

ul. M. Curie – Skłodowskiej 9
41 – 800 Zabrze

www.sccs.pl

tel. centrala (32) 47 93 600, (32) 271 52 61

NIP: 6482302807

REGON: 001071806

KRS: 0000048349

Dyrektor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Piotr Przybyłowski
el. (32) 47 93 689
->mail: sekretariat.dyrektora@sccs.pl

Dyrektor ds. Medycznych

lr hab. n. med. Jacek Kowalczyk
el. (32) 47 93 689
->mail: sekretariat.medyczny@sccs.pl

Dyrektor ds. Ekonomiczno-Administracyjnych

ngr Bożena Duda
el. (32) 47 93 730
->mail: sekretariat.ekonomiczny@sccs.pl

Dyrektor ds. Techniczno-Eksploatacyjnych

ngr inż. Jacek Kaszewski
el. (32) 47 93 730
->mail: sekretariat.ekonomiczny@sccs.pl

Naczelna Pielęgniarka

ngr Monika Parys
el. (32) 47 93 643
->mail: m.parys@sccs.pl

Główny Księgowy

ngr Jolanta Turska
el. (32) 47 93 747
->mail: j.turska@sccs.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Wojdy

pt.

„Wpływ diety śródziemnomorskiej z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 na profil lipidowy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną”

Hipercholesterolemia rodzinna (*heterozygous familial hypercholesterolemia* – HeFH) to uwarunkowana genetycznie choroba, która powoduje zwiększone stężenie cholesterolu oraz związane z tym powikłania (choroby układu sercowo-naczyniowego występujące nawet w bardzo młodym wieku). Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Szacuje się, że w populacji polskiej 1 na 250 osób ma nieprawidłowy gen odpowiedzialny za hipercholesterolemię, co oznacza, że na rodzinną hipercholesterolemię może chorować 0,4% wszystkich osób w populacji ogólnej. Na świecie 40% chorych nie wie o istnieniu choroby, a połowa nie jest leczona.

Wysokie stężenie cholesterolu u osoby z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią z reguły długo nie daje żadnych objawów. Niestety, szkody w organizmie powstają bez wiedzy osoby chorej, a wynikają one z wieloletniego narażenia na wysokie stężenia cholesterolu LDL we krwi. Dolegliwości pod postacią powikłań przedwczesnej miażdżycy występują u chorych średnio o około 10 lat wcześniej niż w ogólnej populacji, a należą do nich:

- Bóle dławicowe w klatce piersiowej
- Przedwczesne zawały serca
- Przedwczesne udary mózgu
- Niedokrwienie kończyn dolnych związane z miażdżycą tętnic kończyn dolnych
- Niedokrwienie jelit.



Choroba jest nieuleczalna, a jedynym skutecznym sposobem zapobiegania jej powikłaniom jest jak najwcześniejsze rozpoznanie oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia farmakologicznego z jednoczasową modyfikacją stylu życia. Jednym ze sposobów modyfikacji stylu życia jest dieta, i jak się w chwili obecnej wydaje, najskuteczniejszą dietą wspomagającą leczenie w rodzinnej hipercholesterolemii jest dieta śródziemnomorska. Dieta ta od lat kultywowana przez Greków, Włochów czy Hiszpanów opiera się na warzywach, pełnoziarnistych produktach zbożowych, roślinach strączkowych, owocach, ziołach, orzechach i wielonienasyconych kwasach tłuszczowych pochodzących głównie z oliwy z oliwek. Głównym źródłem białka w tej diecie są ryby i owoce morza, dużo rzadziej jądane są: drób, sery, jogurty i jajka. W diecie śródziemnomorskiej czerwone mięso oraz słodczyce pojawiają się w jadłospisie okazjonalnie, a do picia wybierana jest woda oraz wino w umiarkowanych ilościach.

Autorka podjęła się próby modyfikacji diet pacjentek z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną leczonych w Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, ośrodka o największym w Polsce doświadczeniu w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z tym schorzeniem. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki bez rozpoznanej choroby, ale z czynnikami ryzyka miażdżycy.

Praca doktorska mgr Anny Wojdy ma typowy dla rozpraw doktorskich układ i liczy łącznie 86 stron (w tym 12 stron i 142 pozycje piśmiennictwa). Zawiera wstęp, cel, opis materiału klinicznego i metodyki badania/interwencji dietetycznej, wyniki badań z tabelami i rycinami, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz załącznik w postaci treści informacji zgody na udział w badaniu.

We wstępie Autorka opisała m.in. definicję, kryteria rozpoznania, przebieg, leczenie i rokowanie w hipercholesterolemii rodzinnej. Przedstawiła również zasady diety śródziemnomorskiej wraz z jej zaletami i opisała dotychczas przeprowadzone długoterminowe badania kliniczne, które oceniały jej wartość w chorobach układu krążenia.

Cel pracy został sformułowany przez Doktorantkę jasno i precyzyjnie. Autorka zajęła się próbą odpowiedzi na pytanie, czy modyfikacja diety pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną poprzez jej zamianę na dietę śródziemnomorską z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 wpłynie korzystnie na profil lipidowy oraz stężenie glukozy u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Nowatorskim pomysłem autorki była próba takiej modyfikacji diety, by była dopasowana do możliwości zakupu odpowiednich jej składników w warunkach polskich, bez utraty jej udowodnionego we wcześniejszych badaniach korzystnego wpływu na zdrowie. Celami dodatkowymi pracy było przygotowanie samego protokołu dietetycznego adresowanego do badanej grupy oraz ocena wiedzy żywieniowej przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej.

Planowana początkowo grupa badana miała stanowić łącznie 50 chorych obu płci, ale jak wynika z treści pracy udało się ostatecznie zrekrutować i doprowadzić do końca trwającego 6 miesięcy okresu interwencji dietetycznej i końcowej obserwacji tylko grupę 11 kobiet. Grupę kontrolną stanowiło 9 zdrowych pacjentek, które stosowały identyczne zalecenia dietetyczne jak grupa badana. Jako powód braku możliwości rekrutacji całej planowanej grupy autorka podaje brak współpracy z pozostałymi pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną wstępnie rekrutowanymi do badania skutkujący rezygnacją z zalecanej diety. Na podstawie czasu rekrutacji pacjentów (trwającym do stycznia 2020 roku) – o czym autorka nie pisze – można sądzić, że jednym z powodów braku rekrutacji większej liczby pacjentów była pandemia SARS-COV2, która na początku roku 2020 praktycznie zamknęła możliwość pozyskiwania nowych pacjentów do badania.

Interwencja żywieniowa polegała na wstępnej wizycie u dietetyka, gdzie wykonywano pomiary antropometryczne, pobierano krew do badań laboratoryjnych oraz zbierano wypełnione wcześniej kwestionariusze żywieniowe (kwestionariusze KomPAN i FFQ-6 wraz z pogłębionym wywiadem żywieniowym). W dalszej kolejności wdrażano interwencję żywieniową trwającą 6 miesięcy. Każda uczestniczka badania otrzymywała przygotowany na 12 tygodni jadłospis. W trakcie badania przeprowadzono 6 wizyt kontrolnych oraz wizytę kończącą z dietetykiem. W ich trakcie dokonywano kontrolnych pomiarów antropometrycznych i zbierano 24-godzinny wywiad dietetyczny, a także prowadzono aktywną edukację dotyczącą diety śródziemnomorskiej. W trakcie wizyty kończącej wykonywano pomiary antropometryczne, pobierano krew do badań laboratoryjnych oraz zbierano wypełnione wcześniej kwestionariusze żywieniowe (kwestionariusz FFQ-6 wraz z pogłębionym wywiadem żywieniowym).

Przeprowadzona przed Doktorantkę analiza wyników wykazała:

1. Wyższe stężenie cholesterolu frakcji LDL u pacjentek zdrowych w stosunku do pacjentek z hipercholesterolemią rodzinną na początku badania
2. Różnicę w sposobie żywienia na początku badania pomiędzy grupą badaną a kontrolną
3. Dodatnią korelację pomiędzy częstością spożywania niektórych pokarmów a parametrami lipidogramu.

W świetnie poprowadzonej dyskusji Autorka przedstawiła dotychczasowe wyniki prób wdrożenia diety śródziemnomorskiej (lub wdrożenia jej modyfikacji) w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Dodatkowo Autorka pokazała różnice w codziennej diecie pacjentek z grupy kontrolnej i badanej, słusznie zauważając większe wsparcie w prowadzeniu i utrzymaniu odpowiednich diet wśród

członków rodzin pacjentek z hipercholesterolemią rodzinną. Krytycznie odniosła się również do stosowanych w badaniu kwestionariuszy żywieniowych, pokazując ich wady i zalety w badanej przez siebie populacji. Autorka porównała swoje wyniki do wyników innych interwencji dietetycznych na świecie wśród chorych z hipercholesterolemią rodzinną. W jasny sposób pokazała również ograniczenia badania i przedstawiła możliwe plany dalszego prowadzenia swojego projektu.

Na podstawie analizy wyników Doktorantka postawiła wniosek, że dieta śródziemnomorska z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 wpływa korzystnie na profil lipidowy kobiet zarówno z hipercholesterolemią rodzinną, jak i klinicznie zdrowych. Pacjentki z grupy badanej (z hipercholesterolemią rodzinną) mają wyższą świadomość żywieniową i nawyki żywieniowe. Badanie pokazało dodatkowo, że możliwe jest wprowadzenie w polskich warunkach tego typu diety u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z obowiązku recenzenta chciałbym przedstawić uwagi, które nasunęły mi się podczas czytania pracy:

1. Strona 6: cukrzyca, podobnie jak zaburzenia gospodarki lipidowej, jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia.
2. Strona 10: aktualne wytyczne ESC/EAS zalecają jeszcze niższe stężenia cholesterolu LDL u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. Brakuje mi tu informacji na ten temat.
3. Strona 12: Autorka podaje w podpunkcie „Inne rozwiązania terapeutyczne” wyłącznie ewolokumab jako inhibitor PCSK9 stosowany w leczeniu. Należy pamiętać, że praca powstała w okresie, kiedy na rynku i w programie lekowym dla chorych z hipercholesterolemią rodzinną dostępne były też alirokumab i inklisiran.
4. Strona 13: z podpunktu „Inne rozwiązania terapeutyczne” wyłączyłbym ostatnie dwa akapity, tworząc nowy podpunkt na temat ogólnego trendu leczenia i profilaktyki chorych z hipercholesterolemią rodzinną, nieco go też rozszerzając
5. Rozdział 3.3.1: Autorka opisała dokładnie dietę śródziemnomorską, wspominając wcześniej w punkcie 3.3 o innych dietach: roślinnej, okinawskiej i diecie DASH. Jako recenzentowi brakuje mi chociażby kilku zdań poświęconych tym właśnie dietom, ponieważ wydaje mi się, że wzbogaciłyby one całość doktoratu.
6. Strona 16: dlaczego Autorka pisze, że: „Implementacja diety śródziemnomorskiej w Ameryce Południowej lub Azji może być mniej skuteczna ze względu na różnice”. O jakie różnice tu chodzi Autorka nie precyzuje, prosiłbym o wyjaśnienia.

7. Strona 16: Rycina 1 - nieprzejrzysty podpis pod diagramami utrudnia zrozumienie, który panel dotyczy których rekomendacji żywieniowych.
8. Strona 24: Tabela 2 - wg danych z pierwszego wiersza (energia) otrzymujemy informację, że przeciętna dieta zawiera pomiędzy 1450 kcal, a prawie 1600 kcal. Czy taka dieta nie jest już dietą wpływającą na redukcję wagi ciała, a nie tylko wpływająca na modyfikację lipidogramu przy utrzymaniu wcześniejszej masy ciała? Z danych w tabelach wyników wynika, że do spadku masy ciała istotnie doszło w obu badanych grupach.
9. Strona 31: Tabela 5 - stężenie LDL-C przed interwencją w grupie HV jest niższe niż po interwencji, podczas gdy w grupie FH istotnie spada. Czy tak faktycznie było, czy to pomyłka redakcyjna? Podobnie stężenie HDL-C w grupie HV jest znacznie niższe po interwencji niż na początku badania – mam takie samo pytanie.
10. Piśmiennictwo: pozycja 29 i 86 to ta sama pozycja literaturowa, tylko opublikowana w różnych językach i czasopismach.
11. W wielu miejscach pracy pojawiają się wymiennie określenia „stężenie” i „poziom” w odniesieniu do elementów lipidogramu. W przyszłości należy je ujednolicić i używać właściwego określenia „stężenie”. Bardzo duża liczba tych błędnych określeń w sposób istotny obniża komfort czytania samej – bardzo wartościowej - treści rozprawy.

Powyższe uwagi nie wpływają na wartość merytoryczną ocenianej pracy doktorskiej, która wnosi bardzo wartościowe elementy poznawcze w zakresie interwencji dietetycznej na profil lipidowy pacjentek z ciężkimi zaburzeniami gospodarki lipidowej. Praca pokazuje bardzo dużą wiedzę praktyczną Doktorantki, a także pokazuje możliwość praktycznego zastosowania opracowanych diet do leczenia nie tylko chorych z hipercholesterolemią rodzinną, ale też z powszechnymi w naszej populacji zaburzeniami lipidowymi innego pochodzenia.

Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autorki przedstawionej mi do oceny rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Dr hab. n. med. Krzysztof Dyrbuś
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH
SPECJALISTA KARDIOLOG
4718144