

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Edyty Marii Tulewicz-Marti p.t.: Wpływ parenteralnej suplementacji żelaza u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit na gospodarkę wapniowo-fosforanową.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), określane łącznie mianem nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) charakteryzują się przewlekłym przebiegiem i wybitną tendencją do okresowych zaostrzeń. U chorych z NChZJ często obserwuje się cały szereg manifestacji pozajelitowych, powikłań i następstw ogólnoustrojowych procesu zapalnego. Są one źródłem znacznych dolegliwości, pogarszają rokowanie i przebieg choroby. Szczególne znaczenie mają tu objawy niedoborowe: niedokrwistość, utrata masy ciała, a także zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości w NChZJ, dotyczącej ok. 30-40% pacjentów jest niedobór żelaza, wynikający z przewlekłej jego utraty, zmniejszonego dowozu i upośledzonego wchłaniania. Niedokrwistość powoduje duże upośledzenie jakości życia pacjentów i wymaga suplementacji preparatami żelaza. Według zaleceń Europejskiej Organizacji Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ECCO), a także polskich rekomendacji podawanie dożylnych preparatów żelaza o dużym stężeniu jest zdecydowanie bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż uzupełnienie drogą doustną. Obecnie najczęściej stosowana jest w tym celu kaboksymaltoza i derizomaltoza żelazowa.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w NChZJ, mogące prowadzić do choroby metabolicznej kości (MBD), wynikające m.in. z niedoboru witaminy D nasilają się szczególnie u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, które są nadal podstawowymi lekami indukującymi remisję choroby. Suplementacja preparatami witaminy D, wapnia oraz leczenie

bifosfonianami są polecane w rekomendacjach dla zapobiegania i leczenia osteopenii i osteoporozy w NChZJ.

W ostatnich latach pojawiają się publikacje, wskazujące na możliwość niekorzystnego wpływu w/w preparatów dożylnych żelaza na gospodarkę wapniowo-fosforanową pod postacią obniżenia poziomu fosforu (hipofosfatemii) i zwiększonej utraty tego pierwiastka w moczu (hiperosfaturii). Częściej obserwowano to zjawisko przy stosowaniu dożylniej karboksymaltozy żelazowej. Jest to bardzo istotne u pacjentów z NChZJ, szczególnie narażonych na MBD. Doniesienia jednak na ten temat są nieliczne, a wyniki niejednoznaczne. Obok pojedynczych przypadków łagodnej hipofosfatemii prezentowane były też sytuacje kliniczne z ciężkim przebiegiem, manifestującym się niewydolnością oddechową, rabdomiolizą i niewydolnością lewokomorową.

Dlatego też zadanie jakie postawiła sobie lek.med. Edyta Maria Tulewicz-Marti, polegające na zbadaniu wpływu podawania dożylniej suplementacji żelaza u pacjentów z NChZJ na gospodarkę wapniowo-fosforanową jest w pełni uzasadnione i ze wszelkich miar interesujące.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy układ, prawidłowe proporcje poszczególnych rozdziałów, liczy 107 stron, w tym 135 pozycji piśmiennictwa, 15 rycin i 19 tabel.

W pierwszej części liczącego 24 strony wstępu lek. med. Edyta Maria Tulewicz-Marti obszernie omawia obie jednostki chorobowe tzn. WZJG i ChLC, w tym aspekty historyczne, epidemiologię oraz etiopatogenezę tych schorzeń. Autorka przedstawia współczesny stan wiedzy na temat uwarunkowań genetycznych, czynników immunologicznych, roli mikrobioty jelitowej, a przede wszystkim zmieniających się w ostatnich dekadach czynników środowiskowych, odpowiedzialnych za wzrost zapadalności na NChZJ w wielu obszarach świata. Szczególnie dużo uwagi Doktorantka poświęca aspektom żywieniowym, w tym ograniczeniom dietetycznym, stosowanym przez pacjentów, które mogą sprzyjać niedożywieniu i zaburzeniom

metabolizmu kostnego. Pokróćce omówiono także charakterystykę kliniczną i badania diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu i monitorowaniu aktywności NChZJ.

Druga część wstępu poświęcona jest fizjologii gospodarki wapniowo-fosforanowej, omówieniu roli głównych hormonów biorących udział w regulowaniu tej gospodarki, tj. witaminy D, parathormonu (PTH) i kalcytoniny. Przedstawiono także epidemiologię, patogenezę osteopenii i osteoporozy, określanych mianem choroby metabolicznej kości (MBD), występującej w przebiegu NChZJ. Autorka omawia metody diagnostyczne, stosowane w MBD, markery kościotworzenia i resorpcji kostnej takie jak : osteokalcyna (OP,BGP); N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (P1NP) i C-końcowy telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu 1 (CTX). Jest to ważne, ponieważ parametry te stanowią podstawę metodyki badań przeprowadzonych przez Doktorantkę. W ostatniej części wstępu lek.med. Edyta Tulewicz-Marti przedstawia zasady rozpoznania niedokrwistości z niedoboru żelaza występujące u chorych z NChZJ oraz podstawowe dwa stosowane obecnie preparaty do suplementacji dożylniej - derizomaltozę i karboksymaltozę żelazową. Przytacza także prace w których zaobserwowano wpływ tych preparatów na wywoływanie hipofosfatemii i wzrost faszaturii a także prawdopodobny udział w tym zjawisku czynnika wzrostu fibroblastów(FGF-23).

Wstęp napisany jest w sposób bardzo interesujący, obejmuje najnowsze doniesienia literaturowe i znakomicie wprowadza czytającego w zagadnienie , będące przedmiotem dysertacji doktorskiej. Świadczy to nie tylko o rozległej wiedzy Doktorantki na omawiany temat, ale również o umiejętności syntetycznego, naukowego wyrażania myśli. Pozwala to Autorce w sposób logiczny na przejście do założeń zaplanowanych badań.

Celem pracy było:

1. Ocena występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

2. Zbadanie wpływu parenteralnej suplementacji żelaza na występowanie hipofosfatemii u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, a także próba znalezienia mechanizmów tego zjawiska.

W rozdziale 3 – Materiał, lek. med. Edyta Maria Tulewicz-Marti przedstawia założenia badania, kryteria włączenia pacjentów, kryteria wykluczające oraz schemat przeprowadzonych badań. Pacjenci, spełniający kryteria w tygodniu 0 mieli oznaczoną morfologię krwi, poziom żelaza i ferrytyny, albuminę, wykładniki stanu zapalnego (CRP i kalprotektynę) a także parametry gospodarki wapniowo- fosforanowej (wapń, fosfor w surowicy i moczu, osteokalcyna, P1NP, C-telopeptyd) a także (jak się domyślam, bo skrót Cr nie jest wyjaśniony w tabeli skrótów!) – kreatyninę. Wypełniany był także formularz aktywności choroby.

W tygodniu 1 – 4, po podaniu dożylnego preparatu żelaza oznaczane były te same parametry, za wyjątkiem kalprotektyny, zaś w tygodniu 12 pełen panel badań, takich jak wykonywanych w terminie 0. Aktywność choroby oceniano na podstawie najbardziej powszechnie stosowanych skal: CDAI dla ChLC i Trulove'a - Wittsa dla WZJG.

W podrozdziale - Metody, Doktorantka opisuje metody oznaczania poszczególnych parametrów laboratoryjnych oraz podaje ich zakresy referencyjne. Następnie przedstawione są metody zastosowanej analizy statystycznej i poziomy przyjętych istotności.

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

W rozdziale 4 przedstawiono wyniki przeprowadzonych badań.

Badania wykonano u 187 chorych, w tym 119 z ChLC, a 68 z WZJG. Podano płeć pacjentów (90 kobiet i 97 mężczyzn), nie podano natomiast wieku, co jest chyba niezbędne. Jednak najbardziej zastanawiające, to metody leczenia w obu jednostkach chorobowych. W grupie chorych z ChLC najczęstszym lekiem była mesalazyna stosowana u ponad 90% pacjentów,

podczas gdy w WZJG jedynie u ok. 50% (?!), również sulfasalazyna była stosowana jedynie w ChLC. Czy na pewno dobrze oznakowane były poszczególne grupy chorych? Poza tym prednizon był podawany w prawie 70% we WZJG, natomiast w mniej niż 10% w ChLC. Jest tym bardziej dziwne, że na stronie 54 zaznaczono, że pacjenci z WZJG mieli najczęściej lekkie zaostrzenie wg. skali Truleove's i Wittsa, w którym zwykle nie ma potrzeby leczenia systemowymi glikokortykosteroidami.

W momencie wyjściowym, przed podaniem żelaza u 84,3% chorych z ChLC i 65,4% z WZJG stwierdzono obniżone poziomy witaminy D, przy czym nie było statystycznie istotnych różnic między obiema grupami pacjentów. Natomiast stężenia osteokalcyny i fosforu w moczu było znamienne wyższe u chorych z ChLC w porównaniu o WZJG.

U chorych nie przyjmujących steroidów wykazano znamienne niższe poziomy CTX, natomiast wyższe poziomy osteokalcyny i PTH. Ciekawe, że jednocześnie w grupie tej było również podwyższone stężenie fosforu w moczu.

Na podstawie analizy regresji wieloczynnikowej stwierdzono wyższy poziom wapnia w grupie z WZJG, natomiast niższy w grupie z ciężkim niedoborem witaminy D3. Stężenie osteokalcyny było wyższe u mężczyzn oraz u chorych nie przyjmujących steroidów. Stwierdzono wyższą fosfaturię po przebytych operacjach, niższą zaś u chorych przyjmujących steroidy. Stężenia PTH było podwyższone w przypadkach z ciężkim niedoborem witaminy D3 oraz nie leczonych steroidami. W grupie ChLC, przyjmujących steroidy zaobserwowano wyższe stężenie CTX i CRP, niższe natomiast poziomy osteokalcyny i fosforu w moczu. We WZJG poziomy osteokalcyny były niższe u leczonych steroidami.

Po podaniu preparatów dożylnych żelaza wykazano (zgodnie z oczekiwaniami) wzrost poziomu Hb, MCHC, Fe, TIBC oraz stężenia ferrytyny. Stwierdzono nieznamienny statystycznie spadek stężenia fosforu w 4 tygodniu, a następnie jego wzrost w 12 tygodniu obserwacji. Nie

było natomiast znamiennej statystycznie różnic w poziomie fosforu w moczu oraz iFGF23. Chyba powinien tu być nr ryciny 14, zamiast 13. Analizując różnice pomiędzy pierwszym pomiarem i pomiarem w 7 dniu badania nie stwierdzono różnic zarówno w poziomie wskaźników biologicznych u pacjentów przyjmujących różne preparaty żelaza. Analiza wszystkich trzech pomiarów wykazała umiarkowaną korelację stężenia fosforu i silną korelację iFGF23 w 4 oraz 12 tygodniu. Zaobserwowano znamiennej statystycznie korelację w 4 oraz 12 tygodniu obniżenia fosforu oraz wzrostu IFGF23. Korelacja ta była wyraźnie widoczna w grupie chorych, którzy otrzymali karboksymaltozę żelazową.

W podsumowaniu Doktorantka stwierdza, że w swoich badaniach wykazała duże zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w obu jednostkach chorobowych, przy czym dotyczyło to nie tylko pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Stanowi to wyraźną rekomendację do monitorowania parametrów tej gospodarki i konieczność odpowiedniej suplementacji.

Szczególnie ważny jest drugi wniosek, wynikający z pracy, mówiący o przejściowych jedynie zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej, nie mających istotnego wpływu na badane parametry, co wskazuje na bezpieczeństwo dożylniej terapii niedokrwistości preparatami żelaza w NChZJ.

Wyniki przedstawione są dokładnie, a załączone tabele i wykresy pozwalają na wnikliwe prześledzenie badanych parametrów i występujących między nimi zależności.

W rozdziale 5 – „Dyskusja” lek med. Edyta Tulewicz-Marti obszernie i wyczerpująco analizuje uzyskane przez siebie wyniki, porównując je z danymi z piśmiennictwa i współczesnym stanem wiedzy. Autorka przytacza prace, w których, podobnie jak w obecnej dySSERTacji u chorych z NChZJ wykazano istotne zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym niedobór witaminy D, podwyższone stężenia PTH, czy zwiększoną fosfaturię. Nieprawidłowości te występują częściej u pacjentów z ChLC w porównaniu do

WZJG. Również markery, świadczące o nasilonym obrocie kostnym, obejmującym kościotworzenie i resorpcję kości były istotnie częściej zaburzone w przebiegu ChLC, co było zgodne z większością doniesień literaturowych. Autorka na podstawie dostępnego piśmiennictwa podkreśla ważną rolę witaminy D w modulowaniu stanu zapalnego w przebiegu NChZJ, zwracając jednak uwagę na istniejące w tej sprawie rozbieżności w opublikowanych w literaturze wynikach badań. Dużą część dyskusji zajmują również rozważania na temat wpływu glikokortykosteroidów na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Leki te, jak wykazano to w rozprawie doktorskiej obniżają stężenia osteokalcyny, podwyższając jednocześnie stężenia markera resorpcji kości CTX. Glikokortykosteroidy zmniejszając absorpcję wapnia w jelicie i zwiększając jego wydalanie z moczem mogą prowadzić do ujemnego bilansu wapnia i do nadczynności przytarczyc. Co prawda w pracy nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu wapnia u chorych leczonych i nie leczonych tymi lekami, ale, jak słusznie zauważa Autorka w grupie leczonej steroidami nie analizowano typu oraz czasu ich przyjmowania. Istotne jest także, co zauważa Doktorantka, że zaburzenia w zakresie markerów obrotu kostnego występowały także u chorych z NChZJ, nie przyjmujących glikokortykosteroidów, co stanowi praktyczną wskazówkę konieczności monitorowania gospodarki wapniowo-fosforanowej również w tej grupie chorych.

W ostatniej części dyskusji lek. med. Edyta Tulewicz-Marti omawia wpływ leczenia preparatami dożylnymi żelaza na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Przytoczone są prace w których obserwowano poważne niekiedy zaburzenia w zakresie tej gospodarki po powtarzanych wlewach żelaza. Prawdopodobnie istotną rolę odgrywa tu rolę mechanizm stymulacji czynnika wzrostu fibroblastów (FG23). W obecnej dysertacji stwierdzono wprawdzie tendencję do przejściowego spadku poziomu fosforu w surowicy krwi, szczególnie u chorych leczonych karboksymaltozą żelazową, to jednak nie obserwowano istotnego wpływu tych leków na pozostałe parametry takie jak fosfaturia, iFGF23, witaminę D i PTH. Świadczy to o tym że

badane leki nie mają istotnego wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową u chorych z NChZJ, a więc o bezpieczeństwie tego typu terapii.

Przeprowadzona przez Doktorantkę dyskusja świadczy o jej dojrzałości naukowej, znakomitej znajomości tematu oraz umiejętności krytycznej analizy wyników i redagowania prac naukowych.

Dobrze dobrane piśmiennictwo obejmuje 135 pozycji opublikowanych w ostatnich latach, z czego aż 23 w ostatnich 2 latach, co świadczy o aktualności badanego zagadnienia.

Streszczenie w języku polskim i angielskim jest prawidłowo zredagowane, zawiera wszystkie, niezbędne dla szybkiego zapoznania się z pracą elementy.

Praca napisana jest starannie, poprawnym językiem polskim, chociaż Autorka, co podkreślam z obowiązku recenzenta nie ustrzegła się kilku usterek językowych i redakcyjnych.

Str. 22, wers 1-szy określenie: „ Podatność genetyczna może być także upośledzona...” jest niejasne. Nie bardzo wiem co to znaczy upośledzona podatność genetyczna.

Str. 32, wers 23 1,25 - dichydrocholekalcyferol ,powinni być 1,25 - dihydrocholekalcyferol

Str. 59 , wers 7, jest: „Wyjściowe stężenie PTH było wyższe w grupie nieprzyjmującej steroidów niż w grupie nieprzyjmującej leków” Powinno być chyba: Wyjściowe stężenie PTH było wyższe w grupie nieprzyjmującej steroidów niż w grupie przyjmującej leki.

Str. 74, wers 10, jest - ryc. 13, chyba powinno być ryc.14.

Str. 88 , wers 11, jest: „ nieprzyjmującej steroidy”, powinno być - nieprzyjmującej steroidów.

Str. 90, wers 16, jest „wtórną nadczynność tarczycy”, powinno być- wtórną nadczynność przytarczyc.

Te drobne uwagi i spostrzeżenia recenzenckie w niczym nie umniejszają wartości całej dysertacji doktorskiej. Stanowi ona samodzielne dokonanie lek.med. Edyty Tulewicz-Marti. Osiągnięty został postawiony cel badawczy. Spis stosowanych skrótów, przy dużej liczbie stosowanych oznaczeń znakomicie ułatwia lekturę . Praca wydana jest niezwykle starannie. Lek med. Edyta Maria Tulewicz-Marti wykazała się bogatą wiedzą, umiejętnością prawidłowego określenia problemu badawczego, jasnego formułowania celów, zaplanowania badań i realizacji zaplanowanych zamierzeń. Udowodniła, że potrafi prowadzić badania naukowe.

Reasumując, recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Edyty Marii Tulewicz-Marti do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab.n.med. Piotr Radwan

066974
Prof. dr hab. med. Piotr Radwan
specjalista chorób wewnętrznych
GASTROENTEROLOG
tel. 0603-794-944
Piotr Radwan