



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Wileńskiej

„Wpływ zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”

Promotor: prof. dr hab. Maria Kłopocka

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Wileńskiej były badania wpływu zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Rozprawa ma formę monografii obejmującej 146 stron. Zawiera łącznie 16 rozdziałów poprzedzonych wstępem i wykazem skrótów. Zakończona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim, bibliografią złożoną ze 154 pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego, opublikowanego w ostatnich 6 latach, ułożonego zgodnie z kolejnością cytowania. Ponadto zawiera spis 61 tabel, 9 rycin i 14 wykresów. Praca napisana jest starannie i przejrzyście.

Na początku rozprawy Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo obszerny epidemiologię, etiopatogenezę, jak również obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie obydwu postaci nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ): choroby Leśniowskiego – Crohna (Ch L-C) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Przedstawiła w formie tabel klasyfikacje i skale stosowane w ocenie nasilenia zmian zapalnych WZJG jak i dotyczące oceny aktywności ch L-C. Przedstawiła również skale endoskopowe przydatne w ocenie aktywności WZJG, jak i ch L-C. Szczególną uwagę w części wstępnej pracy, Doktorantka poświęciła problemowi zaburzeń odżywiania oraz szeroko pojętych przyczyn niedożywienia i związanej z nim sarkopenii. Ponadto przedstawiła szczegółowo zagadnienie otyłości, z uwzględnieniem jej fenotypów, przemian metabolicznych i roli tkanki tłuszczowej. Opisała również aktywność wydzielniczą adipocytów, w tym wpływ adipokin na układ pokarmowy. W kolejnej części pracy, Doktorantka opisała obszernie metody oceny stanu odżywienia i oceny składu masy ciała, z uwzględnieniem parametrów antropometrycznych. W odrębnych

Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl

rozdziałach opisała zaburzenia stanu odżywienia, także powikłania metaboliczne u chorych na NChZJ. Dość skrótowo natomiast, w porównaniu z wcześniejszymi rozdziałami Doktorantka opisała zagadnienie interwencji żywieniowej w NChZJ.

Założenia i cele pracy zostały jasno sformułowane. Za cel główny została przyjęta ocena stanu odżywienia i profilu metabolicznego oraz określenie ich wartości prognostycznej i wpływu na skuteczność stosowanego leczenia w półrocznej i rocznej obserwacji pacjentów z NChZJ.

Weryfikacja hipotez badawczych została oparta o cele szczegółowe, w tym:

- 1/ Porównanie wskaźników klinicznych, antropometrycznych i biochemicznych oceny stanu odżywienia u pacjentów z ch L-C i WZJG
- 2/Ocena związku wartości badanych parametrów ze stopniem zaawansowania klinicznego i endoskopowego oraz nasileniem objawów u pacjentów z NChZJ
- 3/Ocena wartości rokowniczej zbadanych parametrów stanu odżywienia
- 4/Ocena zależności pomiędzy wyjściowym z stanem odżywienia a skutecznością stosowanego leczenia u pacjentów z NChZJ.

W tym celu Doktorantka przeprowadziła badania u 65 chorych, w tym 33 chorych na ch L-C i 32 chorych z WZJG. Badanie było prowadzone w modelu badania klinicznego z sześciomiesięczną i roczną obserwacją. U chorych włączonych do badania było przeprowadzane badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu żywieniowego oraz badanie przedmiotowe z oceną stanu odżywienia chorych za pomocą pomiarów parametrów antropometrycznych, ponadto skal oceny ryzyka stanu odżywienia, oraz kryteriów biochemicznych. Wyniki uzyskanych badań poddano analizie statystycznej.

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza wyników badań, wykazała różnice w stanie odżywienia pomiędzy grupą pacjentów z ch L-C i WZJG, w zakresie wskaźnika BMI, masy tłuszczowej i wieku metabolicznego. U chorych na ch L-C stwierdzono niższe wartości parametrów biochemicznych, takich jak: żelazo, liczba limfocytów. Analiza oceny metabolicznej z zastosowaniem impedancji bioelektrycznej (BIA) nie wykazała przydatności w ocenie stopnia aktywności choroby u pacjentów z ch L-C. Uzyskane wyniki badań wykazały, że zarówno parametry antropometryczne, wyniki badania BIA, jak i kwestionariusze i wskaźniki ryzyka niedożywienia nie są czynnikiem różnicującym konwersję leczenia farmakologicznego w NChZJ. Ponadto analiza statystyczna wykazała, że aktywność WZJG oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo była wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań posłużyły do wyprowadzenia następujących wniosków:

- 1/ Stan odżywienia jest czynnikiem różnicującym pacjentów z ch L-C i WZJG
- 2/ U pacjentów z ch L-C stwierdzono niższe: BMI, masę tłuszczową oraz wiek metaboliczny w porównaniu z chorymi na WZJG
- 3/ U pacjentów z ch L-C obserwowano częściej obniżoną liczbę limfocytów i niższe stężenie żelaza w porównaniu z chorymi na WZJG
- 4/ Parametry impedancji bioelektrycznej nie są wskaźnikiem aktywności ch L-C ocenianej na podstawie aktywności CDAI
- 5/ Aktywność WZJG oceniona na podstawie skali Mayo jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).
- 6/ Parametry antropometryczne, BIA oraz kwestionariusze i wskaźniki ryzyka zaburzeń odżywienia nie są czynnikiem predykcyjnym konwersji leczenia farmakologicznego w NChZJ.

Po zapoznaniu się z niniejszą rozprawą, mam kilka uwag:

- 1/ Zbyt obszerne wprowadzenie do tematyki badań, obejmujące charakterystykę ch L-C, WZJG, szeroki opis metabolizmu tkanki tłuszczowej, charakterystykę niedożywienia w aspekcie ogólnym. Opisy powyższych zagadnień nie zawsze były związane z tematyką prowadzonych badań (NChZJ), co niekiedy może wpływać na „zgubienie” podstawowego wątku rozprawy. Proporcjonalnie mniej uwagi Doktorantka poświęciła zaburzeniom odżywiania, problemowi niedożywienia i interwencji żywieniowej u chorych na NChZJ. Pojawiły się też w części początkowej pracy pewne uproszczenia, jak na przykład „że „...Główną przyczyną otyłości u chorych na NChZJ jest nieprawidłowa dieta..” Tak, to prawda, tak zwana „dieta zachodnia” jest uznawana jako czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia zarówno ch L-C, jak i WZJG u osób predysponowanych genetycznie. Jeśli jednak weźmiemy pod uwagę osoby, które już zachorowały, to należy rozważyć inne, istotne przyczyny otyłości u chorych z NChZJ, takie jak na przykład stosowane leki (glikokortykosteroidy), obniżoną zwłaszcza w zaostrzeniu choroby aktywność ruchową. Tak naprawdę zdecydowanie bardziej istotnym od otyłości czynnikiem, wpływającym na przebieg choroby, w tym skuteczność leczenia jest niedożywienie. Należy również pamiętać o tym, że otyłości u chorych na NChZJ może towarzyszyć niedożywienie (utrata beztłuszczowej masy ciała, tzw. „malnubesity”), które z racji przebiegu choroby i powikłań związanych z niedożywieniem, może być przyczyną gorszej lub braku odpowiedzi na leczenie.

2/ Do oceny ryzyka niedożywienia, być może wystarczyłyby dla większej przejrzystości uzyskanych wyników, wybór jednego kwestionariusza, na przykład powszechnie używanego w oddziałach szpitalnych kwestionariusza NRS-2002, zamiast licznych wymienionych kwestionariuszy. Tematem rozprawy nie było porównanie wartości kwestionariuszy i wskaźników ryzyka niedożywienia.

3/Jakie były wyniki przeprowadzonego wywiadu żywieniowego dotyczące sposobu odżywiania badanych chorych. Czy były różnice pomiędzy chorymi na ch L-C a chorymi z WZJG?

4/W dyskusji znalazły się częściowe powtórzenia metodyki i wyników badań.

5/ Stwierdzenie, że parametry impedancji bioelektrycznej nie są wskaźnikiem aktywności ch L-C, jest zbyt daleko idące.

6/ Niewspółmiernie skromna do wielu badanych parametrów ilość wyprowadzonych wniosków, co pozostawia pewien niedosyt.

Podsumowanie

Pomimo zgłoszonych powyżej uwag, przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską oceniam jako wartościową. Tematyka podjętych badań jest aktualna i istotna z praktycznego punktu widzenia. Stan odżywienia jest istotnym wskaźnikiem rokowniczym w NChZJ, a leczenie żywieniowe zgodnie z wytycznymi ESPEN, AGA stanowi integralną metodę leczenia tych schorzeń obok farmakoterapii i leczenia operacyjnego. Doktorantka podjęła się trudnych i żmudnych badań. Na szczególne podkreślenie zasługuje przeprowadzenie szczegółowej oceny stanu odżywienia u badanych chorych, obejmującej badania antropometryczne i ocenę składu masy ciała. Uzyskane wyniki badań w moim odczuciu stanowią istotny wkład do badań nad wpływem zaburzeń stanu odżywienia na przebieg NChZJ. Zachęcam Doktorantkę do publikacji dotychczas uzyskanych wyników i do dalszych badań w tym obszarze.

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Aleksandry Wileńskiej, spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz.1668) i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o **przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Aleksandry Wileńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Krzysztof Zieliński - Włk