



**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE**

Wydział Lekarski

Recenzja rozprawy doktorskiej lek Martyny Więcek

**„ Skuteczność wybranych interwencji dietetycznych w nieswoistych chorobach zapalnych
jelit”**

Promotor: prof. dr hab. Grażyna Rydzewska

Promotor pomocniczy: dr n med. Magdalena Kaniewska

Ocena formalna i edytorska pracy

Praca doktorska lek Martyny Więcek została przygotowana w formie monotematycznego cyklu prac. W skład publikacji stanowiących rozprawę doktorską wchodzi trzy prace, w tym jedna praca poglądowa oraz dwie prace oryginalne, dotyczące interwencji dietetycznych u pacjentów u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Prace zostały opublikowane w czasopismach indeksowanych w bazie PubMed, ich łączny wskaźnik oddziaływania wynosi: 13,412 , a punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) wynosi 220.

Cykl stanowią następujące prace:

1. Diet as therapeutic intervention in Crohn's disease . Więcek M, Panufnik P, Pomorska K, Lewandowski K, Rydzewska G. Diet as therapeutic intervention in Crohn's disease. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2022;17(2):96-102.

Punktacja MEiN: 40

2. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. Szczubelek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. Nutrients. 2021; 13(11):4112.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,706

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

3. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. Więcek M, Panufnik P, Kaniewska M, Lewandowski K, Rydzewska G. Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD. *Nutrients*. 2022; 14(21):4562.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 6,70

We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Promotor jest autorem seniorem we wszystkich publikacjach cyklu, a promotor pomocniczy jest współautorem w dwóch pracach oryginalnych. Doktorantka dołączyła do rozprawy doktorskiej oświadczenia współautorów prac, w których deklarowanych jest udział współautorów w tworzeniu publikacji. Oświadczenia te jednocześnie stanowią zgodę współbadaczy na przedłożenie zgłoszonych w ramach cyklu publikacji jako elementów składowych rozprawy doktorskiej lek Martyny Więcek.

Na wszystkie badania Doktorantka uzyskała zgody Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie. Opinie Komisji Bioetycznej stanowią integralny załącznik przedłożonej dokumentacji.

Główną część rozprawy doktorskiej stanowią skany trzech publikacji, wykazanych powyżej. Publikacje zostały przygotowane w języku angielskim, starannie pod względem edytorskim. Są poprzedzone wykazem stosowanych skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim, przedstawieniem założeń i celów pracy, metodyki badań. Rozprawa doktorska jest zakończona podsumowaniem i wnioskami wyprowadzonymi na podstawie wyników badań oraz wykazem 95 pozycji piśmiennictwa.

W podsumowaniu praca doktorska jest przygotowana poprawnie. Nie zgłaszam uwag do aspektu formalno-edytorskiego rozprawy.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

We wstępie Doktorantka omówiła złożoną i nie do końca poznaną patogenezę nieswoistych chorób zapalnych jelit, w której oprócz nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej na obecność

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
w Krakowie

Wydział Lekarski

mikroorganizmów wchodzących w skład mikrobioty jelitowej u osób predysponowanych genetycznie, istotną rolę odgrywają czynniki środowiska, takie jak dieta, czy aktywność fizyczna. Doktorantka omówiła dotychczasowy stan wiedzy na temat wpływu diety na zapadalność i przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit. Przytoczyła wyniki badań oceniających wpływ tzw diety prozapalnej, o wysokiej zawartości czerwonego mięsa, cukrów prostych, ubogobłonnikowej, na zwiększenie ryzyka zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Przedstawiła wyniki wybranych badań naukowych, opartych najczęściej na modelach zwierzęcych, dotyczących wpływu niektórych dodatków do żywności na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Ponadto omówiła na podstawie aktualnej wiedzy wpływ diety przeciwzapalnej, bogatej w warzywa, owoce, nienasycone kwasy tłuszczowe, ryby, produkty pełnoziarniste, orzechy na zmniejszenie zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna zarówno u kobiet jak i mężczyzn. W kolejnej części pacy Doktorantka scharakteryzowała interwencje dietetyczne, w tym całkowite żywienie dojelitowe oraz dietę eliminacyjną w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CDED) w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Zaznaczyła, że pojawiające się w literaturze doniesienia naukowe wskazujące na skuteczność powyższych diet znalazły swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach ECCO-ESPGHAN, dotyczących postępowania z chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna zwłaszcza u dzieci. Autorka przedstawiła również charakterystykę i wskazania do stosowania diety low-FODMAP.

Założenia i cele pracy zostały jasno sformułowane, była to: ocena skuteczności diety eliminacyjnej (CDED) w indukowaniu remisji u pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, ocena jakości życia pacjentów w trakcie stosowania tej diety, ocena stanu odżywienia oraz parametrów biochemicznych u pacjentów stosujących dietę eliminacyjną CDED. Ponadto ocena częstości występowania zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) oraz zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) wśród pacjentów w remisji IBD oraz porównanie skuteczności diety low-FODMAP u pacjentów w remisji IBD z rozpoznanym IBS w zależności od współwystępowania SIBO, jak również ocena wpływu



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

fazy eliminacyjnej diety low-FODMAP na stan odżywienia oraz parametry biochemiczne u pacjentów.

Pierwszym z serii artykułów jest praca podglądowa, pt "Diet as therapeutic intervention in Crohn's disease", opublikowana w Gastroenterology Review w 2022 roku, w której Doktorantka podkreśliła istotny, choć nie końca poznany wpływ czynników środowiska, w tym diety, na etiopatogenezę nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz na ich przebieg. Scharakteryzowała różne sposoby interwencji żywieniowej, w tym dietę eliminacyjną CDED, wpływającą na obniżenie wskaźników zapalnych oraz dietę wegetariańską, w kontekście ich zastosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Odniosła się krytycznie do skuteczności diety bezglutenowej w dietoterapii choroby Leśniowskiego-Crohna. Autorka przedstawiła również zasady stosowania wyłącznego żywienia dojelitowego (EEN) zgodnie z wytycznymi ECCO/ ESPGHAN u dzieci chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Podkreśliła porównywalną skuteczność leczenia żywieniowego ze skutecznością glikokortykosteroidoterapii w leczeniu zmian zapalnych u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy jednoczesnym wyeliminowaniu działań ubocznych związanych ze sterydoterapią w wieku rozwojowym. Zwróciła też uwagę na pojawiające się doniesienia o korzystnym działaniu EEN u dorosłych ze zwięzającą postacią choroby Crohna. Tak więc EEN mogłoby stanowić opcję terapeutyczną w wybranej grupie dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Ważnym aspektem tej publikacji jest również zwrócenie uwagi na częste występowanie niedożywienia zwłaszcza u chorych na chorobę Crohna, które wpływa niekorzystnie na przebieg tej choroby. Może ono wynikać ze zbyt restrykcyjnych ograniczeń dietetycznych u tych pacjentów.

W podsumowaniu tej publikacji, Doktorantka wskazała na istotną rolę interwencji dietetycznej w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej i ograniczaniu stanu zapalnego w ścianie jelita. Ponadto wskazała, że interwencja żywieniowa jest integralną metodą leczenia wielu schorzeń, w tym nieswoistych chorób zapalnych jelit, czego przykładem jest zastosowanie diety eliminacyjnej CDED wraz z częściowym żywieniem dojelitowym (PEN), o udokumentowanie skuteczności leczniczej w indukowaniu remisji u pacjentów z chorobą Crohna.

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

W kolejnej pracy pt: "Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients", opublikowanej w *Nutrients* w 2021 roku, Doktorantka przedstawiła wyniki prospektywnego badania jednoośrodkowego, do którego włączono 32 chorych z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna. Było to jedno z pierwszych badań oceniających skuteczność diety CDED u osób dorosłych, Kryterium włączenia stanowiło uzyskanie punktacji w skali CDAI > 150 punktów. Kryterium wyłączenia stanowiły: modyfikacja leczenia w ciągu ostatnich 8 tygodni w celu uniknięcia wpływu farmakoterapii na uzyskane wyniki badania, jak i nietolerancja lub nadwrażliwość na składniki preparatu Modulen (Nestle Vevey, Szwajcaria), aktualnie trwająca glikokortykosteroidoterapia lub antybiotykoterapia, ponadto obecność ropni lub przetok. W trakcie badania pacjenci zapoznawali się w trakcie konsultacji lekarskich i dietetycznych z zaleceniami dotyczącymi diety eliminacyjnej w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz suplementacji preparatem Modulen. W trakcie trzech wizyt: w chwili rozpoczęcia badania, potem w 6 i 2 tygodniu leczenia, były wykonywane pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne, oceniana aktywność choroby na podstawie wskaźnika CDAI oraz jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza IBDQ. Pierwotny punkt końcowy stanowiło uzyskanie remisji klinicznej w 12 tygodniu leczenia, zdefiniowanej jako CDAI < 150 punktów. Wtórny punktem końcowym było uzyskanie odpowiedzi klinicznej (spadek CDAI o ponad 100 punktów), spadek stężenia kalprotektyny w kale, spadek parametrów stanu zapalnego, poprawa jakości życia (wzrost punktacji IBDQ), poprawa parametrów odżywienia oraz BMI w badanej grupie chorych. Uzyskane wyniki badań wykazały znamienne częstszy odsetek remisji u pacjentów leczonych dietą CDED: 82,1% vs 17,9% w 12 tygodniu badania. Również odpowiedź kliniczną obserwowano znamienne częściej u chorych leczonych CDED w 12 tygodniu badania: 85,7% vs 14,2% badanych. Ponadto wykazano poprawę jakości życia wyrażoną znamienym wzrostem punktacji formularza IBD, a także spadek stężenia kalprotektyny w kale w grupie pacjentów poddanych interwencji dietetycznej. Wśród ograniczeń powyższego badania Doktorantka wymieniła oprócz niskiej liczebności

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
w Krakowie

Wydział Lekarski

badanej grupy, również to, że badanie było prowadzone bez grupy kontrolnej ze względu na pandemię COVID, ograniczającą zastosowanie glikokortykosteroidów ze względu na ich wpływ na odpowiedź immunologiczną, a także brak oceny wygojenia błony śluzowej jelita w badaniu endoskopowym.

Ostatnią pozycją monotematycznego cyklu jest praca pt.: "Low-FODMAP Diet for the Management of Irritable Bowel Syndrome in Remission of IBD," opublikowana w *Nutrients* w 2022 roku. Doktorantka przedstawiła w niej wyniki badań nad skutecznością diety low-FODMAP u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, pozostających w stadium remisji klinicznej, wyrażonej wskaźnikiem CDAI < 150 lub w częściowej skali Mayo: punktacją < 2 oraz stężeniem kalprotektyny w kale < 250 ug/g. Z badań wykluczono pacjentów w stadium zaostrzenia choroby podstawowej, z zakażeniem przewodu pokarmowego, w trakcie modyfikacji farmakoterapii, dietoterapii, a także stosujących leki: antybiotyki, probiotyki, leki prokinetyczne, przeciwbiegunkowe, inhibitory pompy protonowej w określonym przedziale czasowym przed rozpoczęciem lub w trakcie trwania badania. Ponadto z badań zostały wyłączone kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz osoby z nietolerancją laktulozy lub galaktozemią. Wśród pacjentów włączonych do badania przeprowadzano ankietę na podstawie kwestionariusza rzymskiego IV dla dorosłych - moduł IBS, pozwalającą na rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego (IBS). Pacjenci z rozpoznaniem IBS, zgłaszali się trzykrotnie na jednodniową hospitalizację w odstępie 6 tygodni. W trakcie tych wizyt wykonywano pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne krwi, oceniano aktywność choroby podstawowej na podstawie wartości wskaźnika CDAI lub punktacji częściowej skali Mayo. Wykonywano wodorowy test oddechowy w kierunku SIBO, a następnie bez względu na jego wynik włączano sześciotygodniową interwencję dietetyczną w postaci diety low-FODMAP. Pierwotnym punktem końcowym było całkowite ustąpienie bólu brzucha i zmniejszenie nasilenia objawów brzusznych na poziomie co najmniej 50%. Wtórny punkt końcowy stanowiło uzyskanie ujemnego oddechowego testu wodorowego z laktulozą u chorych z rozpoznaniem SIBO oraz poprawa bądź utrzymanie prawidłowych parametrów odżywienia, parametrów wątrobowych

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

i nerkowych oraz stanu zapalnego. Wśród 200 pacjentów włączonych do badania, pozostających w fazie remisji IBD, stwierdzono współwystępowanie IBS w 32,5% przypadków, w większości postać biegunową. Natomiast SIBO został zdiagnozowany u 80 % pacjentów z IBD, spełniających kryteria IBS. Włączenie diety low-FODMAP skutkowało po 6 tygodniach ustąpieniem objawów IBS w 66,1% przypadków, a skuteczność tej diety była porównywalna zarówno u pacjentów chorobą Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W powyższej pracy Doktorantka wykazała skuteczność interwencji dietetycznej low-FODMAP u pacjentów z IBD w fazie remisji, prezentujących objawy IBS, niezależnie od występowania SIBO. Zwróciła ponadto uwagę, że dieta eliminacyjna jaką jest dieta low-FODMAP może wpływać negatywnie na parametry stanu odżywienia pacjentów. Z tego powodu powinna mieć ograniczenia czasu stosowania i należy ją prowadzić pod nadzorem doświadczonego dietetyka.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka podjęła się niełatwego zadania polegającego na zbadaniu skuteczności wybranych interwencji dietetycznych : diety CDED u chorych z IBD w fazie zaostrzenia choroby oraz low-FODMAP u pacjentów w stadium remisji choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, z rozpoznaniem IBS. W obydwu przedłożonych pracach oryginalnych wykazała, że dieta może stanowić skuteczną metodę leczenia pacjentów z IBD. Trudność prowadzenia badań dotyczących wpływu diet na przebieg choroby wynika z problemów ze zmotywowaniem dorosłego pacjenta do rozpoczęcia interwencji dietetycznej, a także ścisłego przestrzegania jej założeń. Stąd mała liczebność badanych grup pacjentów, do której Doktorantka odniosła się krytycznie. Zachęcam ponadto Doktorantkę do uwzględnienia w przyszłych badaniach pogłębionej analizy innych jeszcze oprócz wzrostu, masy ciała, BMI wskaźników antropometrycznych stanu odżywienia, takich na przykład jak: pomiar obwodu ramienia, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia, czy ocena składu masy ciała, celem pełniejszej oceny korelacji stanu odżywienia z parametrami stanu zapalnego.

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Rozprawa doktorska ma charakter nowatorski, a wysoka punktacja publikacji, zarówno w zakresie IF: 13,412, jaki i MNiSW: 220 jest potwierdzeniem dobrego warsztatu badawczego i poprawnego wnioskowania.

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Martyny Wićcek, spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz.1668) i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o **przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Martyny Wićcek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.** Wnioskuje jednocześnie o wyróżnienie rozprawy.

Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii UJ CM

prof. dr hab. med. Małgorzata Zwiolińska-Więsicka
kierownik

Kraków 7 VI 2023

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii

30-688 Kraków, ul. Macieja Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 31 50, fax +48 12 400 31 67

e-mail: gastroenterologia@cm-uj.krakow.pl, www.kgih.wl.cm.uj.edu.pl