pacjentów, jednak aby w pełni poznać mechanizm wpływu tych mikrośladków na stan zapalny i rozwój choroby, należy również ocenić ich stężenie w organizmie. W związku z powyższym uważam, że podjęcie przez Autorkę omawianego w niniejszej dysertacji tematu oraz próba rozwiązania przedstawionego problemu naukowego są właściwe i w pełni zasadne.

Ocena formalna pracy

Przedmiotem recenzji jest praca zatytułowana „Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy” napisana pod kierunkiem prof. dr hab.

 2

Franciszka Głównki. Rozprawa stanowi cykl trzech spójnych pod względem tematycznym publikacji opublikowanych w latach 2022-2024. Do cyklu włączono jedną pracę poglądową:

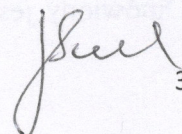
1. Mikulska A.A., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głównka F. Metabolic characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in the disease management – an overview. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(12), 6580. <https://doi.org/10.3390/ijms23126580>

oraz dwa artykuły oryginalne:

2. Mikulska-Sauermann A.A., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głównka F. Measurement of serum vitamins B2 and B6 in patients with Hashimoto's thyroiditis by LC-MS/MS method. *Chromatographia* 2024; 87, 433–443. <https://doi.org/10.1007/s10337-024-04319-x>
3. Mikulska-Sauermann A.A., Resztak M., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głównka F. Assessment of vitamin concentrations in patients with Hashimoto's thyroiditis and their relationships with thyroid function, biochemical status, and anthropometric parameters – a preliminary study. *Nutrients* 2024; 16(11), 1694. <https://doi.org/10.3390/nu16111694>.

Cykl prac prezentują prawidłowo opracowane i przeprowadzone badania skupiające się na sposobie żywienia oraz parametrach stanu odżywienia pacjentów z chorobą Hashimoto. Publikacje zostały starannie przygotowane i są opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z wysokim współczynnikiem wpływu. Sumaryczny impact factor to 11,6 oraz 350 punktów MEiN. Dodać należy, że prace te są szeroko cytowane, praca poglądowa ma już 37 cytowań według bazy Web of Science. Warto zaznaczyć, że we wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji.

Cykl publikacji naukowych został przedłożony do oceny wraz z autoreferatem. Autoreferat składa się z 45 stron maszynopisu. W skład autoreferatu wchodzi następujące części: słowa kluczowe, wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji wchodzących w cykl rozprawy doktorskiej, opis aktywności naukowej doktorantki, wstęp, założenia rozprawy, omówienie prac w cyklu, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie artykułów wchodzących w skład cyklu, oświadczenia współautorów prac oraz kopie orzeczenia Komisji Bioetycznej.



3

Oceniana rozprawa spełnia wymagania formalne dla tego typu prac przedstawianych w postępowaniu o stopień doktora. Opracowanie jest spójne, napisane poprawnym językiem.

Ocena merytoryczna pracy

Wstęp przedstawiony w autoreferacie stanowi właściwe wprowadzenie do omawianego tematu. Autorka zwróciła uwagę na patogenezę choroby Hashimoto oraz jej diagnozowanie. Poruszyła również problem leczenia tej choroby oraz rolę diety, szczególnie witamin w wspomaganiu leczenia tej choroby.

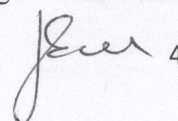
Doktorantka podała cel główny rozprawy doktorskiej oraz cele szczegółowe.

Celem rozprawy było określenie parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Jako cele szczegółowe podano:

- analizę danych literaturowych dotyczących charakterystyki badanej populacji, roli witamin i składników mineralnych, sposobu żywienia i wdrożenia interwencji żywieniowych u osób z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy
- opracowanie i walidację nowej metody analitycznej do analizy stężeń wybranych witamin z grupy B
- ocenę odrębności biochemicznych, obejmujących oznaczenie witamin A, E, D, B₂ i B₆, profil tarczycowy i lipidowy oraz parametry gospodarki węglowodanowej u nowo diagnozowanych i leczonych osób z HT
- wyznaczenie parametrów i wskaźników antropometrycznych badanej populacji.

Cele są odpowiednio sformułowane. Brakuje jednak przedstawienia hipotez jakie Kandydatka postawiła przed rozpoczęciem badań, stanowiłyby one właściwe uzupełnienie założeń pracy.

Odpowiedzią na postawione cele pracy są wyniki przedstawione w publikacjach z cyklu. Pierwsza publikacja pt. „Metabolic characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in the disease management - an overview” jest pracą przeglądową. Autorka szczegółowo charakteryzuje zaburzenia metaboliczne w chorobie Hashimoto oraz przedstawia rolę czynników żywieniowych w prewencji i leczeniu tej choroby. Omówiony jest problem związku nadwagi i otyłości oraz stresu oksydacyjnego w chorobie

 4

Hashimoto. Szeroko omówiono jest również znaczenie składników mineralnych (w tym jodu, żelaza i selenu) oraz witaminy D i witaminy B₁₂. W pracy dokonano analizy sposobu żywienia osób z chorobą Hashimoto oraz dyskutowano skuteczność stosowania modyfikacji żywieniowych u pacjentów z tą chorobą. W artykule zwrócono również uwagę na znaczącą rolę mikrobioty jelitowej w prewencji chorób autoimmunologicznych, w tym w przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniu tarczycy. Publikacja przeglądowa na temat związku czynników żywieniowych z chorobą Hashimoto jest obszerna i stanowi rzetelny przegląd randomizowanych badań kontrolnych, metaanaliz i badań klinicznych z lat 2012-2022 dotyczących tematu. Jednak zastanawia mnie dlaczego Kandydatka w pracy przeglądowej nie opisała znaczenia witamin B₂ i B₆ u pacjentów z chorobą Hashimoto, co stanowiłoby właściwe nawiązanie do prac oryginalnych, gdzie zajmuje się oznaczeniami tych witamin i ich powiązaniem z innymi parametrami biochemicznymi u pacjentów.

Celem drugiej pracy cyklu pt. „Measurement of serum vitamins B₂ and B₆ in patients with Hashimoto's thyroiditis by LC-MS/MS method” było opracowanie i walidacja nowej metody LC-MS/MS do jednoczesnego oznaczania witamin B₂ i B₆ w surowicy pacjentów z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. W tej pracy pokazano przygotowanie prób do badania oraz szczegółowo opisano walidację metody analitycznej. W badaniu analizowano również wpływ składników surowicy na wyniki oznaczania witamin. Zwalidowaną metodę zastosowano do oznaczenia witamin B₂ i B₆ w surowicy pacjentów z chorobą Hashimoto, oznaczono również inne parametry biochemiczne i antropometryczne oraz przeprowadzono korelację zebranych danych. W podsumowaniu stwierdzono, że metoda jest odpowiednio czuła i dokładna do oznaczania witamin B₂ i B₆ w surowicy pacjentów z chorobą Hashimoto i może być wykorzystywana w monitorowaniu stężeń tych witamin u pacjentów. Szczególnie korzystną cechą opracowanej metody jest niewielka ilość surowicy niezbędna do analizy (125 µl surowicy).

W drugiej publikacji cyklu badaniem stężenia witamin objęto 107 kobiet, w tym 74 pacjentki z chorobą Hashimoto oraz 33 zdrowe kobiety. Zastanawia mnie, czy ta grupa i uzyskane dane została wykorzystana również w badaniu opisanym w trzeciej publikacji cyklu. W publikacjach nr 2 i 3 podano bowiem tę samą zgodę Komisji Bioetycznej, w publikacji nr 3 nie znalazłam jednak informacji o wykluczaniu pacjentów stosujących suplementację oznaczanych witamin. W autoreferacie Autorka podaje jednak, że „kryteria włączenia do grupy badanej i kontrolnej były analogiczne jak we wcześniejszym badaniu”. Moje pytanie dotyczy tego, czy najpierw sprawdzono „działanie” nowej metody oznaczania na wybranej grupie osób chorych i

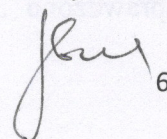
*Jana*⁵¹

zdrowych a następnie zastosowano tę metodę w nowej grupie badanych, czy jedynie poszerzono tę grupę badanych o kilka osób (badania w publikacji nr 3 obejmują 115 osób, w tym 81 osób chorych i 34 osoby zdrowe). Należy to wyjaśnić.

W trzeciej publikacji cyklu pt. „Assessment of vitamin concentrations in patients with Hashimoto's thyroiditis and their relationships with thyroid function, biochemical status, and anthropometric parameters-a preliminary study” kandydatka oceniła stężenia witamin A, E, D, B₂ i B₆, profil tarczycowy i lipidowy, markery gospodarki węglowodanowej oraz parametry antropometryczne u pacjentów z chorobą Hashimoto. W pracy przeprowadzono również analizę korelacji między zmierzonymi parametrami. Kandydatka przeprowadziła szeroką dyskusję otrzymanych wyników i podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmów łączących istotne zmiany niektórych parametrów, jakie zaobserwowano w grupie osób chorych, z rozwojem choroby Hashimoto. W autoreferacie Autorka podaje, że „witamina B₆ odgrywa ważną rolę w metabolizmie, a jej niedobór może stymulować produkcję tłuszczu i być zaangażowany w rozwój otyłości i innych chorób metabolicznych”. W organizmie jednak powinniśmy mówić o syntezie tłuszczu i innych związków, a nie ich produkcji. Autorka podaje również, że „analizując całą populację zaobserwowano, że procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w całkowitej masie ciała i stężenie insuliny były czynnikami determinującymi stężenie witaminy A”. Czy Autorka może wyjaśnić, co jest przyczyną a co skutkiem w tej relacji? Jakim mechanizmem można wyjaśnić zaobserwowany związek między stężeniem insuliny a stężeniem witaminy A?

Ważną częścią omówienia pracy jest podanie ograniczeń badania. Autorka słusznie zauważa, że przebadano względnie małą grupę osób, do badań włączony tylko kobiety, badano osoby rasy białej, nie analizowano czynników związanych ze stopniem zaawansowania choroby czy stosowaniem suplementów diety. Przedstawienie słabych punktów pracy świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki, krytycznej oceny uzyskanych wyników oraz o Jej dobrym przygotowaniu do prowadzenia prac naukowych.

Autorka sformułowała 10 wniosków, które korespondują z celami pracy. Jednak wydaje się, że zgodnie z chronologią wniosek nr 9 powinien być podany jako punkt pierwszy. Niektóre z wniosków nie mają formy wniosku a są jedynie podsumowaniem badań np. wniosek nr 2 („Analiza porównawcza wykazała obniżone stężenia witaminy B₂ i A w populacji z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy w porównaniu do osób zdrowych”) i wniosek nr 6 („U pacjentów z HT stężenie witaminy D było dodatnio skorelowane ze stężeniem

 6

HDL-C i ujemnie z BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej w całkowitej masie ciała oraz stężeniem insuliny”).

Przedstawione w autoreferacie, jak i w prezentowanych pracach do cyklu, piśmiennictwo jest aktualne, duża część cytowanych prac pochodzi z ostatnich 10 lat. Pod względem jakościowym literatura jest dobrana prawidłowo, jest zróżnicowana i odpowiednio wykorzystana w tekście.

W rozprawach doktorskich opartych na cyklu współautorskich artykułów, ważnym elementem recenzji jest ocena indywidualnego wkładu doktoranta w powstanie publikacji. Zgodnie z wymaganiami do rozprawy dołączono oświadczenia wszystkich współautorów, które potwierdzają znaczący wkład mgr Anicety Ady Mikulskiej-Sauermann w prowadzenie badań i przygotowanie publikacji. Udział w każdej z prac jest oszacowany przez Autorkę na ponad 50%, a jej wkład polegał na przygotowaniu koncepcji projektu, udziale w badaniach, pozyskiwaniu funduszy na badania, analizie i opracowaniu danych, pisaniu manuskryptu.

Przedstawioną mi do recenzji dysertację oceniam wysoko pod względem merytorycznym. Badania zostały dobrze zaplanowane i opublikowane w wartościowych czasopismach naukowych. Udział w publikacjach świadczy o dużym wkładzie Doktorantki w przedstawione badania, jej szerokim doświadczeniu analitycznym i dojrzałości naukowej.

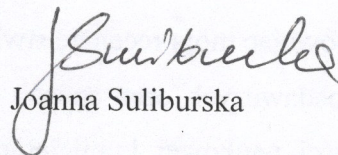
Podsumowując moją recenzję stwierdzam, że zakres badań w prezentowanej dysertacji, dobór metod badawczych oraz sposób analizy i interpretacji wyników świadczą o dużej wiedzy, dojrzałości naukowej i umiejętnościach Autorki i zasługują na wysokie uznanie w sensie opanowana warsztatu naukowego. Dysertacja ma istotną wartość poznawczą i stanowi oryginalne, samodzielne rozwiązanie problemu naukowego. Uzyskane wyniki pozwalają na wytyczenie nowych kierunków badań dotyczących roli sposobu żywienia i składników odżywczych w rozwoju jak i prewencji i wspomagania leczenia choroby Hashimoto.

J. Saure
71

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wartość naukową dysertacji, kompleksowe podejście do badań oraz praktyczne implikacje, stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa mgr inż. Anicety Ady Mikulskiej-Sauermann spełnia wymagania Ustawy z dnia 20 lipca 2018r, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Jednocześnie stwierdzam, że praca w znaczący sposób przyczynia się do rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscypliny nauki o zdrowiu. Doktorantka wykazała się szeroką znajomością tematu, niezwykle rzetelnością metodologiczną i zdolnością do prowadzenia złożonych badań naukowych na wysokim poziomie. Dlatego z pełnym przekonaniem rekomenduję wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Anicety Ady Mikulskiej-Sauermann pt. „Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy”. Wysoką wartość merytoryczną i potencjał aplikacyjny rozprawy potwierdza fakt, że wyniki zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym i są często cytowane.


Joanna Suliburska