



Warszawa 22.03.2023

dr hab. n. med. Karolina Kędzierska -Kapuza

Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii

PIM MSWiA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Recenzja rozprawy doktorskiej Lek. Wiktorii Feret

“Ocena stanu odżywienia i jego wpływu na parametry gospodarki żelazowej u pacjentów przewlekle hemodializowanych”

Postępujące wyniszczenie i jego następstwa są częstym zjawiskiem u pacjentów hemodializowanych, jednak jak dotąd nie opracowano skutecznych metod radzenia sobie z nim. Przedstawiona mi do recenzji praca jest kompilacją dwóch oryginalnych publikacji naukowych dotyczących wpływu zespołu niedożywienia-zapalenia na rozwój oporności na erytropoetynę w populacji pacjentów dializowanych. Analizowany jest wpływ składu ciała i wybranych cytokin na ten proces oraz proponowane są możliwe interwencje, które mogą poprawić wyniki leczenia i stanu odżywienia pacjentów. W wielu ośrodkach dializ nie prowadzi się regularnego monitoringu stanu odżywienia pacjentów, chociaż nie wymaga to zaawansowanych narzędzi i pozwala na wcześniejsze, właściwe interwencje kliniczne.

Z tych właśnie powodów podjęcie przez Doktorantkę tematu analizy stanu odżywienia i jego wpływu na parametry gospodarki żelazowej u pacjentów przewlekle



hemodializowanych jest w pełni uzasadnione.

Rozprawę doktorską stanowi zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 r. Poz. 1789

Rozprawa doktorska to cykl dwóch oryginalnych publikacji naukowych o łącznej punktacji Impact Factor 11,67 oraz 280 punktów MEiN i posiada typowy dla tego typu pracy układ, na który składają się: wstęp, cel pracy, materiał i metody, omówienie wyników, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim. Materiał przedstawiony jest na 64 stronach, na stronach 30-62 przedstawiono 2 publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej.

W skład cyklu wchodzi następujące prace:

1. Feret, W.; Safranow, K.; Ciechanowski, K.; Kwiatkowska, E. How Is Body Composition and Nutrition Status Associated with Erythropoietin Response in Hemodialyzed Patients? A Single-Center Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2426. <https://doi.org/10.3390/jcm11092426>

Impact Factor: 4.964, punktacja MNiSW: 140

2. Feret, W.; Safranow, K.; Kwiatkowska, E.; Daniel, A.; Ciechanowski, K. Malnutrition and Erythropoietin Resistance among Patients with End-Stage Kidney Disease: Where Is the Perpetrator of Disaster? *Nutrients* 2022, 14, 5318. <https://doi.org/10.3390/nu14245318>

Impact Factor: 6.706, punktacja MNiSW: 140



Wstęp, zwięzły, przybliży badane zjawisko stanu niedożywienia-zapalenia i niedokrwistości u pacjentów hemodializowanych oraz uzasadnia podjęcie tematu pracy.

Celem pracy było przeprowadzenie badań poszerzających wiedzę w zakresie oceny stanu odżywienia, stanu zapalnego oraz hormonu sytości jakim jest leptyna i próba powiązania tych obserwacji z parametrami gospodarki żelazowej i opornością na ESA u pacjentów hemodializowanych.

Autorka przedstawiła też cele szczegółowe, czyli:

1. Ocena stanu odżywienia chorych dializowanych za pomocą zaawansowanych metod antropometrycznych (pomiar bioimpedancji) oraz dedykowanej skali MIS (ang. Malnutrition Inflammation Score). Ocena związku stanu odżywienia pacjentów hemodializowanych z ich parametrami gospodarki żelazowej i opornością na erytropoetynę;
2. Próba określenia wpływu wybranych cytokin prozapalnych (IL-18, IL-6, TNF- α , IL-1- α) oraz leptyny na nasilenie oporności na erytropoetynę, wyrażanej wskaźnikiem ERI oraz niedożywienie określone za pomocą skali MIS;
3. Zaproponowanie potencjalnych interwencji mających na celu optymalizację leczenia erytropoetyną oraz zmniejszenie skali niedożywienia w grupie chorych dializowanych.

Cele te przedstawione w sposób jednoznaczny są konsekwentną próbą wyjaśnienia wątpliwości przedstawionych we Wstępie. Autorka pracy postawiła sobie ambitny cel którym była kompleksowa ocena zjawiska niedożywienia, stanu zapalnego oraz oporności na erytropoetynę w specyficznej grupie pacjentów jaką są chorzy hemodializowani.



W pierwszej publikacji podjęto temat w jaki sposób skład ciała i stan odżywienia są związane z odpowiedzią na erytropoetynę u pacjentów poddawanych hemodializie.

Grupę badaną oceniano nie tylko kwestionariuszem żywieniowym, ale również badaniem składu ciała. Oporność na erytropoetynę obliczono na podstawie 6 miesięcy leczenia.

Obserwacja mająca na celu ocenę ogólnej śmiertelności trwała 18 miesięcy.

Opisano ograniczenia pracy: badanie wykonano u stosunkowo niewielkiej ilości pacjentów i było badaniem jednoośrodkowym. Tylko dwa powiązania ERI (dodatkowo z całkowitym wynikiem MIS i negatywne z eGFR) pozostały istotne po korekcie Bonferroniego dla wielokrotnych testów.

W publikacji drugiej przedstawiono wyniki zależności niedożywienia i oporności na erytropoetynę wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Opisano ograniczenia pracy: badanie to opierało się na stosunkowo małej próbie, ponieważ przeprowadzono je w jednym ośrodku dializ. Analiza mocy dla takiej próbki nie została wykonana. Autorzy uważają, że powtarzalne pobieranie krwi na cytokiny i poziomy leptyny podczas obserwacji, w połączeniu z analizą składu ciała, może dostarczyć więcej cennych danych dotyczących dynamiki rozwoju MIS i oporności na erytropoetynę. Niestety, ze względu na brak funduszy nie udało się tego zrealizować.

Podsumowanie i wnioski

Podsumowanie wyników przedstawia w sposób jasny i przejrzysty uzyskane dane pozwalając na analizę kluczowych punktów badania. Przedstawiona rozprawa poszerza wiedzę na temat zjawiska niedożywienia, stanu zapalnego oraz oporności na



erytropoetynę u chorych hemodializowanych.

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto następujące wnioski:

1. Należy aktywnie badać przyczyny niepowodzenia EPO u pacjentów hemodializowanych.
2. Dogłębnej oceny można dokonać za pomocą prostych narzędzi, takich jak analiza składu ciała i/lub klasyfikacja za pomocą skali MIS.
3. Niedożywieni pacjenci są bardziej narażeni na rozwój oporności na EPO.
4. Najbardziej krytycznymi składnikami organizmu w zapobieganiu oporności na ESA wydają się być tkanka tłuszczowa, ze względu na jej działanie hormonalne w układzie adipokina – leptyna.
5. Przewodnienie sprzyja rozwojowi oporności na erytropoetynę.
6. Kąt fazowy może być użytecznym wskaźnikiem stanu zdrowia organizmu, a jego wartość maleje wraz z wysoką ekspresją IL-6.
7. Nasilone reakcje zapalne, objawiające się głównie zwiększonym stężeniem IL-6, oraz wyższe wyniki MIS były związane z gorszą odpowiedzią na EPO.
8. Potencjalne interwencje mające na celu zahamowanie progresji dystroficznych zespołów zapalnych mogą obejmować: (1) modulację adipokin i sygnalizacji związanej z cytokinami, (2) poprawę jakości dializy poprzez dobór biokompatybilnych błon w celu lepszego usuwania toksyn mocznicowych oraz (3) stałe odżywianie doradztwo.
9. Zapobieganie niedożywieniu powinno być częścią ogólnego podejścia do leczenia



niedokrwistości u pacjentów dializowanych, ponieważ nie tylko leczy samą niedokrwistość, ale także poprawia wyniki i jakość życia pacjentów.

10. Lekarze prowadzący chorych leczonych nerkozastępczo powinni tworzyć multidyscyplinarny zespół składający się z dietetyków i fizjoterapeutów, aby zapewnić odpowiednią podaż makro- i mikroelementów w diecie, zmniejszyć stres oksydacyjny, zapobiegać utracie tkanki tłuszczowej i przeciążeniu płynami oraz poprawić codzienny poziom samopoczucia pacjenta.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa poszerza wiedzę na temat stanu odżywienia, stanu zapalnego, parametrów gospodarki żelazowej oraz oporności na ESA u pacjentów hemodializowanych.

Z punktu widzenia recenzenta mocną stroną pracy jest fakt, że nie ma zbyt wielu prac poświęconych tej tematyce. Godny podkreślenia jest również fakt opublikowania prac w bardzo dobrych i wysoko punktowanych zagranicznych czasopismach branżowych, co pozwoli na szersze upowszechnienie wyników badań i wykorzystanie ich w praktyce.

Piśmiennictwo na którym opierała się autorka w znacznej większości są to prace anglojęzyczne pochodzące z ostatniego 10-lecia zamieszczone w renomowanych czasopismach zagranicznych.

Najbardziej brakuje omówienia obu prac, które stały się podstawą rozprawy doktorskiej. Opisane ograniczenia, które pojawiają się jako podsumowanie obu oryginalnych publikacji w języku angielskim powinny być zamieszczone w rozprawie, po



wnioskach.

Brakuje również oznaczenia greliny i adipokiny, które wspólnie z leptyną stanowią układ hormonalny odpowiedzialny za uczucie głodu i sytości.

Z punktu widzenia recenzenta, ważne byłoby poruszenie tematu insulinooporności w badanej grupie chorych. Insulinooporność wątrobowa i obwodowa jest zjawiskiem powszechnym u pacjentów z PChN w stadiach 4-5 oraz podczas terapii nerkozastępczej, ma to związek m.in. z przewlekłym stanem zapalnym, sarkopenią oraz stresem oksydacyjnym. Analiza składu ciała – metodą bioimpedancji jest wzorcową metodą wykazującą typową kumulację tłuszczu w rejonie otrzewnej. W uzupełnieniu rozpoznania IO należałoby wykonać pomiar glikemii i insulinemii na czczo z obliczeniem HOMA –IR – z reguły u pacjentów z PChN wynosi >4 . Warto było oznaczyć profil lipidowy- gdyż podwyższone stężenie TG i LDL oraz niski HDL są typowymi znaleziskami u pacjentów z PChN i insulinoopornością. Uważam, że powiązanie zjawiska insulinooporności ze stanem niedożywienia i opornością na ESA byłoby niezwykle ciekawe i nowatorskie.

Praca doktorska lekarz Wiktorii Feret jest ambitna, poświęcona niezwykle ważnej i bardzo ciekawej tematyce, stanowczo zbyt rzadko poruszanej w literaturze światowej i polskiej. Z punktu widzenia recenzenta, czyli nefrologa przedstawiona do oceny praca jest niezwykle istotna gdyż skupia się na stanie odżywienia pacjentów dając praktyczne zalecenia dla lekarzy opiekujących się chorymi hemodializowanymi.

Opracowanie stanowi samodzielny dorobek naukowy. Publikacje, które stały się podstawą rozprawy doktorskiej pochodzą z czasopism zagranicznych o szerokim zasięgu odbiorców, sumaryczny impact factor tych prac wynosi 11,67, co stanowi imponujący



wynik. Przytoczone wyżej uwagi, wynikające z konieczności wypełnienia powierzonej mi funkcji, nie wpływają na moją pozytywną ocenę pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie pani lekarz Wiktorii Feret do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wartość naukową wyników oraz ich opublikowanie w bardzo prestiżowych czasopismach o sumarycznym IF 11,67 stawiam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Dr hab. Karolina Kędzierska-Kapuzo,
prof. CMKP w Warszawie