



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wrocław, 15. 10. 2021

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani mgr. Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi
pt. „Wpływ diety bogatobiałkowej z dodatkiem surowej skrobi kukurydzianej na
stan odżywienia i wyniki badań laboratoryjnych w chorobach spichrzania glikogenu”
przygotowana na podstawie decyzji
Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani lek. Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi pt „Wpływ diety bogatobiałkowej z dodatkiem surowej skrobi kukurydzianej na stan odżywienia i wyniki badań laboratoryjnych w chorobach spichrzania glikogenu” jest wynikiem rozległych badań dotyczących wpływu interwencji dietetycznej na stan odżywiania oraz wyniki badań biochemicznych, obrazowych i kondycję pacjentów z wybranymi glikogenezami wątrobowymi. Autorka podjęła się badań nad tym problemem w celu poprawy efektów leczenia chorych z glikogenezami wątrobowymi oraz w celach poznawczych. Badania wykonane przez Doktorantkę wykonywane były w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Janusza Książyka oraz promotora pomocniczego dr n. med. Dariusza Rokickiego.

Glikogenoza jest przewlekłą chorobą rzadką na całe życie pacjenta. Glikogenozy należą do wrodzonych wad metabolizmu na szlaku przemian glikogenu (*Glycogen Storage Diseases*, GSD). Objawiają się nadmiernym odkładaniem glikogenu w wątrobie i/ lub mięśniach prowadząc do dysfunkcji tych narządów. U chorych stwierdza się występowanie wielu zaburzeń biochemicznych (hipoglikemii, hipertransaminazemii, hiperlipidemii,

hipertriglicydemii, hipermleczanemii, hipermoczanemii wysokiego stężenia kinazy kreatynowej), natomiast postęp choroby prowadzi do hepatomegalii, marskości i niewydolności wątroby, miopatii i kardiomiopatii, nieswoistych chorób zapalnych jelit, nadciśnienia tętniczego, osteoporozy, otyłości i niskorosłości. Rozróżnia się kilkanaście typów GSD, każdy związany jest z innym zaburzeniem enzymatycznym uwarunkowanym genetycznie. W glikogenezach typu Ia, Ib, III, Vi i IX leczeniem z wyrobu jest interwencja dietetyczna. Podstawowym zaleceniem jest regularne spożywanie posiłków, także w nocy i unikanie przedłużonego głodzenia, co wiąże się z interwencją dietetyczną. Postępowanie takie zapewnia utrzymanie stabilnej glikemii, pozwala na prawidłowy rozwój i unikanie długoterminowych następstw GSD. Przy modyfikacji diety często powstają niedobory żywieniowe, które muszą być suplementowane. Na przestrzeni kilku dekad zmieniały się zasady żywieniowe w GSD. Ostatnia zmiana zaleceń dietetycznych u pacjentów z GSD polegała na ograniczeniu podaży węglowodanów, regularnej, całodobowej podaży skrobi w glikogenezach typu I i jej dawek nocnych w pozostałych typach glikogenez oraz odpowiedniej podaży białka u wszystkich badanych.

Zmiana zaleceń dietetycznych wymaga dowodów na skuteczność terapii.

Ocena pracy doktorskiej:

Ocena pracy doktorskiej obejmowała ocenę merytoryczną i metodologiczną pracy oraz podsumowanie i wnioski końcowe. Rozprawa doktorska pani Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi została skonstruowana na podstawie klasycznej dysertacji. Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 83 stron z tradycyjnym podziałem na: Wstęp, Cel i cele szczegółowe, Materiał, Metody z hipotezami badawczymi, Wyniki, Dyskusję z podsumowaniem wysuniętych hipotez badawczych oraz wnioskami, a także streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin, tabel i wykresów, załączniki oraz piśmiennictwo.

We Wstępie Autorka szczegółowo przedstawiła patofizjologiczne, diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne aspekty GSD. Na uwagę zasługuje przedstawienie graficzne procesów fizjologicznych w przemianach glikogenu oraz szczegółowe opracowanie aspektów patomechanicznych, klinicznych, diagnostycznych i terapeutycznych w opisywanych typach GSD. Ta część wstępu jest szczególnie wartościowa pod względem edukacyjnym i nie ukrywam, że publikacja ta będzie miała miejsce w mojej podręcznej bibliotece, żeby zawsze była dostępna kiedy trzeba odświeżyć sobie pamięć w zawiłych niuansach patofizjologicznym, diagnostycznych i terapeutycznych GSD.

W tej części dysertacji nie mam uwag krytycznych.

Wstęp stanowi szczegółowe i rzetelne omówienie poruszanych zagadnień w oparciu o szeroką i aktualną literaturę i pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z problemami, na których Doktorantka skupia się w swojej pracy badawczej. Przedstawiona wnikliwa analiza aktualnej literatury nie pozostawia wątpliwości, że decyzja Doktorantki o kierunku prowadzonych badań jest w pełni uzasadniona zakresem obecnej wiedzy, zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Cele rozprawy doktorskiej pani Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi zostały sformułowane logicznie, spójnie i konkretnie, co potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki. Celem badania była ocena i porównanie stanu odżywienia pacjentów z glikogenezami typu I, III, VI i IX wyjściowo i po modyfikacji diety wiążącej się ze zwiększeniem spożycia białka i ograniczeniem spożycia węglowodanów w posiłkach, a z drugiej strony z regularną podażą surowej skrobi kukurydzianej – całodobową w przypadku osób z GSD I lub przed snem u chorych z GSD III, VI, IX. Kolejnym celem była analiza wyników badań krwi i badań obrazowych, analiza diety, ocena wydatku energetycznego i sprawności fizycznej pacjentów.

Hipoteza badawcza dotyczyła wpływu diety o odpowiedniej zawartości białka i podaży optymalnych dawek surowej skrobi kukurydzianej na poprawę stanu odżywienia i poprawę wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z chorobami spichrzania glikogenu.

Przedstawiona praca jest efektem długofalowej pracy oryginalnej obejmującej okresy lat 2015-2018 oraz 2020-2021, w których oceniano i porównano stan odżywienia pacjentów z glikogenezami typu I, III, VI i IX wyjściowo i po modyfikacji diety. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej (uchwała nr 43/KBE/2018).

Z punktu widzenia skuteczności prowadzenia terapii dietetycznej oraz jakości życia pacjentów, badania podjęte przez Doktorantkę mają szerokie implikacje kliniczne. Podejście do zagadnienia naukowego jakie prezentuje Doktorantka świadczą o bardzo dojrzałym i naukowo zasadnym potraktowaniu tematu.

Grupa badana obejmowała 25 pacjentów, w tym 23 dzieci (GSD Ia - 5, typ Ib - 6, typ III - 5, typ VI - 2, typ IX - 7), leczonych w Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych oraz w Poradni Chorób Metabolicznych IP-CZD. W pełni rozumiem liczbę pacjentów poddanych badaniu z uwagi na rzadką częstość występowania poszczególnych glikogenez. Częstość występowania całej grupy glikogenez typu I to 1 osoba na 100 000, częstość występowania glikogenez typu III i IX z osobna to rzadziej niż 1:100 000, natomiast glikogenoza typ VI to 1:70-85 tysięcy. Czyli omawiane choroby należą do grupy chorób ultra rzadkich (definicja - schorzenia występujące u nie więcej niż 1 na 50 000 osób).

Doktorantka szczegółowo zdefiniowała problemy kliniczne pacjentów, towarzyszące schorzenia i występujące powikłania. Rozległe badania obejmowały analizę wyników badań laboratoryjnych, obrazowych (w tym densytometrii), antropometrycznych, składu ciała, wydolności fizycznej oraz wydatku energetycznego na podstawie kalorymetrii pośredniej. Oceniana interwencja dietetyczna dotyczyła modyfikacji żywienia pod kątem zawartości białka i węglowodanów w posiłkach oraz wprowadzeniu surowej skrobi kukurydzianej/ Glycosade® lub modyfikacji jej podaży. W tej części brakuje mi wyników badań genetycznych analizowanych pacjentów. Chociaż grupa badana jest niewielka, jednak można byłoby się pokusić o opisanie ewentualnej korelacji genotypowo-fenotypowej.

Rozdział Wyniki badań jest bardzo szczegółowy i obejmuje aż 25 stron, co stanowi 1/3 objętości całej dysertacji. Jest to zrozumiałe i świadczy o skrupulatności Doktorantki. Wyniki przedstawione są bardzo rzetelnie i czytelnie. Doktorantka podsumowała wyniki klarownymi tabelkami.

Uzyskane wyniki Doktorantka omówiła w odniesieniu do szerokiej, właściwie dobranej i aktualnej literatury (64 pozycji). Cytowane publikacje dowodzą znajomości przez Doktorantkę literatury przedmiotu oraz umiejętności korzystania z licznych i różnorodnych źródeł wiedzy.

Rozdział Doktorantki „Dyskusja” jest kwintesencją naukowej analizy. Doktorantka dokładnie tłumaczy uzyskane wyniki badań własnych i odnośni je do literatury. W tej części pracy wyczuwa się olbrzymie doświadczenie kliniczne Doktorantki w dietetycznym prowadzeniu pacjentów i rozumieniu ich problemów zdrowotnych. Przyznaję, że była to bardzo interesująca lektura, szczególnie, że omawiane problemy dotyczą chorób rzadkich. Uważam, że ta część badań własnych Doktorantki wraz z dyskusją powinna być opublikowana.

Podsumowując tę zasadniczą część rozprawy stwierdzam, iż jestem pod wrażeniem dociekliwości Doktorantki wykazanej przy analizie badań własnych w toku długoletnich obserwacji pacjentów z GSD oraz doświadczenia naukowo-klinicznego Doktorantki.

W odpowiedzi na postawiony cel, Autorka sformułowała jeden zasadniczy wniosek wynikający z założonej hipotezy. Otóż dieta o odpowiedniej zawartości białka i podaży optymalnych dawek surowej skrobi kukurydzianej poprawia stan odżywienia i pozwala na polepszenie wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z chorobami spichrzania glikogenu.

Przed przystąpieniem do sformułowania wniosku Doktorantka przedstawiła podsumowanie zastosowanej interwencji żywieniowej i jej wpływ na zmianę wykładników biochemicznych i obrazowych, jak i parametrów antropometrycznych i wydolnościowych pacjentów. Polscy pacjenci z glikogenezami I, III, VI i IX przed wprowadzeniem omawianej inter-

wencji dietetycznej doświadczali typowych dla choroby powikłań (nadmierna masa ciała, niskorosłość, hipertransaminazemia, hiperlipidemia, hipermleczanemia, hipermoczanemia, niedokrwistość, niedobór witaminy D₃). Ich dieta obfitowała w węglowodany. Sprzyjało to niedoborom białka i składników odżywczych w diecie. Zastosowanie opisywanej interwencji dietetycznej pozwoliło na obniżenie, a nawet normalizację większości badanych parametrów. Przedstawione podsumowanie znakomicie pokazuje wartość nie tylko badawczą, ale i kliniczną pracy. Trwająca w Polsce ewaluacja uniwersytetów i instytucji naukowych nakazuje wskazanie jaki jest wpływ uprawianej nauki na społeczeństwo. Praca Doktorantki doskonale odzwierciedla tą wartość będącą esencją nauki, która poprzez swoje osiągnięcia poprawia jakość życia danej społeczności, w tej sytuacji pacjentów z GSD.

Podsumowując wniosek z pracy Doktorantki, należy podkreślić, że wyniki Jej badań będą wykorzystywane w praktyce klinicznej w celu poprawy efektów leczenia pacjentów z GSD poprzez właściwą interwencję dietetyczną.

W podsumowaniu całości recenzji podkreślę, że uzyskane rezultaty mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej, Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze, wykazuje trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania. Dysertacja Doktorantki cechuje się prawidłowym układem pracy i struktury podziału treści, poprawnością formalno-językową. Znalazłem kilka błędów stylistycznych, interpunkcyjnych czy ogólnie redakcyjnych, co oczywiście nie umniejsza wartości naukowej tej pracy.

Dlatego w mojej ocenie rozprawa doktorska pani mgr. Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi spełnia wymogi, stawiane tego typu rozprawom określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 1 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Zwracam się do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie pani Ewy Ehmke vel Emczyńskiej - Seligi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” o wyróżnienie nagrodą dysertacji doktorskiej pani Ewy Ehmke vel Emczyńskiej – Seligi z uwagi na jej praktyczną wartość kliniczną.

Prof. dr hab. Robert Śmigiel



Robert Śmigiel⁵