



**KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

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

Prof. dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Mail: piotreder@ump.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. MARTYNY WIĘCEK

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Kaniewska



OCENA FORMALNA I EDYTORSKA PRACY

Rozprawa doktorska Pani lek. Martyny Więcek została przygotowana w trybie monotematycznego cyklu prac. W skład cyklu wchodzi trzy artykuły – dwa oryginalne i jeden o charakterze przeglądowym. Prace te zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych, indeksowanych w bazie PubMed, a ich łączny wskaźnik oddziaływania *Impact Factor* wynosi 13.412, natomiast punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) – 320 pkt.

Cykl stanowią następujące prace:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, promotor - autorem seniorem, natomiast promotor pomocniczy jest współautorem dwóch prac, wchodzących w skład cyklu. Doktorantka do rozprawy doktorskiej dołączyła oświadczenia wszystkich współautorów prac, w których deklarowany jest udział poszczególnych osób w powstanie artykułów.

Na wszystkie badania Autorka uzyskała zgodę odpowiedniej komisji bioetycznej. Opinia komisji bioetycznej stanowi integralny załącznik przedłożonej recenzentowi dokumentacji.

Rozprawa składa się z omówienia dostępnej wiedzy w zakresie interwencji dietetycznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ), a następnie przedstawione zostały założenia, cele oraz metodologia analiz badawczych. W kolejnej części załączono



skany publikacji, stanowiących cykl. W następnym rozdziale w sposób zwięzły podsumowano wyniki badań i sformułowano zbiorczo wnioski. Piśmiennictwo obejmuje 95 pozycji literaturowych, numerowanych zgodnie z kolejnością cytowania. Przygotowane zostało starannie, w sposób konsekwentny. Autorka przygotowała także wykaz stosowanych skrótów oraz spis tabel i rycin, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z dysertacją. Zgodnie z przyjętymi powszechnie zasadami, Doktorantka zamieściła także streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Nie mam praktycznie żadnych uwag do strony formalnej i edytorskiej pracy. Kwestią do dyskusji jest zasadność braku zamieszczenia w omówieniu publikacji, chociażby w sposób skrótowy, wyników. Oczywiście szczegółowe wyniki analiz Czytelnik odnajduje w artykułach, będących podstawą cyklu, ale stworzenie krótkiego rozdziału (tak jak uczyniono to w odniesieniu do celów, metodologii i wniosków w rozdziałach nr 8, 9 i 11), prezentującego najważniejsze dane liczbowe, nieco ułatwiłoby czytelnikowi śledzenie toku rozumowania Autorki.

Podsumowując, pod względem formalnym i edytorskim nie zgłaszam istotnych uwag do dysertacji.

OCENA MERYTO_RYCZNA PRACY

W ostatnich latach dokonuje się znaczny postęp w terapii NChZJ. Pojawiają się nowe możliwości zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie, charakteryzujących się dużym potencjałem gojenia zmian zapalnych przewodu pokarmowego. Kolejnym wyraźnym trendem w postępowaniu zachowawczym w NChZJ jest rosnące zainteresowanie interwencjami nefarmakologicznymi, spośród których najwięcej nadziei wiąże się z modyfikacjami dietetycznymi. Fakt ten jest oczywistą konsekwencją rosnącej wiedzy na temat kluczowej roli nieprawidłowych zwyczajów żywieniowych w patogenezie przewlekłego stanu zapalnego przewodu pokarmowego w NChZJ. To właśnie nieprawidłowa dieta, bogata w wysoko przetworzone składniki, uważana jest za najważniejszy czynnik środowiskowy, który u osoby predysponowanej genetycznie może promować dysbiozę, co skutkuje aktywacją nieprawidłowo przebiegającej kaskady zjawisk immunologicznych, prowadzących do uszkodzenia ściany jelita oraz objawów ogólnoustrojowych, spotykanych w NChZJ. Biorąc pod uwagę te fakty, a także mając na uwadze rosnącą świadomość pacjentów i ich zainteresowanie rolą diety w ewentualnym modyfikowaniu przebiegu choroby, należy uznać temat podjęty w dysertacji Pani lek. Martyny Więcek za w pełni uzasadniony.

Celem pierwszej pracy oryginalnej, wchodzącej w skład cyklu, była ocena przydatności diety CDED (ang. Crohn's Disease Exclusion Diet) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Dobrym wprowadzeniem do tej analizy jest praca przeglądowa również wchodząca w skład ocenianego osiągnięcia naukowego, w której Pani lek Martyna Więcek wraz ze współautorami przedstawia w sposób bardzo przejrzysty a jednocześnie wyczerpujący, obecny stan wiedzy, dotyczący zastosowania różnych dietetycznych interwencji terapeutycznych w ChLC.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie miało charakter prospektywny, jednośrodkowy. Włączono do niego 32 chorych z zaostrzeniem ChLC, u których zastosowano dietę eliminacyjną CDED. W pracy posłużono się ściśle zdefiniowanymi kryteriami czasowymi, odnoszącymi się do stosowania innych leków, dzięki którym zredukowano możliwość interferencji ich ewentualnego efektu terapeutycznego z wpływem zastosowanej interwencji dietetycznej na przebieg ChLC. Umożliwiło to ocenę rzeczywistej korzyści klinicznej z wdrożenia diety CDED w badanej grupie. W trakcie obserwacji odbyły się trzy wizyty – przed włączeniem terapii, po 6 i po 12 tygodniach stosowania diety. W tak zdefiniowanych punktach czasowych oceniano m.in. stan kliniczny pacjentów (poprzez wyliczenie indeksu Crohn's Disease Activity Index – CDAI), jakość życia, stan odżywienia, a także szereg parametrów laboratoryjnych, odzwierciedlających aktywność ChLC, spośród których najważniejsze to stężenie białka C-reaktywnego w surowicy krwi, morfologia krwi obwodowej i stężenie kalprotektyny w kale. Autorka wykazała, że dieta CDED była dobrze tolerowana przez chorych i u znacznego odsetka z nich umożliwiła osiągnięcie remisji klinicznej, a także istotnie poprawiła jakość życia. Co ważne, w obserwacji 12-tygodniowej zaobserwowano również znamienne spadki stężenia kalprotektyny w kale. W dyskusji pracy Autorka konkluduje, że dieta eliminacyjna CDED może stanowić wartościową opcję terapii u dorosłych pacjentów z aktywną postacią ChLC. Jednocześnie, co warto podkreślić, Autorka wskazuje na ograniczenia swojej analizy badawczej, zwracając uwagę na obserwacyjny charakter badania z brakiem kontroli w postaci interwencji porównawczej (np. z użyciem placebo, którym w tym przypadku zapewne powinna być dieta typu sham). Wskazuje także na brak oceny wpływu diety CDED na aktywność endoskopową ChLC. Te krytyczne uwagi Autorki świadczą o tym, że potrafi w sposób dojrzały i obiektywny analizować wyniki swoich badań.

Uważam, że omawiana praca, pomimo pewnych ograniczeń, jest niezwykle ważna z klinicznego punktu widzenia. To pierwsza tego typu analiza, która wykazała, że dieta CDED

może być przydatna u dorosłych pacjentów z ChLC. Badania Autorki mają więc charakter prekursorowy i być może staną się inspiracją dla kolejnych inicjatyw, które legną u podstaw zmiany zasad terapii ChLC z wyeksponowaniem roli interwencji dietetycznych u wybranych chorych. Już teraz wiemy, że planowana jest realizacja w Polsce badania, finansowanego z funduszy Agencji Badań Medycznych, oceniającego w sposób randomizowany, kontrolowany placebo, przydatność diety CDED w liczniejszej grupie pacjentów z ChLC. W badaniu tym ośrodek reprezentowany przez Doktorantkę odgrywał będzie jedną z wiodących ról.

Do omawianej pracy nie mam istotnych uwag merytorycznych. Chciałbym jednak zadać kilka pytań, licząc na dyskusję w trakcie publicznej obrony niniejszej rozprawy doktorskiej. Po pierwsze, jednym z kluczowych pytań, na które trzeba będzie znaleźć w najbliższym czasie odpowiedź, jest kwestia doboru pacjentów, którzy potencjalnie odnieśliby największą korzyść z zastosowania diety CDED. Jacy pacjenci byłiby idealnymi kandydatami do takiej formy terapii? U kogo będziemy mogli pomyśleć o bezpiecznym wdrożeniu diety eliminacyjnej z realną nadzieją na korzyść kliniczną i bez nadmiernego ryzyka, że czas poświęcony na wdrożenie tej niełatwej interwencji leczniczej będzie czasem zmarnowanym, w którym jednak można było zastosować farmakoterapię? Pytanie to jest zasadne szczególnie w obliczu dynamicznie poszerzającego się armamentarium nowych leków w NChZJ. Dlatego też chciałbym dowiedzieć się, czy w omawianej pracy podejmowano próbę oceny potencjalnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na zastosowanie diety CDED? Być może zidentyfikowanie takich czynników ułatwiłoby w przyszłości właściwe pozycjonowanie tej formy leczenia? Czy wyjściowa ciężkość przebiegu choroby miała znaczenie? Być może nie (przynajmniej, jeśli ciężkość przebiegu ocenimy na podstawie wartości CDAI), jako że Doktorantka wykazuje, że spośród czterech pacjentów z wyjściowo ciężką postacią ChLC, aż trzech uzyskało remisję w 12 tygodniu obserwacji. Czy czas trwania choroby, dotychczasowa „przeszłość” terapeutyczna pacjentów, lokalizacja zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym mają przełożenie na oszacowanie prawdopodobieństwa skutecznego zastosowania diety CDED w ChLC? Tych danych Autorka nie podaje w pracy, ale na pewno nimi dysponuje. Być może kontynuacja tej ciekawej analizy badawczej z uwzględnieniem tych i innych parametrów na większej grupie chorych pozwoliłaby znaleźć odpowiedź na to nurtujące każdego klinicystę pytanie, odnoszące się do zasad kwalifikacji poszczególnych chorych do danej interwencji terapeutycznej.

W drugiej pracy oryginalnej, uwzględnionej w cyklu publikacji, Autorka postanowiła zbadać przydatność diety low-FODMAP u pacjentów z NChZJ, którzy pozostają w remisji choroby podstawowej, ale prezentują objawy, spełniające kryteria diagnostyczne zespołu

jelita nadwrażliwego (ZJN). Doktorantka wykazała, że omawiana interwencja terapeutyczna jest skuteczna w redukcji nasilenia tych objawów niezależnie od tego, czy wyjściowo stwierdzano zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego w wodorowym teście oddechowym. Obserwacja ta jest niezwykle ciekawa i ważna z praktycznego punktu widzenia. Także w przypadku tej pracy Autorka potrafiła celnie wskazać zarówno mocne, jak i słabsze strony przeprowadzonej analizy badawczej. W związku z powyższym nie mam istotnych uwag krytycznych wobec omawianej publikacji. Chciałbym jednak w tym miejscu poruszyć dwa wątki, które zwróciły moją uwagę podczas lektury pracy. Po pierwsze – Autorka używa zamiennie sformułowań „pacjenci z rozpoznaniem ZJN i NChZJ” oraz „pacjenci z NChZJ, którzy spełniają kryteria diagnostyczne ZJN”. Według mojej oceny oba sformułowania nie oznaczają tego samego i wydaje mi się, że bardziej trafne jest określenie, według którego mamy raczej do czynienia z objawami przypominającymi ZJN (IBS - like syndrome) i spełniającymi kryteria diagnostyczne tego schorzenia u chorych z NChZJ, niż z rzeczywistym współistnieniem obu chorób. Ta wątpliwość szczególnie odnosi się do pacjentów z ChLC, gdyż za kryterium remisji przyjęto CDAI < 150 pkt. oraz wartość stężenia kalprotektyny w kale < 250 µg/g. Powszechnie natomiast wiadomo o ograniczeniach zastosowania wskazanego kopromarkera (pomimo jego bardzo wielu niepodważalnych zalet) w detekcji stanu zapalnego w jelicie cienkim w ChLC. Stąd moim zdaniem nie można jednoznacznie wykluczyć, że w tej grupie pacjentów mieliśmy jednak do czynienia z jakąś formą rezydualnego zapalenia, które mogłoby być współodpowiedzialne za stwierdzane objawy przypominające symptomy ZJN. Po drugie – Autorka zwróciła uwagę na możliwy negatywny wpływ zastosowania diety low-FODMAP na stan odżywienia pacjentów. Rzeczywiście, w 6 tygodniu obserwacji doszło do istotnego statystycznie spadku wartości indeksu masy ciała, ale sądząc po odchyleniu standardowym, wydaje się że nadal żaden z chorych nie spełniał kryteriów niedowagi. Jednocześnie Autorka stwierdza, że spadek stężenia hemoglobiny, pomimo że istotny statystycznie, nie jest istotny klinicznie. Według mojej oceny nie należy jednak lekceważyć zaobserwowanej zmiany tego parametru, zwłaszcza jeśli spojrzymy także na znamieny spadek stężenia albuminy i graniczne pod względem istotności statystycznej obniżenie stężenia białka całkowitego. Konkludując, nieco inaczej interpretując niektóre wyniki uzyskane w pracy, podzielam obawy Doktorantki, dotyczące długofalowego bezpieczeństwa omawianej interwencji dietetycznej w NChZJ. Z pewnością taka forma terapii nie może być zlecana rutynowo, powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem doświadczonego i kompetentnego dietetyka. Być może należałoby także nieco zmodyfikować ramy czasu trwania eliminacji poszczególnych pokarmów. Dodatkowo, według mnie

bezwzględnie należy dążyć do obiektywnego wykluczenia obecności zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym przed wdrożeniem diety low-FODMAP.

PODSUMOWANIE

Całość pracy doktorskiej lek. Martyny Więcek oceniam bardzo pozytywnie. Autorka przeprowadziła wartościowe badanie, wykazała się samodzielnością i dojrzałością naukową. Uważam więc, że oceniana praca doktorska **spełnia wszelkie warunki ustawowe (w tym określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”, Dz. U. 2018 poz. 1668), stawiane tego typu dysertacjom.** Dodatkowo, jestem pełen uznania dla Doktorantki oraz Promotorów za bardzo odważne formułowanie hipotez badawczych i podjęcie trudu przeprowadzenia analiz, które mogą stanowić w przyszłości podwaliny pod zmianę zasad terapii NChZJ (na obecnym etapie głównie ChLC). Biorąc pod uwagę tę odwagę badawczą, nowatorski charakter przeprowadzonych analiz i bardzo realną możliwość potencjalnego przełożenia wniosków z dysertacji na codzienną praktykę kliniczną, uważam że **praca zasługuje na wyróżnienie.** W opinii tej utwierdza mnie fakt opublikowania wyników w międzynarodowych czasopismach naukowych o wysokich współczynnikach oddziaływania (całkowity IF 13.412, MEiN 320).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego **wniosek o dopuszczenie lek. Martyny Więcek do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą oraz wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

7.6.2023.

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