



KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

tel./fax. 061 869 13 14
e-mail: gastroenterologia@spsk2.pl

Prof. dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

Mail: piotreder@ump.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. EDYTY TULEWICZ-MARTI

**„Wpływ parenteralnej suplementacji żelaza u pacjentów z nieswoistymi chorobami
zapalnymi jelit na gospodarkę wapniowo-fosforanową”**

Promotor: prof. dr hab. Grażyna Rydzewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych

Chorób Zapalnych Jelit

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

OCENA FORMALNA PRACY

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Edyty Tulewicz-Marti zatytułowana: „Wpływ parenteralnej suplementacji żelaza u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit na gospodarkę wapniowo-fosforanową” została przygotowana w formie klasycznej monografii. Dysertacja ma układ typowy i rozpoczyna się wstępem, w którym Autorka w sposób szczegółowy wprowadza czytelnika w definicje kluczowych pojęć, charakteryzuje nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), przedstawiając koncepcje etiopatogenetyczne, zasady diagnostyki i leczenia, a także prezentuje dane, dotyczące zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i niedokrwistości w kontekście NChZJ.

Następnie precyzyjnie definiuje dwa główne cele pracy i metodykę wraz ze szczegółowym omówieniem stosowanych metod statystycznych. W rozdziale „Wyniki” w formie zarówno opisowej, jak i tabelarycznej, a także za pomocą rycin przedstawia rezultaty swoich prac badawczych. W części „Dyskusja” Autorka podzieliła tekst na kilka podrozdziałów, co ułatwia czytelnikowi śledzenie licznych wątków, analizowanych i komentowanych w rozprawie. Pewnym zaskoczeniem jest brak osobnego rozdziału, w którym zaprezentowano by wnioski, odnoszące się do zdefiniowanych celów. Zamiast tego, lek. Edyta Tulewicz-Marti prezentuje najważniejsze konkluzje swoich badań w rozdziale zatytułowanym „Podsumowanie”. Autorka przytacza 135 pozycji piśmiennictwa, które jest sformatowane w sposób konsekwentny i prawidłowy. Na badania Pani lek. Edyta Tulewicz-Marti uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSW w Warszawie, a skan zgody stanowi załącznik do pracy. Całość porządkuje prawidłowo skonstruowany spis treści, słowa kluczowe, a także spis rycin oraz tabel wraz z wykazem użytych w pracy skrótów. Dodatkowo, Autorka przed właściwym tekstem dysertacji umieściła streszczenie – zarówno w języku polskim, jak i angielskim.

Język, jakim posługuje się w swojej rozprawie lek. Edyta Tulewicz-Marti, jest prawidłowy, choć Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów literowych. Przykładem są tzw. literówki (dwie) w tytule rozprawy na stronie 1. Na stronie 21 użyty jest skrót „Th7” w odniesieniu do subpopulacji limfocytów, różnicujących się z komórek prekursorowych, ale zapewne Autorka miała na myśli limfocyty Th17. Natomiast, wspomniane limfocyty prekursorowe to komórki CD4. Przypuszczam, że przez dwuznaczność skrótu „CD”, który zarówno może oznaczać „*cluster of differentiation*”, jak i „choroba Leśniowskiego-Crohna”, Autorka używa raczej niespotykanego w literaturze określenia tych komórek jako „CHLC4”. Wskazane drobne błędy językowe nie zaburzają jednak jasności przekazu i nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę strony formalnej rozprawy.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

NChZJ, obejmujące przede wszystkim chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), to przewlekłe, nieuleczalne schorzenia przewodu pokarmowego, dotyczące głównie ludzi młodych, także dzieci. Rosnąca częstość występowania, a także fakt istotnego wpływu NChZJ na jakość życia i istotne ryzyko niepełnosprawności, związane z niekiedy niekontrolowanym przebiegiem klinicznym ChLC i WZJG, czynią NChZJ istotnym problemem nie tylko z medycznego, ale także społecznego punktu widzenia. Oprócz typowych objawów ze strony przewodu pokarmowego, bardzo

często w przebiegu NChZJ obserwuje się występowanie tzw. objawów i manifestacji pozajelitowych. Do najczęstszych zaliczamy tzw. chorobę metaboliczną kości oraz niedokrwistość. Dlatego też podjęta przez Autorkę problematyka badawcza jest ważna z klinicznego punktu widzenia. Dodatkowo, powiązanie ze sobą obu wymienionych zagadnień w hipotetycznej relacji przyczynowo-skutkowej, zasługuje na szczególne uznanie. Jak wskazuje bowiem we wstępie lek. Edyta Tulewicz-Marti, parenteralna suplementacja żelaza, stanowiąca podstawową formę leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza w NChZJ, może teoretycznie wpływać niekorzystnie na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej (głównie - generować hipofosfatemię). Biorąc natomiast pod uwagę fakt, że ta gospodarka może być istotnie zaburzona zarówno w ChLC, jak i WZJG, niezwykle ważne dla bezpieczeństwa pacjentów jest określenie, czy lecząc jedno z powikłań NChZJ (niedokrwistość) nie nasilamy innych nieprawidłowości metabolicznych.

Aby odpowiedzieć na pytania o częstość występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, a także określić, czy istnieje zależność między parenteralną suplementacją żelaza a hipofosfatemią w NChZJ, Autorka pod nadzorem Pani Promotor przygotowała bardzo ciekawy protokół badawczy. Obejmuje on prospektywną, kilkupunktową, rozłożoną w czasie ocenę wybranych parametrów, charakteryzujących z jednej strony aktywność NChZJ, a z drugiej – zmiany w zakresie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej (takich jak m.in. parathormon, wapń, fosforany, osteokalcyna, P1NP, C-telopeptyd, 25-hydroksycholekalcyferol). Ocenie tej poddano reprezentatywną grupę 187 chorych z NChZJ (119 z ChLC i 68 z WZJG) z rozpoznaną niedokrwistością, wymagającą parenteralnej podaży żelaza. W ramach tej podaży stosowano dwa dostępne preparaty: karboksymaltozę oraz derizomaltozę żelazową.

Podsumowując rozdział, definiujący grupę badaną, a także przedstawiający szczegóły metodologiczne, należy stwierdzić że Autorka w sposób właściwy dobrała warsztat badawczy, który umożliwi podjęcie próby odpowiedzi na sformułowane we wstępie pracy pytania.

W kolejnej części dysertacji zaprezentowano wyniki. Pokazują one, że zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są częste w NChZJ, a szczególnym problemem są głębokie niedobory w zakresie witaminy D. Ważną konkluzją z praktycznego punktu widzenia jest fakt, że opisywane nieprawidłowości występowały nie tylko wśród pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy. Waga tej obserwacji wynika z faktu, że powszechnie przyjęto, że to właśnie stosowanie tej grupy leków stanowi czynnik ryzyka rozwoju choroby metabolicznej kości. Jest to oczywiście prawda, ale jednocześnie zapomina



się niekiedy o tym, że sam fakt obecności przewlekłej zapalnej choroby, jaką jest ChLC czy WZJG, a także inne czynniki mogą zwiększać ryzyko zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dlatego też uzyskane przez Panią lek. Edytę Tulewicz-Marti wyniki mają wartość utylitarną i uświadamiają lekarzom klinicyzom konieczność zachowania czujności diagnostycznej w odniesieniu do ryzyka rozwoju choroby metabolicznej kości u wszystkich pacjentów z NChZJ, niezależnie od sposobu prowadzonego leczenia.

Inną ważną konstatacją jest fakt, że parenteralna suplementacja preparatami żelaza nie wpływa istotnie na parametry wapniowo-fosforanowe w obserwacji 3-miesięcznej. Dotyczy to zarówno stosowania preparatów derizomaltozy, jak i karboksymaltozy żelazowej. Jednocześnie Autorka wykazała bardzo dobrą skuteczność podjętego w grupie badawczej leczenia anemii. Pokazuje to, że dożylna podaż żelaza wpływa korzystnie na przebieg NChZJ, a także jest bezpieczna i nie stanowi czynnika ryzyka zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zadać w tym miejscu Autorce pytanie. W poszczególnych podrozdziałach analizowane są zależności między stosowaniem steroidów a wybranymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, a także parametrami zapalnymi. Moje pytanie dotyczy tego, czy Autorka brała tutaj pod uwagę jedynie chorych otrzymujących tzw. steroidy systemowe? Czy również – stosujących budezonid? Nie zostało to bowiem w sposób jednoznaczny zdefiniowane w rozdziale „Wyniki”, a informacja ta byłaby pomocna w interpretacji uzyskanych rezultatów. Innymi słowy – pojawia się pytanie (teoretycznie z dość oczywistą odpowiedzią) czy i jakie są różnice w zakresie badanych wpływów między steroidami systemowymi, a tymi o działaniu głównie miejscowym? Z innych uwag – Autorka dysertacji wskazuje na stronie 54, że w grupie pacjentów z ChLC najczęściej stwierdzano umiarkowane zaostrzenie w skali *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) i podaje średnią wartość 170 punktów. Jednocześnie wskazuje na stronie 45, że taka wartość CDAI odpowiada aktywności łagodnej, a nie umiarkowanej. Ta niezgodność na pewno wymaga wyjaśnienia. Myślę, że - analizując CDAI w badanej grupie - warto byłoby spojrzeć na medianę (pomiaru CDAI dokonujemy raczej na skali porządkowej, dla której bardziej właściwe jest podawanie wyników jako mediany, a nie średniej). Być może mediana wartości CDAI odpowiadała właśnie umiarkowanemu zaostrzeniu ChLC i stąd wynika ten drobny błąd? Chętnie wysłucham wyjaśnień Autorki w trakcie publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

W rozdziale „Dyskusja” Autorka w sposób właściwy interpretuje wyniki swoich badań, a także prawidłowo odnosi je do dostępnych danych literaturowych. Daje



świadectwo dojrzałości naukowej, zachowując z jednej strony obiektywizm, a z drugiej – krytycyzm. Rozdział ten czyta się z przyjemnością i stanowi on rzeczywiste odniesienie do uzyskanych rezultatów prac badawczych, a nie ich powtórzenie.

Przedstawione powyżej bardzo nieliczne uwagi nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej mi do recenzji dysertacji. Na uwagę zasługuje praktyczny wymiar uzyskanych wyników. Powinny bowiem one zainspirować klinicystów do bacznej oceny wszystkich pacjentów z NChZJ pod kątem współistnienia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jednocześnie powinny skłonić do częstszego korzystania z dożylniej podaży żelaza jako formy leczenia z wyboru u wielu chorych ze współistniejącą anemią. Forma ta wydaje się być nadal mniej powszechnie stosowana, niż terapia doustna, która jest gorzej tolerowana i mniej efektywna. Mam nadzieję, że niniejsza rozprawy doktorska przyczyni się do odwrócenia tego paradoksalnego trendu w terapii niedokrwistości u chorych z NChZJ.

Uważam, że praca doktorska lek. Edyty Tulewicz-Marti spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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.). W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Edyty Tulewicz-Marti do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Piotr Eder
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
2316447

P. Eder
17/05/2021