

Warszawa, 14.04.2021

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Beaty Chelstowskiej
„Ocena markerów stanu odżywienia i parametrów lipidowych u pacjentów
z chorobą neuronu ruchowego”**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Beaty Chelstowskiej została wykonana pod kierunkiem Profesor dr. hab. n. med. Magdaleny Kuźmy-Kozakiewicz i pod opieką promotora pomocniczego dr n. biol. Beaty Gajewskiej w Katedrze i Zakładzie Biochemii, we współpracy z Kliniką Neurologii WUM.

Rozprawa jest spójnym zbiorem tematycznym dwóch artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, znajdujących się na liście JRC i wysoko punktowanych w strukturze oceny Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Doktorantka jest pierwszym autorem obu prac: „Dyslipidemia in patients with amyotrophic lateral sclerosis - a case control retrospective study” opublikowanej w czasopiśmie Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020 Oct 26:1-11 i „Biochemical parameters in determination of nutritional status in amyotrophic lateral sclerosis” opublikowanej w czasopiśmie Neurol Sci. 2020 May;41(5):1115-1124, a z oświadczeń współautorów dołączonych do dokumentacji wyniku, że Jej wkład w powstanie prac stanowił odpowiednio 50% i 60%. Rozprawa posiada formę zsywki, w której dwie wymienione publikacje poprzedzone są opisem w języku polskim.

Poniższa recenzja zawiera ocenę wartości merytorycznej całości pracy doktorskiej oraz zgodności założeń i tematu z osiągnięciami końcowymi, doboru

literatury, metod badawczych, wyników pomiarów oraz ich analizy, a nie stanowi oceny merytorycznej poszczególnych publikacji.

Tematem przedstawionej do recenzji rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest ocena markerów stanu odżywienia i parametrów lipidowych u pacjentów z chorobą neuronu ruchowego. Przedstawiony temat jest nie tylko istotny z punktu widzenia poznawczego, ale również odpowiada na praktyczne zapotrzebowanie pacjentów, rodzin i lekarzy.

W przebiegu SLA stan odżywienia pacjentów ulega pogorszeniu, a w praktyce klinicznej interwencje dotyczące doboru optymalnego żywienia są podejmowane za późno, chociaż liczne badania podkreślają korelację pomiędzy spadkiem masy ciała, a gorszym rokowaniem. Niedożywienie jest często związane z postępem choroby i narastającymi ograniczeniami u pacjentów t.j.: utrata apetytu, dysfagia, duszność, depresja i hipermetabolizm. U pacjentów z objawami opuszkowymi choroba prowadzi do postępującej dysfagii, a co z tym związane do zmniejszenia spożycia pokarmu i płynów. Potrzeba modyfikowania konsystencji diety przyczynia się do obniżenia wartości energetycznej żywności i białka. Analizując skład diety pacjentów z chorobą neuronu ruchowego stwierdzono, że tylko jeden na szesnastu badanych pacjentów otrzymał odpowiednie zalecenia dotyczące codziennego spożycia energii. Niedożywienie, razem z osłabieniem siły mięśniowej i spadkiem wydolności oddechowej zwiększa względne ryzyko zgonu. Stąd też określenie i dostosowywanie stopnia zapotrzebowania energetycznego makro- i mikroelementów oraz wskazanie we właściwym czasie konieczności włączenia dojelitowej terapii żywieniowej jest ważnym elementem postępowania terapeutycznego. Nadal jednak brak jednoznacznych, czułych markerów wczesnego niedożywienia. Stosowany dotychczas procentowy spadek wskaźnika masy ciała (BMI) jest mało czułym i niewystarczającym markerem. Wykorzystanie tego wskaźnika w połączeniu z parametrami biochemicznymi krwi w celu

odpowiedniej oceny stanu odżywienia może być znacznie skuteczniejsze w optymalizacji żywienia pacjentów z chorobą neuronu ruchowego.

Recenzowana praca zawiera 48 strony maszynopisu, w tym 1 rycinę oraz 73 pozycje piśmiennictwa, nie licząc integralnej części rozprawy, którą stanowią dwie opublikowane, współautorskie artykuły Doktorantki. Praca zawiera: 1) Stronę tytułową; 2) Spis treści; 3) Wykaz skrótów stosowanych w pracy; 4) Wstęp; 5) Założenia i cel pracy; 6) Kopie opublikowanych prac; 7) Podsumowanie; 8) Wnioski oraz 9) Literaturę.

Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, załączniki zawierające dokumentację niezbędną do badań z udziałem pacjentów oraz oświadczenie wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny udział (merytoryczny i procentowy) każdego z nich w powstaniu publikacji.

Streszczenia zamieszczone w języku polskim i angielskim przedstawione są w sposób zwięzły, ale bardzo komunikatywny i umożliwiają szybkie zapoznanie się z problematyką i wynikami pracy.

Struktura podziału treści pracy, jak również kolejność rozdziałów nie budzą wątpliwości. Tekst jest napisany poprawną polszczyzną i starannie edytowany – znalazłam parę drobnych literówek i kilka niezręczności stylistycznych. Autorka nadała chronologiczną numerację stron w dołączonych publikacjach (oprócz oryginalnej numeracji wydawniczej), co znacznie ułatwiło odszukiwanie opisywanych zagadnień.

Wstęp zawiera ogólną wiedzę dotyczącą genezy i przebiegu opisywanej choroby. Na tym tle doktorantka przedstawia przesłanki do prowadzenia swoich badań. Możemy w nim odnaleźć 6 podrozdziałów dotyczących 1) Choroby neuronu ruchowego/ stwardnienia bocznego zanikowego, 2) Etiopatogenezy choroby, 3) Czynników ryzyka, 4) Czynników rokowniczych i prognostycznych, 5) Zaburzeń metabolizmu u pacjentów z SLA oraz 6) Stanu odżywienia pacjentów z SLA. W tej części pracy zwraca uwagę szerokie podejście

Doktorantki do materiału opisanego w licznie cytowanych pozycjach piśmiennictwa, świadczące o znajomości prezentowanych zagadnień.

Cel pracy doktorskiej został sformułowany jasno i dotyczył: analizy użyteczności parametrów biochemicznych w ocenie stanu odżywienia pacjentów z SLA, analizy częstości występowania i rodzaju zaburzeń lipidowych u pacjentów z SLA oraz ich korelacji ze stanem klinicznym. Zarówno cel jak i zakres badań, w powiązaniu z wynikami innych autorów, zostały w rozprawie określone jednoznacznie.

Opis metodologii i przedstawione wyniki są odpowiednio dokładne i umożliwiają innym badaczom powtórzenie badania w celu weryfikacji wyników na innym materiale. Sposób opisu wyników oraz dalsza ich interpretacja wskazuje, że doktorantka swobodnie i z dużą wiedzą porusza się w tej dziedzinie.

W rozdziale „Podsumowanie” omówiono i uzasadniono opublikowane wyniki. Interpretując wyniki, Doktorantka wykazała się dużą znajomością literatury w omawianej dziedzinie. Cytowane piśmiennictwo zawiera wybrane dane dotyczące przedmiotu badań, w tym również najnowsze pozycje.

Przedstawione punkty w rozdziale Wnioski zawierają odpowiedź na postawione wcześniej w pracy cele. Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka sformułowała 2 wnioski, które stanowią logiczne podsumowanie uzyskanych wyników. Doktorantka stwierdziła, że: białka osocza – prealbumina, albumina i transferyna oraz kreatynina są czuymi i uniwersalnymi parametrami przydatnymi w ocenie stanu odżywienia oraz monitorowania progresji choroby u pacjentów z SLA. U tych pacjentów zaburzenia lipidowe występują częściej niż w grupie kontrolnej i niezależnie od współistniejących chorób metabolicznych. Najczęstsza jest hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana, a zwiększone stężenie triacylogliceroli u pacjentów z lepszą wydolnością oddechową i wolnym postępem choroby może wskazywać na ich ochronny wpływ na przebieg choroby.

Niezwykle wartościowe wydają się praktyczne przełożenie uzyskanych wyników. Wybrane i przeanalizowane przez Doktorantkę markery ze względu na swoją dostępność mogą posłużyć do wdrożenia bardziej optymalnego schematu żywienia chorych z SLA. Wyniki dotyczące potencjalnej funkcji dyslipidemii u pacjentów z SLA, w świetle badań Doktorantki i przytoczonych publikacji zwracają uwagę na rozważne i spersonalizowane podjęcie decyzji o włączeniu statyn u pacjentów z SLA.

Czytając wprowadzenie do badań nasuwa się jednak następujące pytanie, według jakiego schematu doktorantka wybrała prealbuminy (PALB), albuminy (ALB), transferyny (TRNF) i kreatyninę (CREA) jako markery biochemiczne umożliwiające ocenę stanu odżywienia, wśród różnych wskaźników stosowanych w chorobach przewlekłych.

Standardowo do badań biochemicznych i immunologicznych służących do oceny stanu odżywienia należą: ocena stężenia albuminy, transferyny, prealbuminy, całkowita liczba limfocytów.

Wiadomo jednak, że pomimo najpowszechniejszego stosowania albumin, jako markera stanu odżywienia, coraz częściej podważa się ich znaczenie w kontekście związku z niedożywieniem, głównie z powodu wielu czynników, które mogą wpływać na jej stężenie we krwi. Należą do nich, m.in. przewodnienie organizmu, choroby wątroby i jelit. Co więcej, poziom albumin we krwi jest stabilny, przy $T_{1/2}$ ok. 21 dni, a więc jest to marker mało czuły.

Transferyna jest wskaźnikiem bardziej „czułym”, a zarazem właściwym dla oceny postępujących zmian zachodzących w organizmie, w tym śledzenia rozwoju niedożywienia. Z drugiej strony, podobnie jak w przypadku albumin, wiele innych czynników (np. zmiany stężenia żelaza, stan zapalny, antykoncepcja hormonalna, niektóre leki – aminoglikozydy, tetracykliny, cefalosporyny) mają wpływ na jej poziom we krwi.

Z kolei prealbuminy (transtyretyny) w porównaniu do albumin i transferyny charakteryzują się jeszcze krótszym okresem półtrwania (ok. dwóch dni) co czyni z nich bardziej rzetelny wskaźnik niedoboru białek trzewnych. W

odróżnieniu od albumin poziom transtyretyny jest niezależny od stanu nawodnienia. Z drugiej strony należy wspomnieć, że stężenie prealbumin może wzrastać na skutek zaburzeń czynności nerek czy też leczenia kortykosteroidami, a ich poziom może obniżyć się przy stresie fizjologicznym i dysfunkcji wątroby. Pacjenci z rozpoznaniem SLA mają najczęściej włączony do leczenia riluzol. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu p450 i może powodować znaczące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Poza trzema powyżej wspomnianymi białkami do oceny stopnia odżywienia stosuje się również takie markery, jak białko wiążące retinol czy fibronektyna. Białko wiążące retinol cechuje się krótkim okresem półtrwania (12 godzin). Zmiany w podaży białkowo-energetycznej znajdują zatem stosunkowo szybkie odzworowanie w poziomie tego związku. Z kolei stężenie fibronektyny w surowicy krwi jest skorelowane z podażą energetyczno-białkową. Okres jej półtrwania wynosi ok. dwóch dni. Po ok. siedmiu dniach od zmniejszonego spożycia energii i białka jej stężenie we krwi obniża się i pozostaje na niskim, stabilnym poziomie.

W przypadku wystąpienia niedożywienia dochodzi również do upośledzenia funkcjonowania układu odpornościowego. Pewien obraz stanu odporności organizmu przedstawia analiza całkowitej liczby limfocytów. Określana jest ona immunologicznym markerem stanu odżywienia.

Czy doktorantka mogłaby wyjaśnić, czym kierowała się przy wyborze markerów stanu odżywienia?

Nie znalazłam równie odniesienia się Doktorantki do dwóch opublikowanych w ostatnich latach dokumentów dotyczących problemów niedożywienia w chorobach neurologicznych: „Leczenie żywieniowe w neurologii — stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów, część I. Zasady ustalania wskazań do leczenia żywieniowego” (Kłęk i wsp. PPN 2017) oraz “ESPEN guideline clinical nutrition in neurology”. (Burgos et al. Clin Nutr. 2018)

W tekście dostrzeżono jedynie kilka drobnych uchybień językowych:

Doktorantka niekonsekwentnie używa raz polski raz angielski skrót jednostki chorobowej jaką jest stwardnienie zanikowe boczne (SLA lub w innych miejscach ALS)

W kilku miejscach doszło do nadmiernego skrótu myślowego np.

„wszczepioną radiologicznie gastrostomię endoskopową” zamiast „wytworzoną gastrostomię pod kontrolą radiologiczną”

„SLA jest stanem hipermetabolicznym” zamiast np. „w SLA dochodzi do stanu hipermetabolicznego ustroju”

Rozwinięcia wymaga również stwierdzenie „Wykazano także, że pozytywnym czynnikiem rokowniczym jest hipercholesterolemia i hipertriglicydemia, co może mieć związek ze zwiększonym metabolizmem ”

Przedstawione powyżej nieliczne, drobne uwagi nie umniejszają wartości pracy doktorskiej. Przedstawiona praca nie budzi żadnych wątpliwości co do oryginalności.

Tematyka badawcza rozprawy doktorskiej mgr Beaty Chełstowskiej jest oryginalna, zagadnienie ważne poznawczo, a treść pracy odpowiada tematowi określoneemu w tytule. Na uznanie zasługuje rzetelna dyskusja otrzymanych wyników w oparciu o aktualne i należycie wykorzystane źródła literaturowe.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska 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.) i wnoszę o dopuszczenie mgr Beaty Chełstowskiej do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

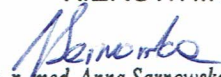
Ze względu na dużą aplikacyjność uzyskanych wniosków, wartość merytoryczną zweryfikowaną ich opublikowaniem w recenzowanych czasopismach naukowych, znajdujących się na liście JRC i wysoko punktowanych w strukturze

oceny Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz biorąc pod uwagę dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki (7 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania $IF= 23,126$) wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy.

Dr hab. n. med. Anna Sarnowska, Prof. IMDiK

INSTYTUT MEDYCYNY
DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. Mirosława Mossakowskiego
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
02-106 Warszawa, ul. A. Pawińskiego 5
Tel. 22 60 86 5 3

Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
KIEROWNIK



dr hab. n. med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK