

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Wileńskiej p.t. : „Wpływ zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”.

Rola czynników żywieniowych w powstawaniu i przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), obejmowanych łącznie mianem nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) nie budzi obecnie wątpliwości. Dotyczy to zarówno niewłaściwej, tzw. „zachodniej” diety jako czynnika zwiększającego ryzyko rozwoju NChZJ, jak również coraz szybciej rozwijającej się dziedziny terapii żywieniowych tych schorzeń. Zaburzenia stanu odżywienia występują u ponad połowy chorych z NChZJ i mają one zwykle charakter niedoborowy. Ostatnio jednak obserwuje się w tej grupie znaczny wzrost liczby pacjentów otyłych. Otyłość stwierdza się obecnie u około 30-40% chorych. Nadmiernie zgromadzona tkanka tłuszczowa ,będąc źródłem tzw. adipokin i cytokin prozapalnych może w istotny sposób wzbudzać i podtrzymywać proces immunologiczno-zapalny, a przez to modyfikować przebieg NChZJ. Ocena stanu odżywienia pacjentów stanowi nie tylko wskazówkę do uzupełnienia ew. niedoborów ale także do ustalenia odpowiedniego dawkowania stosowanych leków. Zaburzenia odżywienia , a szczególnie otyłość może w istotny sposób wpływać na obraz kliniczny, ryzyko powikłań, jak również modyfikować działanie leków. W piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień na temat związku stanu odżywienia z podatnością na powstawanie i przebieg NChZJ, wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych terapii, a wyniki ich są rozbieżne.

Dlatego też zadanie , jakie postawiła sobie lek. Aleksandra Wileńska, polegające na analizie stanu odżywienia pacjentów z WZJG i ChLC oraz próbie określenia jego wpływu na przebieg procesu chorobowego oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia jest w pełni uzasadnione i ze wszech miar interesujące.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy układ, prawidłowe proporcje poszczególnych rozdziałów, liczy 146 stron, w tym 154 pozycje piśmiennictwa, 61 tabel, 9 rycin i 14 wykresów.

 Prodzikan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Obszerny wstęp liczy 54 strony. W pierwszej jego części lek. Aleksandra Wileńska charakteryzuje obie jednostki chorobowe tzn. WZJG i ChLC, uwzględniając epidemiologię, współczesne poglądy na etiopatogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę, przebieg kliniczny oraz metody terapeutyczne. Przedstawione zostały stosowane obecnie, ogólnie przyjęte skale aktywności klinicznej, endoskopowej, lokalizacji i rozległości zmian zapalnych obu schorzeń. Skal tych Doktorantka używa następnie w swoich badaniach dla wyodrębnienia poszczególnych podgrup badanych pacjentów i skorelowania ich z zaburzeniami odżywiania. Ta część wstępu napisana jest bardzo interesująco i mogłaby sama w sobie stanowić monograficzny artykuł na temat NChZJ.

Kolejna część wstępu poświęcona jest omówieniu zaburzeń odżywiania, które jak słusznie stwierdza Autorka dotyczą 20-70% chorych z NChZJ. Podkreślone jest, że zaburzenia te mogą cechować się niedożywieniem, ale także przemianami metabolicznymi sprzyjającymi otyłości. Opisane są definicje i rodzaje niedożywienia oraz mechanizmy do nich prowadzące. Szczególną uwagę poświęcono zjawisku sarkopenii i tzw. zespołowi kruchości, występującym u pacjentów geriatrycznych. Dalsza część wstępu dotyczy otyłości- jej fenotypom, a także rodzajom tkanki tłuszczowej, ich rozmieszczeniom a przede wszystkim aktywności wydzielniczej adipocytów, odgrywającej istotną rolę w modulowaniu reakcji immunologiczno-zapalnych w NChZJ.

Lek. Aleksandra Wolińska przedstawia następnie metody oceny stanu odżywienia, w tym najczęściej używany wskaźnik BMI (*Body Mass Index*). Zwraca uwagę, że pomimo powszechności stosowania tego wskaźnika - nie uwzględnia on wielu ważnych czynników takich jak rzeczywista zawartość tkanki tłuszczowej, masy mięśniowej czy gęstości kości. Spośród innych parametrów antropometrycznych, używanych następnie w badaniach Doktorantki opisane są takie jak: obwód talii, obwód bioder, w oparciu o które można wyliczyć wskaźnik WHR (*waist-to-hip ratio*) oraz, uwzględniając wzrost- WHtR (*waist to height ratio*). Pozwalają one dokonać analizy tkanki tłuszczowej oraz oszacować typ otyłości brzusznej. W badaniach wykorzystane zostały też pomiary obwodów kończyn i grubości fałdów skórnych. Dla oceny składu ciała jest szereg metod, przedstawionych przez Autorkę, z których do badań w pracy zastosowano metodę impedancji bioelektrycznej (*BIA-bioelectrical impedance analysis*). Do oceny stanu odżywienia stosuje się także szereg, wymienionych we wstępie kwestionariuszy, badania biochemiczne i obliczone na ich podstawie wskaźniki.

Ostatnia część wstępu poświęcona jest zaburzeniom stanu odżywienia w NChZJ. Lek. Aleksandra Wileńska charakteryzuje rodzaje niedoborów występujących w tej grupie chorych wskutek niedożywienia, mechanizmy prowadzące do ich powstawania oraz różnice pomiędzy WZJG i ChLC. Osobny podrozdział poświęcony jest nadmiernemu odżywieniu w przebiegu NChZJ. Wprawdzie wyniki badań opublikowanych w literaturze nie zawsze są zgodne, to jednak cały szereg doniesień wskazuje, że wzrost BMI u tych chorych zwiększa ryzyko hospitalizacji i konieczności leczenia operacyjnego. Stwierdzono także, że tzw. otyłość przedchorobowa, a zwłaszcza otyłość trzewna może zwiększać ryzyko rozwoju obu tych schorzeń. Otyłość, jak podkreśla Autorka, może modyfikować efekt terapeutyczny stosowanych leków, w tym immunomodulatorów i leków biologicznych. Na koniec pokrótce omówione są różne metody leczenia żywieniowego w NChZJ.

Wstęp pracy napisany jest w sposób bardzo interesujący, co znakomicie wprowadza czytającego w zagadnienie będące przedmiotem dysertacji doktorskiej. Świadczy to nie tylko o rozległej wiedzy lek. Aleksandry Wileńskiej na omawiany temat, ale również o umiejętności syntetycznego, naukowego wyrażania myśli. Pozwala to Autorce na logiczne przejście do sformułowania celów zaplanowanych badań.

Celem badań było określenie wpływu zaburzeń stanu odżywienia, ze szczególnym uwzględnieniem otyłości na przebieg kliniczny ChLC i WZJG, ocena stanu odżywienia i profilu metabolicznego, ich wartości prognostycznej oraz wpływu na skuteczność stosowanego leczenia. W związku z tym sformułowanych zostało 5 hipotez badawczych oraz 4 cele szczegółowe dla ich weryfikacji. Doktorantka postanowiła porównać kliniczne, antropometryczne i biochemiczne wskaźniki stanu odżywienia i parametry analizy składu ciała w obu badanych grupach chorych oraz ocenić związek wartości tych parametrów z aktywnością kliniczną, endoskopową i rozległością zmian zapalnych. Celem szczegółowym było także określenie wartości rokowniczej badanych wskaźników jak również zależności między wyjściowym stanem odżywienia a skutecznością stosowanego leczenia w półrocznej i rocznej obserwacji.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Aleksandra Wileńska charakteryzuje badaną grupę chorych, kryteria włączenia, etapy badania i wykonywane w ich trakcie oznaczenia a także mierzone punkty końcowe. Badanie przeprowadzono na grupie 65 pacjentów z NChZJ : ChLC lub WZJG. Szkoda, że nie podano liczb chorych w każdej z grup, płci ani średniego wieku. Wprawdzie

jest to potem przedstawione w tabelach i częściowo w rozdziale - wyniki, ale tego typu dane powinny być umieszczone w opisie badanego materiału. Badania przeprowadzono w momencie włączenia pacjenta do badania a następnie po 180 dniowej i 360 dniowej obserwacji.

W czasie pierwszej wizyty- obok wywiadu i badania fizykalnego oceniono stan odżywienia chorych za pomocą dostępnych skal i parametrów antropometrycznych (wskaźniki antropometryczne: wskaźnik BMI, wskaźniki dystrybucji tkanki tłuszczowej: WHR, WHtR, ABSI, wskaźnik obwodu mięśni ramienia (MAMC = MUAC [cm] - π x grubość fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF) [cm]) oraz szeregu parametrów biochemicznych. Na podstawie uzyskanych parametrów antropometrycznych i biochemicznych wyliczono tzw. wskaźniki stanu odżywienia : CONUT, GNRI, PNI, CART-NS, INA. Przeprowadzono także analizę składu ciała w oparciu o metodę bioelektrycznej impedancji (BIA).

Dokonano oceny aktywności choroby z uwzględnieniem badania endoskopowego oraz wybranych skal klinicznych , takich jak : w przypadkach WZJG - klasyfikacja Truelove'a i Witts'a ; Powell'a Tuck'a ; zmodyfikowaną skalą Mayo; zaś u chorych z ChLC - CDAI; wskaźnikiem Harvey'a i Bradshaw'a (HBI). Zakres zmian zapalnych określono za pomocą Klasyfikacji Wiedeńskiej i Montrealskiej, a nasilenie zmian endoskopowych : UCEIS i endoskopową skalą Mayo (WZJG), SES-CD (ChLC). Są to powszechnie przyjęte skale używane w pracach badawczych i zostały zastosowane w sposób prawidłowy.

Określono jednocześnie tzw. „ status farmakologiczny” pacjenta- czyli stosowane leki w momencie rozpoczęcia badania. W zależności od sposobu terapii pacjentów podzielono na kilka kategorii. Kategoria 1 obejmowała leczenie konwencjonalne (sulfasalazynę, mesalazynę i glikokortykosteroidy, kategoria 2 - leki immunosupresyjne (tiopuryny) oraz kategoria 3, obejmująca chorych leczonych preparatami biologicznymi. Kategorie te i różne sposoby leczenia przedstawiono w rozdziale 12. - „Wyniki ; 12.1 Charakterystyka pacjentów”. Uważam, że powinno to być umieszczone w rozdziale „Materiał i metody”.

Jak pisze lek Aleksandra Wileńska: „Mierzonymi punktami końcowymi dla analizy danych wyjściowych były uzyskane wartości ocenianych parametrów stanu odżywienia, ocena aktywności choroby oraz wyjściowy status farmakologiczny chorego”.

Natomiast punktem końcowym w obserwacji półrocznej i rocznej był status farmakologiczny chorego lub jego zmiana. Pomiaru końcowego punktu dokonywano na podstawie wywiadu osobistego lub telefonicznego z chorym.

Metodykę pracy podano jasno i dokładnie. Zastosowane metody analizy statystycznej są dobrane prawidłowo i nie budzą zastrzeżeń.

Rozdział „ Wyniki” - w pierwszej części przedstawia charakterystykę badanych grup chorych. Stwierdzono w przypadku WZJG równy (50%) udział kobiet i mężczyzn, zaś w ChLC nieznaczną przewagę mężczyzn (60%). Ponownie zwracam uwagę na konieczność podawania bezwzględnych liczb pacjentów w zależności od płci w tekście, niezależnie od umieszczenia tych wartości w tabeli. W grupie ChLC znacznie większy odsetek miał w wywiadzie przebyte leczenie operacyjne (24,2%) w porównaniu do WZJG (3,1%), co jest zrozumiałe ze względu na historię naturalną ChLC. Brak znamienności statystycznej wynika tu najprawdopodobniej z niewielkiej liczebności badanych grup. Analizując sposoby leczenia- w obu grupach podobny odsetek pacjentów w obu grupach otrzymywał leczenie konwencjonalne (kategoria - 1; 43 vs 48%), a także jednoczesnego stosowania leków z wszystkich 3 kategorii (3% vs 9%). Różnica w jednoczesnym podawaniu leków konwencjonalnych i biologicznych, bez immunosupresji (kategoria 1 i 3 ;ChLC- 6% vs WZJG - 0%) jak przypuszczam może wynikać z wymogów lekowych programów terapeutycznych Min. Zdrowia, w których we WZJG zastrzeżona jest konieczność uprzedniej immunosupresji przed włączeniem leków biologicznych. Nie ma takiej konieczności w ChLC. Średnia wieku chorych z ChLC była istotnie niższa w porównaniu do WZJG (35,58 vs 45,88), co odpowiada większości opracowań epidemiologicznych w piśmiennictwie. Stwierdzono, że pacjenci z ChLC mieli statystycznie niższą masę ciała, BMI, wskaźnik WHR(wsk. talia- biodra) oraz MUAC (obwód ramienia), w porównaniu do chorych z WZJG.

Porównanie wskaźników ryzyka nieożywienia zaobserwowano istotną statystycznie różnicę parametru PNI (prognostyczny wskaźnik ryzyka niedożywienia). W grupie z ChLC nie stwierdzono pacjentów u których PNI mieścił się w granicach normy, natomiast aż w 69,7% był on w kategorii określanej jako „ciężka”. Wśród badanych parametrów biochemicznych wykazano, że pacjenci z ChLC mieli znamienne statystycznie niższą liczbę limfocytów, niższy poziom żelaza, przy wyższym eGFR i niższym poziomem kreatyniny w porównaniu do grupy z WZJG. Na

podstawie analizy składu ciała dokonanej przy zastosowaniu bioelektrycznej bioelektrycznej bioimpedancji zaobserwowano niższy wskaźnik BMI, niższą masę tłuszczową oraz niższy wiek metaboliczny.

Ocena aktywności klinicznej i endoskopowej dokonana przez Doktorantkę wykazała w przypadkach WZJG najczęściej postać średnio-ciężką i lewostronną lokalizację zmian zapalnych, co jest zgodne z danymi literaturowymi. Natomiast pacjenci z ChLC charakteryzowali się zdecydowanie cięższym przebiegiem klinicznym (średnia CDAI wynosiła - 327,12) w porównaniu do grupy z WZJG, co może tłumaczyć stwierdzone w pracy liczne różnice pomiędzy obiema grupami.

Sposób leczenia („status farmakologiczny”) w obserwacji 6 i 12 miesięcznej w przypadkach WZJG nie wykazywał znamiennej statystycznej różnicy. Wprawdzie obserwowano zmiany zarówno o charakterze eskalacji (np. z kategorii 1 i kategorii 1.,2 na kategorię 1.,3) ale i de-eskalacji), ale niewielka liczba badanych nie pozwoliła na wyciągnięcie istotnych wniosków.

W grupie pacjentów z ChLC obserwowano znaczny odsetek konwersji w zakresie leczenia farmakologicznego o charakterze intensyfikacji (z kategorii 1 i 1.,2 do kategorii 1., 2., i 3) szczególnie w obserwacji 12 miesięcznej. Wskazuje to ponownie na bardziej nasiloną aktywność chorobową u pacjentów z CHLC w porównaniu do WZJG. Niestety- tutaj również nieliczna liczebność była najprawdopodobniej powodem braku istotności statystycznej.

Analiza korelacji parametrów antropometrycznych stanu odżywienia nie wykazała ich związku z aktywnością kliniczną w obu badanych grupach. Porównując natomiast parametry bioelektrycznej bioimpedancji u chorych z WZJG stwierdzono, że wraz ze wzrostem wskaźnika tłuszczu trzewnego obserwuje się niższą aktywność kliniczną na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo. Można by tu zastanowić się, czy zależność ta nie jest odwrotna - tzn. czy nasilenie procesu zapalnego mierzonego skalą Mayo nie powoduje zmniejszenia zawartości tłuszczu trzewnego - na co może wskazywać wykres 14. Zjawiska takiego nie obserwowano u chorych z ChLC. Wskaźnik BMI nie wykazywał istotnej statystycznie różnicy w zależności od rodzaju stosowanego leczenia (kategoria 1 i kategoria 1., 2) zarówno w WZJG jak i ChLC.

Obserwowane zmiany statusu farmakologicznego w obserwacji 12 miesięcznej , a szczególnie eskalacja z kategorii 1 i 1.,2 do kategorii 1., 3 nie wykazywały różnic w zależności od stanu odżywiania w oparciu o wskaźniki antropometryczne w obu badanych grupach chorych.

Parametry analizy składu ciała mierzone za pomocą bioimpedancji bioelektrycznej (BIA) u chorych z konwersją leczenia z kategorii 1 do kategorii 1.,2.,3. wykazały różnice w zakresie masy tłuszczowej (FM) w ChLC zaś w zakresie wskaźnika tłuszczu trzewnego i wieku metabolicznego we WZJG jednakże również bez istotności statystycznej. Podobnie nie stwierdzono znamiennych różnic we wskaźnikach ryzyka związanego z niedożywieniem w zależności od zmian leczenia w okresie 12 miesięcznej obserwacji w obu badanych grupach chorych.

Uzyskane wyniki przedstawione są bardzo dokładnie, a przejrzyste tabele i ryciny znacznie ułatwiają czytanie pracy i pozwalają na wnikliwe prześledzenie licznych , badanych parametrów i występujących między nimi zależności.

W rozdziale „ Dyskusja” lek Aleksandra Wileńska analizuje wnikliwie uzyskane przez siebie wyniki porównując je z danymi z piśmiennictwa i współczesnym stanem wiedzy na temat znaczenia zaburzeń stanu odżywiania i jego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii NChZJ. Doktorantka stwierdza, że doniesienia dotyczące tego zagadnienia są nieliczne, szczególnie jeśli chodzi o modyfikowanie stosowanych terapii i ich bezpieczeństwo w zależności od parametrów antropometrycznych, wyliczanych wskaźników a także ocenie składu ciała za pomocą bioimpedancji. W pracy stwierdzono szereg różnic w tych parametrach, wpływających na modyfikację sposobu leczenia, głównie o charakterze eskalacji ale niewielka liczba badanych nie pozwoliła na uzyskanie znamienności statystycznej. Wydaje się za tym bardzo celowe kontynuowanie tych niezwykle ciekawych i istotnych dla opracowania standardów postępowania badań na większych grupach chorych. Autorka słusznie zauważa, że : „przeprowadzone badanie może być pierwszym etapem szerszego badania, mającego na celu optymalizację leczenia pacjentów z NChZJ”.

Lek Aleksandra Wileńska w rozdziale tym przedstawia także problem bezpieczeństwa leków stosowanych w NChZJ, szczególnie zaś preparatów biologicznych na podstawie doniesień literaturowych. W pracy, pomimo umieszczenia w tytule „ profil bezpieczeństwa”, nie zajmowano się zagadnieniami bezpieczeństwa terapii w zależności od stanu

odżywienia. Taka ocena powinna obejmować porównanie częstości występowania ewentualnych objawów niepożądanych poszczególnych leków w podgrupach badanych chorych. U pacjentów z WZJG stwierdzono wyższy średni poziom kreatyniny i niższy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR). Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) są podstawowymi lekami w WZJG i jednym z ich objawów ubocznych może być nefrotoksyczność wskutek śródmiąższowego zapalenia nerek, ale jest to wtedy powód do odstawienia 5-ASA. Na pewno natomiast nie można się zgodzić ze stwierdzeniem Autorki ze strony 117 że: „niższe średnie wartości eGFR mogą wiązać się ze skutecznością stosowanej farmakoterapii w zakresie wpływu stosowanego leczenia, zwłaszcza preparatów 5-ASA na funkcję nerek”.

Lek Aleksandra Wileńska w sposób analityczny i krytyczny podchodzi do uzyskanych przez siebie wyników wskazując na ograniczenia takie jak przede wszystkim mała liczebność grup, brak grupy kontrolnej, wynikający z założeń prowadzonych badań a także „brak zgrupowania populacji chorych spełniających kryteria rozpoznania otyłości względem dostępnych wskaźników, w tym BMI.”

Przeprowadzona przez Doktorantkę dyskusja świadczy o jej dojrzałości naukowej, świetnej znajomości tematu, umiejętności krytycznej analizy wyników i redagowania prac naukowych. Wykonane przez lek Aleksandrę Wileńską badania dały jej podstawę do wyciągnięcia 6 logicznie zredagowanych wniosków:

1. Stan odżywienia jest czynnikiem różnicującym pacjentów z ChLC i WZJG
2. Pacjenci z ChLC cechują się w stosunku do pacjentów z WZJG niższym BMI, niższą masą tłuszczową oraz niższym wiekiem metabolicznym.
3. Pacjenci z ChLC cechują się w stosunku do pacjentów z WZJG niższą liczbą limfocytów we krwi, wyższym eGFR oraz niższym stężeniem żelaza.
4. Parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) nie są czynnikiem różnicującym stopień aktywności ChLC oceniany na podstawie indeksu aktywności CDAI.
5. Według zmodyfikowanej skali Mayo aktywność WZJG jest wyższa u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem tłuszczu trzewnego (VAS).
6. Parametry antropometryczne, parametry bioelektrycznej impedancji (BIA) oraz kwestionariusze i wskaźniki ryzyka zaburzeń odżywienia nie są czynnikiem predykcyjnym konwersji leczenia farmakologicznego w NChZJ.

Starannie dobrane piśmiennictwo obejmuje 154 pozycje, cytowane w tekście, większość z ostatnich kilku lat. Świadczy to o bardzo dobrym przygotowaniu Autorki i umiejętności korzystania z literatury. Streszczenie w języku polskim i angielskim jest prawidłowo zredagowane, zawiera wszystkie, niezbędne dla szybkiego zapoznania się z pracą elementy.

Rozprawa doktorska prezentuje bogatą ogólną wiedzę teoretyczną lek Aleksandry Wileńskiej oraz wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a uzyskane wyniki badań mają nie tylko znaczenie poznawcze ale z pewnością znajdą zastosowanie w opracowaniu rekomendacji dotyczących postępowania żywieniowego u chorych z NChZJ.

Reasumując, recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dn.20 lipca 2018r - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023r poz. 742)

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lek Aleksandry Wileńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Piotr Radwan

