

Poznań, 21-08-2023

Dr hab. Małgorzata Woźniewicz
Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu
Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 31; 60-624 Poznań
malgorzata.wozniewicz@up.poznan.pl

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. **Iwony Hawrysz** pt. **"Badanie wzorów żywienia w kontekście rzyka raka płuc u mężczyzn z regionu Polski północno-wschodniej"** wykonanej w Katedrze Żywienia Człowieka, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
pod kierunkiem prof. dr hab. Lidii Wądołowskiej
i dr inż. Małgorzaty Anny Słowińskiej, jako promotora pomocniczego

Podstawa prawna: Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), mająca zastosowanie w sprawie w związku z art. 175 ust. 1 i art. 179 Przepisów wprowadzających ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 poz. 1669).

Podstawą opracowania oceny jest:

- pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie Pani prof. dr hab. Anny Iwaniak, która zgodnie z decyzją Rady ww. dyscypliny zwróciła się z prośbą o opracowanie recenzji ww. pracy doktorskiej;
- praca doktorska mgr inż. Iwony Hawrysz. Praca liczy 84 stron, w tym spis treści oraz bibliografia. Podstawę pracy stanowi cykl dwóch artykułów naukowych.

Informacje ogólne

Przedstawiona do recenzji praca doktorska koncentruje się na ważnej klinicznie i społecznie tematyce prewencji raka płuc. Jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwym u mężczyzn na świecie, a także stanowi główną przyczynę zgonów z przyczyn

onkologicznych na świecie u obu płci. Mimo licznych badań i postępu medycyny, rokowanie w raku płuca pozostaje niekorzystne, nie udaje się poprawić zwłaszcza przeżycia długoterminowego. Polska należy do krajów o najwyższych współczynnikach zapadalności i umieralności na raka płuca. Obecny stan wiedzy wskazuje na to, że największy wpływ na ryzyko zachorowania na raka płuca ma długoterminowe narażenie na wdychane karcynogeny, a zwłaszcza dym tytoniowy.

Walka z nowotworami złośliwymi, szczególnie w krajach uprzemysłowionych, stanowi jedno z największych wyzwań ludzkości. Szczególną rolę przypisuje się profilaktyce nowotworów, w tym badaniom przesiewowym i unikaniu poznanych czynników ryzyka. Przedmiotem zainteresowania naukowców jest zaś odpowiednie rozpoznanie modyfikowalnych czynników ryzyka i ich wzajemnych interakcji. Szacuje się, że rozwojowi 30-40% nowotworów można zapobiec stosując odpowiedni styl życia oraz dietę. Żywność, w zależności od jej rodzaju i proporcji w racji pokarmowej, może mieć zarówno pozytywne (zapobiegawcze), jak i negatywne (rakotwórcze) skutki dla naszego zdrowia. Tak jak wcześniej w badaniach naukowych skupiano się na wpływie pojedynczych produktów żywnościowych lub ich składników na rozwój chorób, tak obecnie coraz częściej wykorzystuje się holistyczne podejście do diety, traktując ją jako złożoną całość i wykorzystując do jej oceny kompleksowe wskaźniki zdrowotności diety lub analizę wzorów żywienia. Tego rodzaju podejście prezentuje Doktorantka w swoim opracowaniu, koncentrując się na szczególnie narażonej nad przedwczesną śmierć z powodu raka płuc populacji mężczyzn i ich sposobie żywienia scharakteryzowanym przez wzory żywienia.

Rozpatrywanie wspomnianych zagadnień Autorka pracy podejmuje w ramach klasycznych badań epidemiologicznych w modelu badań kliniczno-kontrolnych. Przebieg badań jest etapowy, rozpoczynając od (1) zgromadzenia danych epidemiologicznych od zrekrutowanych według ścisłych kryteriów pacjentów, następnie (2) identyfikacji wzorów żywienia, stosując dwa podejścia: oparte na danych i oparte na założeniach wstępnych (predefiniowane), przechodząc następnie do (3) oszacowania ilorazu szans dla ryzyka raka płuc w zależności od stopnia dostosowania diety mężczyzn do danego wzoru żywienia.

Zasadnicza część rozprawy jest cyklem dwóch oryginalnych prac badawczych. Obie prace opublikowano w recenzowanym czasopiśmie naukowym *Nutrients* o łącznej punktacji MNiSW 280 pkt. i IF: 12,423. Dysertacja została opatrzona streszczeniami w języku polskim i angielskim, wstępem, określeniem celu, opisem metodyki badań i ich wyników, dyskusją oraz podsumowaniem i wnioskami. Struktura pracy jest typowa dla prac promocyjnych, których podstawę stanowi cykl artykułów naukowych, z zachowaną właściwą kolejnością rozdziałów i ich proporcjami.

Wstęp pracy

Wstęp pracy jest klarowny i dobrze skonstruowany pod względem logiki wyводу. Autorka wprowadza czytelnika w problematykę epidemiologii i etiologii raka płuca, koncentrując się na modyfikowalnych czynnikach ryzyka tej choroby. Wskazuje przy tym na główny czynnik etiologiczny, jakim jest palenie tytoniu, następnie koncentruje się na diecie, głównie jej składnikach o potencjale ochronnym w przypadku raka płuc. Słusznie stwierdza, że pojedyncze produkty lub składniki odżywcze są spożywane w kombinacjach i wchodzi ze sobą w interakcje w złożony sposób, stąd ważna jest kompleksowa ocena wpływu całej diety na ryzyko choroby. Następnie krótko omawia różne podejścia do oceny wpływu całej diety. Zwraca uwagę na potrzebę uzupełniania wiedzy i prowadzenia badań dotyczących czynników żywieniowych w przypadku nowotworów uważanych za nie-dietozależne, do których należy rak płuc. Omawiane treści wstępu stanowią spójne i oparte na piśmiennictwie, merytoryczne uzasadnienie potrzeby powstania niniejszej pracy. Ta część pracy świadczy o umiejętności doktorantki do rzeczowego podejścia do tej wieloaspektowej tematyki i odpowiedniego naświetlenia tych elementów, które będą zawarte w części badawczej.

Cel pracy

Autorka za cel pracy badawczej postawiła kompleksową ocenę współzależności między wzorami żywienia, przestrzeganiem rekomendacji dotyczących profilaktyki raka płuc i ryzykiem raka płuc u mężczyzn. Nie sprecyzowano celów szczegółowych i nie sformułowano głównych hipotez badawczych, co byłoby pożądanym dodatkowym elementem w tej części pracy. Cele szczegółowe i hipotezy badawcze są natomiast ujęte w dwóch załączonych w pracy publikacjach naukowych.

Cel badawczy został sformułowany w sposób jasny i czytelny i definiuje najważniejsze elementy prowadzonych następnie analiz. Jednocześnie realizacja postawionego celu pozwala na wypełnienie luki w badaniach nad związkiem między żywieniem i stylem życia a występowaniem raka płuc u mężczyzn mieszkających w Europie Środkowej i Wschodniej.

Metodyka pracy

Stanowiące postawę dwóch artykułów naukowych badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzono od października 2013 r. do sierpnia 2017 r. Należy nadmienić, że zastosowany model badań można niestety stosunkowo rzadko spotkać w badaniach żywieniowych, a pozwala on ocenić związek między czynnikiem narażenia, a chorobą i dostarcza silniejszych dowodów naukowych niż badania opisowe i przekrojowe. Wymaga jednak ścisłego zaplanowania rekrutacji do badań, odpowiedniej dbałości o ich skrupulatną

organizację oraz zwrócenia uwagi na właściwy dobór grupy kontrolnej. Można ocenić, że kryteria te zostały spełnione przez Doktorantkę, co zapewne wymagało dużego nakładu czasu i pracy oraz sprawności w organizacji oraz zarządzaniu projektem badawczym. Świadczą o tym jasny i zwięzły opis organizacji badań, charakterystyki próby, zbierania danych i bardziej szczegółowe informacje podane w załączonych publikacjach. Model badań, tok rekrutacji i proces zbierania danych zilustrowano czytelnymi schematami w jednej z załączonych publikacji, ułatwiającymi zrozumienie przebiegu działań badawczych. Liczebność populacji w grupie przypadków i grupie kontrolnej była wystarczająca dla realizacji założonego modelu badań i typowa dla wykorzystujących go prac badawczych. W jednej z zamieszczonych publikacji podano również ocenę *post-hoc* wielkości próby obliczając statystyczną moc badania, która potwierdziła odpowiednią liczebność grup badawczych, co pozwala na obiektywizację prawidłowości występujących w zbiorze danych. Opis procedur, technik i narzędzi badawczych oraz pomiarów wykorzystanych podczas gromadzenia danych socjoekonomicznych, zdrowotnych i stylu życia, danych antropometrycznych, zawartości tkanki tłuszczowej oraz sposobu żywienia został podany w zwarty i czytelny sposób. Dane żywieniowe były gromadzone za pomocą zwalidowanego kwestionariusza częstotliwości spożycia żywności o akronimie FFQ-6®, a wybór tego narzędzia jest uzasadniony ze względu na wielkość populacji i model badań zakładający retrospektywne podejście do zwyczajów żywieniowych. Wykonano także pomiary masy i wysokości ciała oraz zawartości tkanki tłuszczowej z wykorzystaniem instrumentalnej metody interakcji w bliskiej podczerwieni. Wzory żywienia oparte na danych zidentyfikowano za pomocą zaawansowanej metody statystycznej - analizy głównych składowych (PCA), której poszczególne etapy zostały szczegółowo opisane w jednej z załączonych publikacji. Z kolei predefiniowane wzory żywienia zostały oparte na wskaźniku diety śródziemnomorskiej w polskiej adaptacji (wskaźnik Polish-aMED®) i wskaźniku dostosowania diety do rekomendacji WCRF/AICR z roku 2018 dotyczących profilaktyki raka (Wskaźnik WCRF/AICR), we własnej adaptacji do rekomendacji profilaktyki raka płuc (Wskaźnik Ad-LC WCRF/AICR) opracowanej na potrzeby przeprowadzanych badań. Zastosowanie różnych podejść do całościowej oceny diety stanowi kolejny atut pracy, gdyż pozwala na znalezienie dowodów, że poszczególne typy zdefiniowanych wzorów żywienia mogą być użyteczne w ocenie zależności żywienia – zdrowie. Do weryfikacji współzależności między wzorami żywienia a ryzykiem raka płuc wykorzystano kolejną zaawansowaną metodę statystyczną - regresję logistyczną stosując dwa modele: bez adjustacji i z adjustacją na czynniki zakłócające oraz obliczono iloraz szans (OR). Sposób analizy danych jest zgodny z stosowaną praktyką w tym modelu badań.

Merytoryczna ocena pracy

Wybór tematu badawczego świadczy o zorientowaniu Pani mgr Iwony Hawrysz w wiodących problemach dotyczących powiązań między żywieniem a zdrowiem człowieka, w szczególności z narażeniem na raka płuc. Postawiony cel badawczy został osiągnięty, co przedstawiono w części omawiającej wyniki badań i w załączonych publikacjach naukowych.

Pierwsza z cyklu dwóch prac zatytułowana „Adherence to Prudent and Mediterranean Dietary Patterns Is Inversely Associated with Lung Cancer in Moderate But Not Heavy Male Polish Smokers: A Case-Control Study” koncentruje się na identyfikacji, na podstawie danych o częstości spożycia, trzech wzorów żywieniowych oraz predefiniowanego wzoru opartego na wskaźniku diety śródziemnomorskiej w polskiej adaptacji (wskaźnik Polish-aMED®). Oceniano związek pomiędzy stopniem dostosowania do tych wzorów a ryzykiem raka płuc wśród mężczyzn, z uwzględnieniem stopnia ich narażenia na palenie tytoniu. Osiągnięciem w tej pracy jest wykazanie, że większa adherencja do wzoru żywieniowego określonego jako Rozsądny i wskaźnika Polish-aMED® jest powiązana z mniejszym ryzykiem raka płuc, a ochronne działanie diety jest obserwowane u osób umiarkowanie palących tytoń, natomiast nie jest już istotne u mężczyzn dużo palących.

Druga praca, zatytułowana “Lung Cancer Risk in Men and Compliance with the 2018 WCRF/AICR Cancer Prevention Recommendations” dotyczy dostosowania diety do rekomendacji WCRF/AICR z roku 2018. Celem tej pracy było sformułowanie zaadaptowanej wersji tego wskaźnika pod względem rekomendacji mających służyć prewencji raka płuc, jak również analiza związku nowego wskaźnika i grup jego pojedynczych komponentów z ryzykiem raka płuc u mężczyzn. Jedną wartych odnotowania konkluzji tej pracy jest stwierdzenie, że kombinacja kilku pojedynczych rekomendacji (co najmniej trzech), dotyczących diety, stylu życia i zawartości tłuszczu w ciele, które są przestrzegane, może dać prewencyjny efekt, pomimo jednoczesnego występowania niektórych antyzdrowotnych zachowań. Jest to ważna wiadomość z punktu widzenia organizacji profilaktyk raka płuc i poprawy zdrowia publicznego.

Opis wyników w rozdziale 5. Wyniki koresponduje z odpowiednimi wartościami podanymi w tabelach w załączonych publikacjach i został przedstawiony wyczerpująco. Tym niemniej z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na pewną nieścisłość w opisie wyników. Mianowicie w rozdziale 5. Doktorantka stwierdza w kilku miejscach, że przy obliczaniu ilorazu szans porównywała mężczyzn umiarkowanie palących i wykazujących duże lub średnie dopasowanie do danego wzoru żywienia z mężczyznami niepalącymi i o małym dostosowaniu diety do tego wskaźnika. Tymczasem z opisu w pierwszej publikacji (str. 44, drugi akapit) wynika, że analiza ta była prowadzona wyłącznie w grupie mężczyzn palących tytoń. Świadczy

o tym też układ tabeli 5 (str. 47) i zawartych w niej wyników, jak również jest to logiczne z punktu widzenia metodologii wyliczania miar ryzyka w tym przypadku.

Doktorantka w obydwu publikacjach przeprowadziła uporządkowaną dyskusję wyników, a także przedstawiła dyskusję całości badań wraz piśmiennictwem w rozdziale 6. pracy. Zostały podkreślone najważniejsze osiągnięcia pracy, a wyniki badań własnych odniesiono do rezultatów badań innych autorów wraz z komentarzem do pojawiających się rozbieżności. Autorka zwraca uwagę na *novum* pracy, którym jest wykonana po raz pierwszy kompleksowa oceny współzależności między dwoma rodzajami wzorów żywienia (opartych na danych i predefiniowanych) i ryzykiem raka płuc, a także ocena związku między przestrzeganiem rekomendacji odnoszących się do zaleceń WCRF/AICR z 2018 r. (po adaptacji wskaźnika do prewencji raka płuc) a ryzykiem raka płuc u mężczyzn. W dyskusji wyników w osobnym podrozdziale wyeksponowano także bardzo skrupulatnie i obszernie mocne oraz słabe strony przeprowadzonych badań, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej i doświadczeniu Badaczki. Doktorantka trafnie podsumowuje wyniki badań, a sformułowane wnioski odnoszą się do celu pracy i znajdują potwierdzenie w uzyskanych rezultatach badania.

Szczegółowa lektura pracy pozwoliła na kilka komentarzy i pytań, do których proszę o odniesienie się podczas publicznej obrony:

1. Czy metoda interakcji w bliskiej podczerwieni służąca do pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej w ciele pozwala uzyskać wyniki z wystarczającą dokładnością i wiarygodnością, dostosowaną do celu przeprowadzonego badania? W badaniu są osoby w różnym wieku, w tym osoby starsze, a jak wiadomo, że odsetek tkanki tłuszczowej naturalnie rośnie wraz z wiekiem. Czy wzięto to pod uwagę formułując ten punkt rekomendacji?
2. W badaniach wykorzystano zwalidowany kwestionariusz częstości spożycia FFQ-6®? Czy został on zwalidowany w grupie osób w wieku 45-80 lat, która stanowi populację badaną w niniejszej pracy?
3. Do zaadaptowanego do celu badań wskaźnika Ad-LC WCRF/AICR wprowadzono ograniczenie palenia tytoniu jako dodatkową rekomendację. Czy nie wydaje się zasadne dokonać dodatkowej analizy związku pomiędzy kombinacją zbioru rekomendacji, dotyczących diety, aktywności fizycznej i zawartości tłuszczu w ciele z ryzykiem raka płuc, aby uzyskać informację o niezależnym związku interakcji innych, czynników niż palenie tytoniu z ryzykiem tego nowotworu?
4. Czy uzyskane rezultaty dotyczące związku pomiędzy wzorami żywieniowymi a ryzykiem rak płuc u mężczyzn można ekstrapolować na populację kobiet?

Podsumowanie

Praca doktorska Pani mgr Iwony Hawrysz, na którą składa się cykl spójnych tematycznie dwóch publikacji naukowych, jest wartościowym, ambitnym i ciekawym opracowaniem na wysokim poziomie merytorycznym. Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej doktoranta, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej w dyscyplinie technologia żywności i żywienia. Opracowanie dotyczy ważnej i aktualnej pod względem naukowym i społecznym tematyki badawczej oraz poszerza w sposób istotny wiedzę o uwarunkowaniach dietetycznych ryzyka zapadalności na raka płuc u mężczyzn.

Przedłożona do recenzji praca doktorska świadczy o umiejętności formułowania przez Doktorantkę celu badań, rekrutacji uczestników do badania i jego organizacji, doboru właściwych metod badawczych i metod analizy statystycznej, krytycznego analizowania własnych wyników badań, a także odniesienia ich do rezultatów wcześniejszych badań z tego obszaru. Doktorantka wykazała się odpowiednią sprawnością warsztatową oraz zdolnością ewaluacji i prezentacji wyników badań. Uzyskany w badaniach materiał empiryczny może mieć zastosowanie aplikacyjne w formułowaniu żywieniowych programów profilaktycznych dla osób o podwyższonym ryzyku nowotworu płuc.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z przedstawioną do oceny pracą doktorską Pani mgr Iwony Hawrysz pt. "Badanie wzorów żywienia w kontekście ryzyka raka płuc u mężczyzn z regionu Polski północno-wschodniej" stwierdzam, że w pełni spełnia ona wszystkie wymogi formalne stawiane tego typu opracowaniom zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14.03.2003 (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz Przepisami wprowadzającymi ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 pozycja 1669). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny technologia żywności i żywienia Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie mgr Iwony Hawrysz do dalszych etapów w ramach przewodu doktorskiego.

Ponadto biorąc pod uwagę wagę podjętego tematu, unikatowość w skali Polski przeprowadzonych badań, ich pracochłonność i aspekty poznawcze oraz wkład w rozwój nauk żywieniowych wnioskuję o wyróżnienie pracy.

/-/ Dr hab. Małgorzata Woźniewicz