

Kraków, 6 maja 2021 roku

Recenzja dorobku naukowego

dr n. med. Krzysztof Tojek

w związku z postępowaniem o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauki medyczne w dyscyplinie nauki medyczne

Dziękując Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu za wyróżnienie oraz wybór mojej osoby jako recenzenta w postępowaniu o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne **dr n. med. Krzysztofa Tojka** składam moją kompleksową ocenę.

Dane bibliograficzne

Dr n. med. Krzysztof Tojek uzyskał dyplom lekarza w 1982 roku, dyplom specjalisty w zakresie chirurgii ogólnej I stopnia w 1985 roku, II stopnia w 1990, a pracę doktorską obronił w 1999 roku. Pracuje na stanowisku adiunkta oraz starszego asystenta w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej i Onkologicznej) w Bydgoszczy. Życiorys kandydata pełen jest dokonań związanych nie tylko z leczeniem żywieniowym, ale i chirurgią, endoskopią, z jednej strony oraz działalnością naukowo-dydaktyczną z drugiej.

Ocena osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

Tytuł osiągnięcia naukowego:

‘Znaczenie prognostyczne wybranych markerów stanu odżywienia u pacjentów hospitalizowanych’

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl czterech tematycznie powiązanych publikacji naukowych, wszystkie są oryginalnymi pracami doświadczalnymi.

Zostały one opublikowane w latach 2018-2020:

A. Tojek K, Wustrau B, Czerniak B, Korzycka - Wilińska W, Winiarski P, Banaszekiewicz Z, Budzyński J.: *Body mass index as a biomarker for the evaluation of the "Obesity Paradox" among inpatients*. Clin Nutr. 2019;38(1):412-421, MNiSW: 140 000; IF: 6,402

B. Tojek K, Kowalczyk G, Czerniak B, Banaś W, Szukay B, Korzycka-Wilińska W, Banaszekiewicz Z, Budzyński J.: *Blood albumin as a prognostic factor among unselected medically treated inpatients*. Biomark Med. 2019;13(13):1059-1069; MNiSW: 70 000; IF:2,268

C. Budzyński J, Tojek K, Wustrau B, Czerniak B, Winiarski P, Korzycka- Wilińska W, Banaszekiewicz Z.: *The "cholesterol paradox" among inpatients – retrospective analysis of medical documentation*. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2018; 3: e46-e57. MNiSW: 5 000;

D. Tojek K, Banaś W, Czerniak B, Kowalczyk G, Szukay B, Korzycka- Wilińska W, Banaszekiewicz Z, Budzyński J.: *Total blood lymphocyte as a prognostic factor among unselected inpatients*. Adv Med Sci. 2020; 65(1):141-148. MNSiW: 100,000; IF:2,080

Dr n. med. Krzysztof Tojek pełnił w trzech pracach rolę głównego autora, w jednej był drugim autorem, wkład w przygotowanie prac w każdym przypadku był znaczący.

Sumaryczna wartość współczynnika Impact Factor dla czterech prac wynosi 10,75, a wartość sumaryczna punktów MNiSW = 315000.

W swojej monografii Autor przedstawia zagadnienia związane z niedożywieniem, jego wykrywaniem i konsekwencjami. Słusznie zauważa, że zaburzenia stanu odżywienia są olbrzymim problemem w szpitalach na całym świecie.

Celem zaproponowanego jednotematycznego cyklu publikacji pt.: „Znaczenie prognostyczne wybranych markerów stanu odżywienia u pacjentów hospitalizowanych” była

ocena wartości prognostycznej BMI, całkowitej liczby limfocytów krwi (CLL, TLC) oraz stężenia albumin i lipidów (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, triglicerydy) w surowicy krwi pacjentów hospitalizowanych z różnych przyczyn w szpitalu uniwersyteckim. Oceniano ich rokowanie podczas bieżącej hospitalizacji, jak i ryzyko rehospitalizacji.

W pierwszej publikacji Autor udowadnia, że zrozumienie dla potrzeby wykonania podstawowych badań antropometrycznych pacjenta, jak np. pomiaru jego wagi i wzrostu, jest ciągle niedostatecznie przestrzegane przez lekarzy. Wykazuje również, że pacjenci, u których tego pomiaru w dokumentacji zabrakło, mieli znamienne wyższą punktację w skali NRS2002, co z jednej strony wskazuje na wysokie ryzyko związane z niedożywieniem, a z drugiej budzi wątpliwość odnośnie rzetelności oceny przy pomocy tego kwestionariusza, którego składową jest wartość BMI $<18,5\text{kg/m}^2$. Dodatkowo udowadnia, że nierozpoznanie zaburzeń stanu odżywienia (np. poprzez nieokreślenie BMI), a tym samym brak adekwatnej interwencji żywieniowej, skutkują większym odsetkiem readmisji w ciągu 14 i 30 dni, a także w ciągu roku. Niskie BMI wiązało się z wyższą śmiertelnością. Wydaje się również, że parametrem stratyfikującym ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego lepiej niż BMI jest stosunek masy tłuszczowej (FM) do beztłuszczowej (FFM), chociaż konkluzja ta wymaga dalszych badań.

W drugiej pracy Autor zajmuje się tematem stężenia albumin jako parametrem oceny stanu odżywienia, jak i ryzyka związanego z niedożywieniem. Udowadnia, że stężenie albumin $\geq 3,43\text{mg/dl}$ (określone w krzywej ROC) miało, obok wartości wskaźnika OPNI, najwyższą trafność diagnostyczną w przewidywaniu ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego i tylko nieco mniejszą w predykcji ryzyka rehospitalizacji w ciągu 14 dni po wypisie. Tym samym sugeruje to brak potrzeby wykonywania w tym celu oznaczeń innych parametrów, jak np. TLC, stężenia cholesterolu całkowitego, hemoglobiny, CRP. Jest to wniosek unikalny na

skale światową. Autor dowodzi również stężenie albumin w surowicy krwi jest pochodną wielu czynników, wśród których identyfikuje ryzyko związane z niedożywieniem (punktacja NRS2002), nasilenie reakcji zapalnej (CRP) oraz pozytywny wywiad w kierunku przewlekłych chorób współistniejących (nowotworowe, sercowo - naczyniowe).

W trzeciej publikacji oceniano przydatność oznaczania stężenia lipidów w surowicy krwi pacjentów szpitalnych jako biomarkerów tłuszczowych rezerw energetycznych organizmu człowieka oraz jako czynników prognostycznych względem założonych punktów końcowych, wskutek związku głównie z chorobowością sercowo- naczyniową. W kontekście dotychczasowej wiedzy, założenia pracy wydawały się być wewnątrznie sprzeczne, gdyż z jednej strony sugerowały korzystne klinicznie oddziaływanie "mobilnych" rezerw energetycznych we krwi, a z drugiej strony budziły obawy związane z zagrożeniami indukowanymi podwyższonymi stężeniami lipidów krwi. To zjawisko jest też znane z piśmiennictwa jako „paradoks cholesterolowy” lub „paradoks lipidowy”. Obserwacje Autora sugerują, że pacjenci z niskim stężeniem cholesterolu całkowitego oraz niskim stężeniem cholesterolu LDL są narażeni nawet na 14-krotnie większe ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego niż chorzy z TC w przedziale 176,20-214,90mg/dl. Podobnie pacjenci ze stężeniem cholesterolu LDL<70mg/dl mieli ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego większe o 56% niż osoby z przedziałem stężenia tego lipidu w granicach 70-100mg/dl, a chorzy ze stężeniem cholesterolu LDL>115mg/dl mieli to ryzyko mniejsze o 47%. Ważną obserwacją była także obserwacja, że pacjenci ze stężeniem cholesterolu LDL <70mg/dl, mają bardzo wysoką współchorobowość, zarówno pod względem chorób układu sercowo- naczyniowego (78%), jak i zaburzeń metabolicznych.

W ostatniej, czwartej pracy Autor podjął się wyjaśnienia kilku kwestii: (a) związku całkowitej liczby limfocytów krwi (TLC) z innymi parametrami określającymi stan odżywienia pacjenta i ryzyka związanego z niedożywieniem; (b) wartości prognostycznej

TLC, jako pojedynczego parametru, oraz jako składowej złożonych wzorów wykorzystujących dodatkowo różne parametry hematologiczne (np. HLAN, CONUT, OPNI) i nasilenia reakcji zapalnej (np. iloraz liczby neutrofilii do TLC [NLR], CRP do TLC; Systemic Immune-Inflammation index, SII= [liczba płytek x liczna neutrofilii]/TLC).

W pracy poczyniono następujące obserwacje istotne dla codziennej praktyki osób pracujących w zespołach żywieniowych i nie tylko:

1. Pacjenci z najniższego przedziału TLC stanowili 14,51% kolejno hospitalizowanych w ciągu 3 lat (Tab.1)

2. Pacjenci z najniższego przedziału TLC, zarówno ustalonego arbitralnie, jak i określonego za pomocą kwartyli, w porównaniu do pacjentów z TLC z przedziału 2-4,5 G/L, mieli średnio 10-krotnie większe ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego i dwukrotnie większe ryzyko nieplanowanych rehospitalizacji w ciągu 14 i 30 dni po wypisie (Tab.1); pacjenci ci mieli najdłuższy czas hospitalizacji.

3. Jednostkowy wzrost TLC był porównywalnym z albuminami pojedynczym predyktorem redukcji ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego oraz nieplanowej readmisji w ciągu 14 i 30 dni po wypisie, a wyliczanie złożonych wzorów oceny ryzyka związanego z niedożywieniem (np. GNRI, OPNI, czy HLAN), nie poprawiało wartości prognostycznej oznaczeń TLC w populacji kolejnych pacjentów hospitalizowanych w szpitalu uniwersyteckim.

4. TLC nie może być dłużej brana pod uwagę jako parametr oceny stanu odżywienia pacjentów szpitalnych. Co prawda, pacjenci z najniższego przedziału wartości TLC ($< 0,8\text{G/l}$) najczęściej spełniali kryteria ryzyka związanego z niedożywieniem (np. $\text{NRS2002} \geq 3$, Tab.3), mieli najwyższe wartości złożonych wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem (np. GNRI, Tab.3), jak również najniższe wartości antropometrycznych (waga ciała, BMI) i biochemicznych (np. stężenie albumin, cholesterolu całkowitego i LDL, hemoglobiny) wskaźników stanu odżywienia, ale jednocześnie mieli podwyższony poziom wskaźników

zaburzeń metabolicznych (np. stężenie glukozy w surowicy na czczo, Tab.3) oraz reakcji zapalnej (np. CRP, iloraz CRP/ albuminy, płytki krwi, NLR; Tab.3).

TLC okazuje się parametrem, którego wartość, podobnie jak stężenia albumin w surowicy, zależy od wielu czynników, w tym stanu odżywienia, reakcji zapalnej oraz chorób towarzyszących, wśród których pod uwagę brać należy choroby metaboliczne i limfoproliferacyjne.

Najważniejszym atutem opisanego wyżej cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie w postępowaniu habilitacyjnym jest fakt podjęcia kompleksowej analizy wartości prognostycznej podstawowych parametrów oceny stanu odżywienia i ryzyka związanego z niedożywieniem, jakimi są: BMI, stężenie albumin i lipidów w surowicy krwi (TC, LDL, HDL, TG) oraz całkowita liczba limfocytów (TLC) krwi obwodowej. Warto podkreślić, że znaczna część wyników została przedstawiona za pomocą narzędzi EBM oraz zaawansowanych metod statystycznych (regresji logistycznej) do ich wyliczenia.

W Autoreferacie Autor skromnie zauważa, że Jego prace mają również słabsze strony, do których zalicza fakt, że populacja badana była populacją heterogenną pod względem wieku, płci, chorób współistniejących, trybu przyjęcia do szpitala, powodu hospitalizacji, sposobu leczenia (zachowawcze, zabiegowe), a także ciężkości stanu pacjenta przy przyjęciu (jedynym kryterium ciężkości stanu była prawa kolumna kwestionariusza NRS2002). Autora martwi także retrospektywny charakter badań. Nie jest to jednak pogląd słuszny, gdyż takie były uwarunkowania kliniczne badań.

Ze swoich badań Autor wyciągnął następujące wnioski:

1. Niskie wartości TLC oraz stężenia albumin w surowicy krwi mają większą wartość w prognozowaniu zgonu szpitalnego i readmisji niż wartości BMI i stężenia lipidów w

surowicy krwi. Nie potwierdzono przewagi użyteczności złożonych wskaźników oceny ryzyka związanego z niedożywieniem (np. GNRI, HALP, HLAN) nad oznaczaniem samych albumin, czy TLC w predykcji mierzonych punktów końcowych.

2. U pacjentów hospitalizowanych stwierdza się występowanie „paradoksu BMI” i „paradoksu cholesterolowego”.
3. Zarówno wartość BMI i TLC oraz stężenie albumin i lipidów w surowicy nie mogą być dłużej rozpatrywane jako markery dedykowane wyłącznie ocenie stanu odżywienia i ryzyka związanego z niedożywieniem, ale należy brać pod uwagę, że są to także wskaźniki nasilenia reakcji zapalnej, nakładania się efektu stanu będącego powodem hospitalizacji oraz schorzeń przewlekłych występujących w wywiadzie chorobowym pacjenta.
4. W kontekście aktualnych definicji i kryteriów rozpoznania niedożywienia oraz jego heterogenego charakteru klinicznego należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z korzystania z wartości BMI, jako markera stanu odżywienia i rezerw energetycznych u pacjentów hospitalizowanych, głównie ze względu na: (a) możliwość maskowania niedożywienia zależnego od choroby przez prawidłowe i nadmierne wartości BMI; (b) potwierdzenie istnienia „paradoksu BMI”; (c) słabe rozpowszechnienie rutynowego wykorzystania urządzeń do analizy składu ciała i sugestie wynikające z analiz w publikacji nr 1 niniejszego cyklu, wskazujących na związek wyższych wartości ilorazu masy tłuszczowej (FM) i beztłuszczowej (FFM) z niekorzystnym rokowaniem pacjentów hospitalizowanych; (d) epidemię otyłości, która sprawia, że przynajmniej 90% hospitalizowanych na przestrzeni 3 lat w naszym szpitalu uniwersyteckim miało prawidłowe lub nadmierne wartości BMI ($>20\text{kg/m}^2$); (e) pomijanie dokumentowania wartości BMI u 30% hospitalizowanych.

Całość cyklu publikacji należy ocenić bardzo wysoko. Część prac ma charakter całkowicie nowatorski, a wnioski mają dużą wartość praktyczną.

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Kandyda od wielu lat współpracował z Katedrą i Zakładem Patofizjologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, prowadząc wspólne badanie nad zaburzeniami układu hemostazy (Kierownik Zakładu Pani Profesor dr hab. n. med. M. Kotschy) u chorych na raka jelita grubego.

Efektom tych prac było przygotowanie rozprawy doktorskiej, pt.: „Wpływ zabiegu operacyjnego na zachowanie się wybranych parametrów fibrynolizy we krwi chorych na raka jelita grubego” oraz szereg publikacji.

UCZESTNICTWO W MIĘDZYNARODOWYCH BADANIACH NAUKOWYCH

Kandydat bierze udział w realizacji projektów badawczego:

- „Parametry stanu odżywienia u pacjentów z rakiem jelita grubego oraz nieswoistym zapaleniem jelit” (KB 595/2015) – kierownik badania.

Był również członkiem zespołu w następujących badaniach:

- „Porównanie skuteczności klinicznej 21-dniowej suplementacji żywieniowej wzbogaconej w kwasy Ω -3 ze standardowym uzupełnieniem diety doustnej u niedożywionych pacjentów Szpitala Uniwersyteckiego nr 2. Badanie randomizowane podwójną ślełą próbą” (KB 256/2014)
- Retrospektywna analiza oceny tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała na podstawie obliczenia pola powierzchni mięśni i tkanki tłuszczowej w skanach TK u pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego”–
- Wybrane aspekty stanu odżywienia i interwencji żywieniowej w przebiegu chorób internistycznych” (KB 829/2019) - członek zespołu
- "Ocena wybranych parametrów odżywienia u pacjentów hospitalizowanych, ciężko chorych (leżących) z wykorzystaniem wagi łóżkowej Seca 985 oraz wagi Tanita 420–BC, urządzenia do pomiaru bioelektrycznej impedancji (Z- Merix) w celu optymalizacji dojelitowego leczenia żywieniowego

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

W ramach swojej działalności dydaktycznej Kandydat związany jest z Wydziałem Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (WL CM UMK), przeprowadzał kursy specjalizacyjne i szkolenia zawodowe, był też kierownikiem specjalizacji w zakresie chirurgii ogólnej.

Do obowiązków dydaktycznych od chwili zatrudnienia należy prowadzenie zajęć ze studentami studiów dziennych stacjonarnych III, IV, VI roku Wydziału Lekarskiego

Collegium Medicum UMK. Kandydat jest odpowiedzialny za koordynację zajęć z przedmiotu chirurgia w Katedrze. Aktualnie jest również koordynatorem zajęć zdalnych z przedmiotu chirurgia w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy.

Kandydat aktywnie uczestniczył w wielu kursach i szkoleniach specjalistycznych i doszkalających przeprowadzanych dla lekarzy, pielęgniarek, dietetyków.

Działalność popularyzująca wiedzę

Kandydat uczestniczy w badaniach przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego, a także w spotkaniach wyjaśniających istotę badań przesiewowych jelita grubego.

Jest autorem rozdziału „Podaż leków przez stomie odżywcze” w podręczniku „Terapia żywieniowa u chorych operowanych z powodu nowotworów złośliwych”, Biblioteka Chirurga Onkologa, Gdańsk, Viamedica 2019, 73-78.

W ramach promocji zdrowia i popularyzacji wiedzy uczestniczył wielokrotnie w poniższych projektach:

- program regionalny TVP Bydgoszcz „Na zdrowie”
- ogólnopolskie programy edukacyjne: „Wyprzedzić chorobę”
- program radiowy „Serduszko PIK-a”
- wykład dla Uniwersytetu Trzeciego Wieku przy Uniwersytecie Technologiczno-Przyrodniczym w Bydgoszczy „Jelito grube. Anatomia. Fizjologia. Choroby. Zapobieganie. Dieta” - Bydgoszcz.

Jako lekarz i pracownik naukowo- dydaktyczny aktywnie uczestniczy w pracach towarzystw naukowych oraz organizacji lekarskich

Towarzystwa naukowe:

1.1.1985 - Towarzystwo Chirurgów Polskich; członek Zarządu Oddziału Bydgosko-Toruńskiego kadencji 2019-2021

12.05.1997 - Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu; uczestnik założycielskiego spotkania, nr legitymacji 40/97

10.04.1998 - Europejskie Towarzystwo Chirurgów Endoskopowych

09.12.1998 - Polski Klub Koloproktologii

Działalność ogólnolekarska

- Zastępca Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej Bydgoskiej Izby Lekarskiej w latach 2009-2013 - VI kadencja

- Przewodniczący Komisji Nauki i Kształcenia Bydgoskiej Izby Lekarskiej w latach 2009-2013 - VI kadencja; założyciel komisji i jej pierwszy przewodniczący

- Pomysłodawca i realizator bezpłatnego udziału lekarzy rezydentów w konferencjach naukowych organizowanych przez kliniki Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

- Wykładowca na cyklu organizowanym przez Bydgoską Izbę Lekarską szkoleniu „Zdrowie publiczne” 27.11 – 10.12.2010

- Biegły sądowy z dziedziny medycyny w zakresie chirurgii ogólnej przy Sądzie Okręgowym w Bydgoszczy w okresie 01.01.2005 - 31.12.2016

- Delegat na okręgowy Zjazd Lekarzy od 12.12.2009 - aktualnie

- Członek Komisji Sprawującej Nadzór nad Jakością Działalności Dydaktycznej w Zakresie Szkolenia Specjalizacyjnego Lekarzy Realizujących Program Specjalizacji Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Za swoją działalność Kandydat został wielokrotnie odznaczony:

- Odznaka Honorowa „Za zasługi dla ochrony zdrowia” - Minister Zdrowia, 18.07.2013
- Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za wysoko punktowaną publikację naukową, 19.12.2019
- Zespołowa Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu I stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowej w 2019 roku, 24.06.2020
- odznaczenie „Zasłużony dla Samorządu Lekarskiego Bydgoskiej Izby Lekarskiej” - Bydgoska Izba Lekarska, 27.03.2009

Ocena punktowa dorobku naukowego

Łączna wartość naukometryczna dorobku naukowego Kandydata wynosi KBN/MNiSW: 600.000 pkt, a wartość wskaźnika IF: 20.453.

- Cytowania (Web of Science): 40
- Cytowania bez autocytowań (Web of Science): 38
- Index H (Web of Science): 4
- Cytowania (Scopus): 33
- Cytowania bez autocytowań (Scopus): 29
- Index H (Scopus): 3

Podsumowanie

Podsumowując, dr n. med. Krzysztof Tojek to w pełni ukształtowany, samodzielny pracownik naukowy, wszechstronny lekarz-chirurg, sprawny organizator, doświadczony badacz i ceniony dydaktyk. W mojej ocenie Kandydat spełnia wszelkie wymogi formalne i merytoryczne wynikające z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

Wobec powyższego z pełnym przekonaniem popieram starania dr n. med. Krzysztofa Tojka o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycze w dyscyplinie nauki medyczne.

Kraków, 26 kwietnia 2021 roku

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Klęk



