

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Dietetyki Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Wołoszyk pt:

**ANALIZA WYBRANYCH CZYNNIKÓW RYZYKA
SERCOWO-NACZYNIOWEGO W POPULACJI PACJENTÓW Z
PRZESZCZEPIENIEM NERKI**

Rozprawa doktorska pani mgr Pauliny Wołoszyk dotyczy oceny znaczenia wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych po przeszczepieniu nerki, przede wszystkim asymetrycznej dimetyloargininy i czynnika wzrostu fibroblastów 23. Uwzględniono również nawyki żywieniowe, przyrost masy ciała po zabiegu, komponenty składu masy ciała, otyłość, niedożywienie, stan zapalny, profil kwasów tłuszczowych oraz częstość występowania chorób kardiologicznych w badanej grupie chorych. Rozprawa jest napisana w formie cyklu 7 publikacji (1 pogładowej i 6 oryginalnych) o łącznym IF 13,429 i punktów MNiSW 345, na który składają się:

Praca pogładowa:

1. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2018) Otyłość i pooperacyjny przyrost masy ciała u biorców przeszczepu nerki. Forum Nefrol. 11(4): 250-255.
IF=0; MNiSW=5.000

Prace oryginalne:

2. Wołoszyk-Chojecka P., Małgorzewicz S., Chamienia A., PuchalskaReglińska E., Dębska-Ślizień A. (2022) Prevalence of cardiovascular diseases in kidney transplant recipients and its relationship with asymmetric dimethylarginine, fibroblast growth factor-23 and multiple inflammatory markers. Acta Biochim Pol. 69(4):847-854.
IF=2,349 ; MNiSW= 70.000

3. Czaja-Stolc S., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia, A., Chmielewski M., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A. (2022) Nutritional Predictors of Cardiovascular Risk in Patients after Kidney Transplantation-Pilot Study. *Transplantology*. 3(2): 130-138.

IF=0; MNiSW= 5.000

4. Mika A., Halinski Ł.P., Sledzinski T., Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Dardzinska J., Debska-Slizień A., Chmielewski M. (2021) Analysis of Serum Fatty Acids Profile in Kidney Transplant Recipients. *Nutrients*. 13(3): 805.

IF=6,706; MNiSW=140.000

5. Wasilewska E., Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Jassem E., Dębska-Ślizień A. (2021) Impact of tobacco smoking on pulmonary and kidney

57
function after successful kidney transplantation - A single-centre pilot study. *Acta Biochim Pol.* 68(4):717-724.

IF=2,349; MNiSW=70.000

6. Wołoszyk P., Małgorzewicz S., Chamienia A., Dębska-Ślizień A. (2020) Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 52(8): 2352-2356.

IF=1,066; MNiSW=40.000

7. Małgorzewicz S., Wołoszyk P., Chamienia A., Jankowska M., Dębska-Ślizień A. (2018) Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 50(6): 1786-1789.

IF=0,959; MNiSW=15.000

Ponadto rozprawa obejmuje zwięzły opis przeprowadzonych badań, na który składają się: wprowadzenie, charakterystyka problemu naukowego, omówienie wyników, dyskusja, podsumowanie/wnioski oraz piśmiennictwo.

Wprowadzenie jest syntetyczne, omawia nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak ADMA oraz FGF-23. Część rozprawy opisująca charakterystykę problemu naukowego obejmuje opis celów pracy, które zostały sformułowane w sposób jasny. Należały do nich:

- Analiza wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, występujących w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki ze szczególnym

uwzględnieniem roli oraz charakterystyki markerów stanu zapalnego, ADMA i FGF-23.

- Charakterystyka częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych w badanej populacji biorców przeszczepu.
- Ocena stanu odżywienia, składu masy ciała, nawyków żywieniowych oraz stopnia przyrostu masy ciała wśród chorych po przeszczepieniu nerki.
- Analiza zaburzeń w profilu kwasów tłuszczowych w organizmie biorców oraz ich wpływu na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
- Ocena wpływu palenia wyrobów tytoniowych na funkcje układu oddechowego oraz przeszczepionego narządu w populacji pacjentów po zabiegu transplantacji nerki.

Dalej Doktorantka wymienia publikacje, które składają się na rozprawę doktorską.

Kolejny rozdział pracy jest poświęcony syntetycznemu omówieniu zagadnień poruszanych w poszczególnych publikacjach. Pierwsza z omawianych publikacji ma charakter poglądowy i omawia problematykę otyłości i pooperacyjnego przyrostu masy ciała u biorców przeszczepu nerki.

Kolejna publikacja, oryginalna, poświęcona jest częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki i ich zależności od ADMA, FGF-23 oraz markerów stanu zapalnego. Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny. Porównano w nim 132 pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 40 osób w grupie kontrolnej będących w stadium 3-5 PChN. Dokładnie opisano metodologię badania. Stwierdzono, że biorcy przeszczepu, u których wykazano zaburzenia w składzie masy ciała, na które składały się nadwaga bądź otyłość ($BMI \geq 25$), przy jednocześnie obniżonym wskaźniku beztłuszczowej masy ciała < 12 (LTI; $11,56 \pm 1,37 \text{ kg/m}^2$) i podwyższonym wskaźniku tkanki tłuszczowej > 14 (FTI; $16,59 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$) – prezentowali istotny statystycznie, około 2-krotnie podwyższony poziom hs-CRP ($6,51 \pm 4,68 \text{ mg/L}$ vs. $3,14 \pm 3,14 \text{ mg/L}$) w porównaniu do biorców o prawidłowym zakresie powyżej wymienionych parametrów ($BMI < 25$, $LTI > 12$, $FTI < 14$). W grupie biorców stwierdzono znacznie podwyższone stężenie FGF-23 w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem ADMA ($r = -0.41$, $p < 0.05$) a albuminą w surowicy oraz dodatnią korelację ze stanem przewodnienia organizmu (OH%, $r = 0.28$, $p < 0.05$). Dalej doktorantka opisuje zależności badanych parametrów od rodzaju zastosowanej

farmakoterapii. Ponadto należy podkreślić, że wielowymiarowy model regresji potwierdził, że stan odżywienia oceniony według SGA oraz stężenie albuminy w surowicy krwi, może mieć istotny wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych w badanej grupie biorców przeszczepu nerki. Autorka podsumowuje, że stan odżywienia, stężenie markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonna naczyniowego są zdecydowanie zaburzone w grupie pacjentów po zabiegu transplantacji nerki.

Trzecia publikacja, również oryginalna, poświęcona jest żywieniowym predyktorom ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny. W grupie pacjentów, w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdzono statystycznie istotne wyższe wartości FT(%), stężenia ADMA, FGF-23 i hs-CRP, a niższe prealbuminy, albuminy i eGFR. W grupie pacjentów z ADMA >0,66 $\mu\text{mol/l}$ zaobserwowano wyższe stężenie hs-CRP i niższy wskaźnik eGFR niż u pozostałych pacjentów. Czynniki wzrostu fibroblastów 23 dodatnio korelowały ze stężeniem hs-CRP ($R=0,4$; $p<0,05$), natomiast negatywnie z wynikiem eGFR CKD-EPI ($R=-0,5$; $p<0,05$). Cukrzyca w grupie badanej wiązała się z wyższymi stężeniami ADMA i hs-CRP. Nadmierna masa ciała dotyczyła 65,2% pacjentów, natomiast niedożywienie na podstawie wskaźnika BMI rozpoznano u 5% , natomiast na podstawie skali 7-SGA u 39% pacjentów rozpoznano łagodne niedożywienie lub zagrożenie niedożywieniem.

Czwarta publikacja jest poświęcona wpływowi palenia tytoniu na funkcjonowanie układu oddechowego i nerek u pacjentów po przeszczepieniu nerki. U pacjentów tych wykonano badanie spirometryczne, badania antropometryczne i laboratoryjne. Do stwierdzonych najczęściej występujących dysfunkcji układu oddechowego, wśród aktualnych palaczy, w porównaniu do niepalących, należały: nietolerancja wysiłku fizycznego (58% vs. 12,5%), uporczywy kaszel (41,6% vs. 9%), duszność (58% vs. 9%). Ponadto w badaniu spirometrycznym wykazano znaczące różnice pomiędzy czynnymi palaczami a osobami wolnymi od nałogu nikotynowego, w zakresie takich parametrów jak: FEV1, FEV1/FVC, PEF i MMEF. Niekorzystny wpływ palenia papierosów na funkcje graftu zaobserwowano jedynie w grupie czynnych palaczy – przed i po zabiegu przeszczepienia nerki.

Kolejna publikacja dotyczy profilu kwasów tłuszczowych w surowicy u osób po przeszczepieniu nerki. U przebadanych pacjentów, w porównaniu do osób zdrowych, stwierdzono obniżony poziom cholesterolu HDL, wyższe stężenia TG oraz liczne

zaburzenia w profilu kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. Obniżony poziom wykryto w przypadku długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z wyjątkiem kwasu palmitynowego, bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, wybranych kwasów tłuszczowych o rozgałęzionym łańcuchu i prawie wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z wyjątkiem kwasu dokozaheksaenowego, dokozapentoenowego oraz kwasu adrenowego, natomiast podwyższony poziom wykazano tylko w przypadku dwóch kwasów tłuszczowych należących do MUFA – palmitooleinowego oraz oleinowego. Wyraźnie zaburzony profil kwasów tłuszczowych szczególnie wykazywali biorcy we wczesnym okresie po zabiegu, krótszym niż 1 miesiąc. Co ważne, profil kwasów tłuszczowych w wraz z czasem, który upłynął od przeszczepienia nerki wykazywał tendencję do normalizacji. Zaobserwowano podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych o działaniu prozapalnym (średnio- i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, 9:0, 12:0, 14:0, DPAn6) oraz obniżone stężenie korzystnych kwasów tłuszczowych, pozyskiwanych z diety (wybrane BCFA, 17:0). Pacjenci z obniżoną funkcją nerek mieli niższe stężenia EPA i ALA i większości VLCFA, natomiast wyższe kwasów tłuszczowych 18:1, 11:0 i 16:0. Uzyskane wyniki sugerują, że nasilone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek może wynikać częściowo z zaburzonego profilu kwasów tłuszczowych.

Osobna publikacja jest poświęcona przyrostowi masy ciała po przeszczepieniu nerki. W przebadanej grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących trójlekowy schemat leczenia immunosupresyjnego opartego o glikokortykosteroidy, obecność cukrzycy stwierdzono u co trzeciego uczestnika, a nadmiernej masy ciała u 52,6%. Co 3. badany wykazywał cechy sarkopenii. Po 2 latach obserwacji odnotowano wzrost zawartości tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym spadku beztłuszczowej masy ciała. Tendencję wzrostową wartości BMI stwierdzono w przypadku prawie ¼ populacji biorców, natomiast spadek BMI potwierdzono u blisko 1/5 uczestników badania. Stwierdzono związek ryzyka sarkopenii z obniżeniem wartości BMI i zwiększonym obwodem talii. Wyniki badania wskazują na potrzebę regularnej kontroli masy i składu ciała u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Ostatnia publikacja z cyklu poświęcona jest czynnikom ryzyka otyłości u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Stwierdzono liczne nieprawidłowości w sposobie żywienia pacjentów, mogące sprzyjać przyrostowi masy ciała. Wyniki badania wskazują na potrzebę **poradnictwa dietetycznego w tej grupie pacjentów.**

Dyskusja napisana jest w sposób wyczerpujący. Doktorantka zwróciła uwagę na częste występowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, w tym narastającego problemu otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Podkreśliła też, że bardziej adekwatną metodą jej diagnozowania niż określenie wartości BMI jest badanie składu ciała. Częstym zjawiskiem u pacjentów był nałóg palenia tytoniu, co wydaje się negatywnie wpływać na funkcje graftu i układu oddechowego, a także sercowo-naczyniowego. Doktorantka zwraca też uwagę na zasadność włączenia do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego profilu kwasów tłuszczowych w surowicy. Ponadto dużo uwagi poświęciła roli ADMA i FDF-23 w ryzyku sercowo-naczyniowym u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto szereg prawidłowych wniosków:

- istnieje odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem ADMA ($r=-0.41$, $p<0.05$) a albuminą w surowicy oraz dodatnia korelacja z stanem nawodnienia organizmu (OH%, $r=0.28$, $p<0.05$);
- terapia farmakologiczna statynami i/lub ACE-i była znacząco związana z niższymi poziomami ADMA wśród biorców;
- istnieje pozytywna korelacja pomiędzy FGF-23 a hs-CRP i IL-6 oraz negatywna z eGFR-CKD EPI;
- stężenie ADMA $>0,66$ $\mu\text{mol/l}$ cechuje osoby, u których stwierdzono wyższe stężenie hs-CRP we krwi oraz niższy wskaźnik filtracji kłębuszkowej;
- osoby, u których występowała cukrzyca, prezentowały wyższe średnie stężenia asymetrycznej dimetyloargininy ($0,82\mu\text{mol/l}$) w porównaniu do osób bez cukrzycy;
- wieloczynnikowy model regresji wykazał związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a podwyższonym stężeniem ADMA i hs-CRP;
- częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w badanej populacji biorców przeszczepu nerki była wysoka, i dotyczyła prawie co trzeciego uczestnika badania – 31,8% KTRs;
- przyrost masy ciała po zabiegu przeszczepienia nerki następuje szczególnie w czasie pierwszych 6-12 miesięcy m.in. w rezultacie liberalizacji zaleceń dietetycznych, poprawy apetytu, wznowienia aktywności zawodowej i fizycznej

oraz w efekcie leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem glikokortykosteroidów, przy czym dochodzi głównie do wzrostu w obrębie tkanki tłuszczowej podczas gdy beztłuszczowa masa ciała pozostaje bez większych zmian bądź ulega obniżeniu (otyłość sarkopeniczna);

- wskaźnik masy ciała (BMI) dodatnio koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej ($r=0,54$; $p<0,05$), obwodem ramienia ($r=0,79$; $p<0,05$) oraz talii ($r=0,84$; $p<0,05$);
- nadwaga bądź otyłość ($BMI \geq 25$), przy jednocześnie obniżonym wskaźniku beztłuszczowej masy ciała < 12 (LTI; $11,56 \pm 1,37 \text{ kg/m}^2$) i podwyższonym wskaźniku tkanki tłuszczowej > 14 (FTI; $16,59 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$) jest skojarzona z około 2-krotnie podwyższonym stężeniem hs-CRP ($6,51 \pm 4,68 \text{ mg/L}$ vs. $3,14 \pm 3,14 \text{ mg/L}$);
- według kwestionariusza częstotliwości spożycia FFQ6 wśród pacjentów dominuje konsumpcja produktów wysokoenergetycznych (tłuszczy, słodczy i przekąsek, owoców świeżych i suszonych) natomiast spożycie mięsa, ryb, jaj, nabiału, warzyw oraz roślin strączkowych jest na poziomie niewystarczającym, co może skutkować zubożeniem diety i rozwojem niedoborów pokarmowych;
- nieprawidłowy stan odżywienia oceniony według SGA oraz stężenie albuminy w surowicy krwi, może mieć istotny wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych;
- nadmierna masa ciała lub jej przyrost po zabiegu przeszczepienia nerki wymaga kontroli oraz wskazuje na konieczność edukacji dietetycznej pacjentów w aspekcie składu diety, zalecanych porcji produktów spożywczych oraz dodatkowo możliwych interakcji z lekami oraz zapoznania z elementami diety o niskim indeksie glikemicznym w ramach świadomego wyboru produktów oraz prewencji wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM);
- profil kwasów tłuszczowych, pomimo poprawy funkcji nerek po przeszczepie, nie ulega spodziewanej normalizacji i pozostaje zaburzony, szczególnie w przypadku biorców we wczesnym okresie (< 1 miesiąca) od zabiegu transplantacji;
- osoby po Tx nerki, z czynnym nałogiem nikotynowym zdecydowanie częściej prezentowały objawy ze strony układu oddechowego, a dodatkowo uzyskiwały znacząco niższy wynik dla eGFR CKD-EPI oraz podwyższone stężenie IL-6;
- stan odżywienia, stężenie markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonka

naczyniowego są zdecydowanie zaburzone w grupie pacjentów po zabiegu transplantacji nerki;

Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioski te stanowią raczej podsumowanie wyników. Zabrakło bardziej syntetycznej ich formy, typu „take-home message”, podkreślającej praktyczne znaczenie uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo jest wyczerpujące, dobrane prawidłowo. Praca pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym napisana jest prawidłowo. Doktorantka nie ustrzegła się jednak popełnienia drobnych błędów, w tym literowych. Te drobne niedociągnięcia, podobnie jak wymienione wcześniej, nie umniejszają jednak wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Mam prośbę do Doktorantki o przybliżenie problematyki rozgałęzionych kwasów tłuszczowych, ich pochodzenia, metabolizmu i wpływu na ryzyko chorób.

Podsumowanie

Wartość merytoryczną rozprawy oceniam bardzo wysoko. Jej problematyka jest trafnie dobrana, i co należy podkreślić, oryginalna. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wysunęła szereg dobrze udokumentowanych wniosków. Analizowany przez Doktorantkę problem i wyciągnięte wnioski są ważne z punktu widzenia postępowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Na podstawie analizy całości rozprawy doktorskiej można stwierdzić, że pani mgr Paulina Wołoszyk cechuje się dużą samodzielnością w prowadzeniu badań naukowych, analizowaniu ich wyników i wyciąganiu wniosków. Wykazuje też dużą wiedzę na temat analizowanego problemu badawczego.

Rozprawa pani mgr Pauliny Wołoszyk spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr Pauliny Wołoszyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje też o wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Szostak-Węgierek