

Prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz

Gdańsk, dn. 23.11.2023

Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki

Katedra Żywienia Klinicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarza Norberta Kwelli pt. Przewlekła choroba nerek: występowanie, wybrane czynniki ryzyka jej rozwoju oraz konsekwencje kliniczne u pacjentów żywionych pozajelitowo

Żywienie pozajelitowe jest elementem leczenia pacjentów w warunkach szpitalnym i domowych w sytuacjach, gdy inna forma żywienia czyli doustna i dojelitowa nie mogą być zastosowane. Celem takiego rodzaju żywienia jest wyleczenia pacjenta, poprawa jakości życia, a w wielu przypadkach żywienie pozajelitowe umożliwia przeżycie. Do praktyki klinicznej żywienie pozajelitowe wprowadził w roku 1968 Stanley J Dudrick w Stanach Zjednoczonych. W Polsce żywienie pozajelitowe stosowane jest od lat 70-tych XX wieku, w 2007 roku NFZ wydał zarządzenie obejmujące opis procedur leczniczych takich jak: żywienie pozajelitowe i dojelitowe oraz zasady ich refundacji. Oznacza to, że żywienie kliniczne zostało uznane za procedurę leczniczą. Wiedza na temat żywienia klinicznego obejmuje wskazania i przeciwwskazania medyczne, możliwości wykonania dostępu naczyniowego w przypadku żywienia pozajelitowego, przepisywania mieszanin do żywienia pozajelitowego, monitorowanie terapii i ocenę powikłań.

Tematyka pracy lek. Norberta Kwelli jest w mojej ocenie bardzo istotna. Żywienie pozajelitowe prowadzone przez dłuższy czas wiąże się z występowaniem szeregu powikłań dobrze opisanych w literaturze. Natomiast uszkodzenie nerek prowadzące do przewlekłej choroby nerek w tej grupie pacjentów jest powikłaniem słabo poznanym, nie jest też zbadany wpływ uszkodzenia nerek na rokowanie pacjentów żywionych pozajelitowo.

Cele pracy doktorskiej lekarza Norberta Kwelli obejmowały aż 7 elementów:

Po pierwsze ocenę stanu odżywienia pacjentów leczonych w programie domowego Żywienia Pozajelitowego (ŻPJ) z wykorzystaniem wskaźników BMI, FFMI, stężenia albuminy w surowicy i liczby

limfocytów krwi obwodowej oraz ocenę częstości występowania czynników ryzyka PChN, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Ponadto Doktorant wyodrębnił cele pracy takie jak:

- porównanie wartości eGFR u pacjentów obliczonych z zastosowaniem różnych formuł wykorzystujących Scr i Cys C z klirensem kreatyniny endogennej.
- ocena częstości występowania PChN w grupie ŻPJ na podstawie definicji KDIGO 2012.
- ocena częstości występowania powikłań PChN takich jak: niedokrwistość, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, podwyższone stężenie PTH i obniżone stężenie HCO₃⁻ w surowicy oraz obecność osteopenii i osteoporozy.
- pomiar stężenia Klotho i SOST w surowicy pacjentów ŻPJ oraz zbadanie zależności stężeń tych biomarkerów z rutynowo ocenianymi parametrami klinicznymi i wskaźnikami klinicznymi.
- próba analizy średniookresowego (3- letniego) przeżycia pacjentów ŻPJ oraz identyfikacji predyktorów niepomyślnego rokowania.

Praca doktorska ma typowy układ – składa się ze wstępu, metodyki, wyników oraz dyskusji oraz wniosków. Obejmuje 101 stron, 78 pozycji piśmiennictwa, 31 tabel i 14 rycin.

We wstępie Doktorant bardzo dobrze, w sposób szczegółowy opisał procedurę żywienia pozajelitowego w warunkach domowych, jak również problematykę związaną z przewlekłą chorobą nerek, zawarł informacje na temat zespołu jelita krótkiego- tematu bardzo ważnego klinicznie i będącego przyczyną konieczności żywienia pozajelitowego, jak i uszkodzenia nerek, często nieprawidłowo leczonego. Wstęp stanowi dobre wprowadzenie w tematykę pracy.

Cel pracy doktorskiej został zrealizowany poprzez ocenę stanu odżywienia za pomocą zaplanowanych wskaźników (BMI, FFMI, stężenia albuminy w surowicy i liczby limfocytów krwi obwodowej). Doktorant zbadał częstość występowania czynników ryzyka PChN, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Badanie przeprowadził wśród 38 pacjentów objętych programem domowego ŻPJ przez minimum 12 miesięcy pozostających pod opieką ośrodka żywienia domowego przy Szpitalu Wojewódzkim w Olsztynie.

W badanej grupie wymienił przyczyny przewlekłej niewydolności jelit wymagającej ŻP były to: niedokrwienie (12/38; 31,58%), choroba nowotworowa dotycząca jelita (resekcja guza) (7/38; 18,42%) i inne (19/38; 50%).

Po uzyskaniu zgody pacjentów Doktorant wykonał badanie lekarskie i wykorzystał dane obecne w dokumentacji medycznej. Wykonane badania laboratoryjne obejmowały oznaczenia takie jak:

morfologia krwi, stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, potasu, sodu, chlorków, wapnia, fosforu, magnezu, PTH, ALB_sur, ALP, GGTP, Bil, AspAT, AlAT, GGTP, CRP, Cys C i SOST w surowicy oraz badanie ogólne moczu, pomiar albuminurii i stężenia kreatyniny w moczu.

Został obliczony klirens kreatyniny endogennej i GFR z wykorzystaniem równań Cockcrofta – Gaulta, MDRD oraz CKD Epi opartych o Scr i Cys C w surowicy.

Skład ciała został zmierzony za pomocą bioimpedancji elektrycznej (wyliczono BMI i FFMI); wykonano także densytometrię. Badanie uzupełniono o dane z dokumentacji medycznej z lat 2016 – 2019; odnotowano 3 pomiary Scr u każdego badanego i podano dane dotyczące przeżycia pacjentów.

Wyniki badań zostały opisane przejrzysto. Choroby towarzyszące, które są wiodącymi czynnikami ryzyka rozwoju PChN – nadciśnienie tętnicze (NT) i cukrzyca t 2 - obecne były odpowiednio u 18,4% (7/38) i 7,9% (3/38) pacjentów. U osób z NT nieprawidłowe wartości SBP (>140 mmHg) miało 42,8% (3/7), a nieprawidłowe DBP (> 90 mmHg) 2/7 28,6% (2/7) pacjentów. Wśród osób z cukrzycą t 2 nie stwierdzano glikemii > 200 mg/dl. Średnie i mediany wybranych parametrów morfologii krwi oraz wyników badań biochemicznych surowicy, w tym badań gospodarki wapniowo-fosforanowej były zakresach normy, z wyjątkiem wartości stężenia 25OH D3 w surowicy: niedobór (< 20 ng/ml) wykazano u 34,2% osób, a poziom suboptymalny (20-30 ng/ml) u kolejnych 42,1%. Średnia gęstość kości z trzech pomiarów (BMD 621,83± 182,61 g/cm²) była niższa, niż w populacji osób młodych ze szczytową masą kostną o średnio 2,46 OS. Osteoporozę odnotowano u 34,2 % (13/38) badanych. SOST i BMD po skorygowaniu do wieku i płci korelowały ze sobą istotnie (r = 0,45; p = 0,036).

Częstość PChN na podstawie dokumentacji rozpoznano u 7,9% (3/38) badanych. Stężenie Cys C powyżej zakresu normy (> 0,95 mg/l) stwierdzono u 55,3 % (21/38) pacjentów, a stężenie Scr wyższe od górnej granicy normy stwierdzono u 58,3% (14/24) kobiet i 35,7% (5/14) mężczyzn.

W badanej grupie oszacowano również wartości GFR. Najbardziej zbliżoną do GFR_DZM była wartość eGFR_Ec odpowiednio 86,9 ml/min i 77 ml/min/1,73m², co nie zmieniło się po uwzględnieniu BSA. GFR < 60 ml/min stwierdzono u 28,9% (11/38) i 31,6% (12/38) pacjentów wykorzystując odpowiednio pomiar klirensu endogennej kreatyniny (GFR_DZM) i eGFR_Ec.

Wyniki pomiaru albuminurii nie przekraczały 300mg/d, a albuminurię > 30 mg/d stwierdzano u 21,1% (8/38) pacjentów. Przyjmując za kryterium rozpoznania PChN GFR < 60 ml/min/1,73m² niezależnie od albuminurii lub < 90ml/min z towarzyszącą albuminurią > 30 mg/d lub zmianami w osadzie moczu i/lub w obrazie USG nerek największą częstość występowania PChN uzyskano stosując wzór eGFR_MDRD 68,4% (26/38). Przy zastosowaniu GFR_DZM było to natomiast 52,6% (20/38) pacjentów.

W analizie dokumentacji z lat 2016 – 2019 średnie wartości kreatyniny pozostawały niezmiennie. W tym czasie zmarło 34,2% (13/38) osób z grupy badanej. Jako przyczynę zgonu stwierdzono: chorobę nowotworową u 61,5% (8/13) i chorobę sercowo-naczyniową u 38,5% (5/13) zmarłych. Doktorant nie znalazł istotnych statystycznie różnic w badanych parametrach w grupie osób, które przeżyły w porównaniu do tych, którzy zmarli, jednak ryzyko zgonu było podwyższone dla wyjściowego stężenia Klotho < 15 percentyla (472pg/ml) i mocznika > 50 mg/dl w surowicy oraz dla eGFR_Ec < 60 ml/min/1,73m².

Dyskusja wyników uwzględnia aktualne pozycje piśmiennictwa, obejmuje kilka podstawowych tematów: występowanie czynników ryzyka PCHN, rozpoznawanie i częstość występowania PChN oraz kamicy nerkowej w badanej grupie, występowanie osteoporozy i deficytu witaminy D oraz śmiertelność.

Doktorant przedstawił na końcu rozdział pt. *Mocne i słabe strony badania* – zawarł w nim ograniczenia i zalety pracy. Fragment ten świadczy o krytycznym podejściu do otrzymanych wyników.

Doktorant przedstawił 8 wniosków odpowiadających celom pracy doktorskiej:

1. Czas ŻPJ wynoszący średnio 4 lata pozwala na utrzymanie dobrego stanu odżywienia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit, przy optymalnie dobranym programie domowego żywienia pozajelitowego
2. Częstość rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów ŻPJ jest niższa, a cukrzycy t 2 zbliżona do populacji ogólnej.
3. Częstość PChN wśród pacjentów ŻPJ jest wysoka i sięga 68 %, jeśli uwzględni się pomiar GFR i albuminurii oraz nieprawidłowości w badaniu USG i w osadzie moczu.
4. Pomiar GFR z wykorzystaniem dobowej zbiórki moczu oraz szacowanie GFR na podstawie stężenia CysC w surowicy wskazuje na niższy niż przy zastosowaniu innych metod (w tym eGFR_MDRD) odsetek pacjentów z PChN.
5. Rozpoznanie PChN wykorzystaniem równań opartych o stężenie Cys C w surowicy ma wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu pacjentów ŻPJ.
6. Niedobory witaminy D3 i obniżenie BMD wskazujące na osteoporozę są częste u pacjentów ŻPJ, dlatego regularne badania densytometryczne oraz kontrola stężenia witaminy D3 wraz z odpowiednią modyfikacją jej dawkowania są ważnymi elementami opieki nad pacjentami w programie domowego ŻPJ.

7. Obniżone stężenie Klotho oraz podwyższone stężenie mocznika w surowicy wiąże się z wysokim względnym ryzykiem zgonu pacjentów ŻPJ.

8. Stężenie SOST w surowicy pacjentów ŻPJ koreluje z BMD – obserwacja ta nie jest w pełni zgodna z opisywanym wpływem SOST na hamowanie procesów kościotworzenia; zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Podsumowanie.

Uważam, że tematyka badań jaką podjął Doktorant dotyczy bardzo ważnego tematu jakim jest przewlekłe uszkodzenie nerek u osób leczonych za pomocą domowego żywienia pozajelitowego. Warto podkreślić oryginalność przeprowadzonych badań, szczególnie w zakresie porównania metod oznaczania przesączenia kłębuszkowego osób przewlekłe żywionych pozajelitowo. Badania te mogą stanowić dalsze wyzwanie do udoskonalenia składu mieszaniny odżywczej i w konsekwencji zmniejszenia powikłań, w tym nerkowych.

Z pozycji Recenzenta zwracam jednak uwagę na kilka punktów:

- brak hipotezy badawczej
- grupa pacjentów była relatywnie mała i niejednorodna; należy zwrócić uwagę, że obecność poszczególnych chorób oraz stosowane leki mogą wpływać na otrzymane wyniki
- w ocenie stanu żywienia warto, prócz zastosowanych metod wykorzystać SGA (Subjective Global Assessment)
- Doktorant w protokole badania zaplanował oznaczenie FGF23 w surowicy, wyniki oznaczeń podał w Tabeli 7, jednak nie odniósł się w dalszej części wyników i dyskusji do tego parametru
- brak grupy kontrolnej jest istotnym ograniczeniem pracy (w mojej ocenie mogłaby to być grupa zdrowych osób, porównanie szczególnie wyników laboratoryjnych i antropometrycznych pozwoliłoby na ocenę wielkości zaburzeń w grupie ŻPJ)
- część wniosków jest powtórzeniem wyników
- nie jest znany skład mieszanin stosowanych w żywieniu pozajelitowym, Doktorant napisał „stosowano optymalne ŻP”, jednak warto podać co to oznacza, czyli ile pacjenci otrzymywali białka, kalorii i innych składników odżywczych w przeliczeniu na kg masy ciała oraz jaką objętość mieszaniny odżywczej; czy były różnice w podaży białka wśród badanych pacjentów i czy podaż ta korelowała z wartościami mocznika i kreatyniny oraz innych parametrów w surowicy.

Pomimo powyższych uwag przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Praca doktorska lek. Norberta Kwelli świadczy o umiejętności zaplanowania badań,

skutecznego i samodzielnego ich przeprowadzenia, prawidłowej analizy statystycznej i wyciągnięcia odpowiednich wniosków. Praca ma walory praktyczne, jest ważnym głosem naukowym w zakresie bezpieczeństwa żywienia pozajelitowego. Zmniejszenie śmiertelności w grupie osób żywionych pozajelitowo jest istotną kwestią, dlatego odkrycie, że rozpoznanie PChN w oparciu o stężenie Cys C w surowicy ma wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu pacjentów oraz, że wartość mocznika i stężenie białka Klotho są związane z podwyższonym ryzykiem zgonu jest warte podkreślenia. Badania przeprowadzone przez lek. Norberta Kwellę mogą stanowić podstawę do dalszego rozwoju w zakresie żywienia pozajelitowego i lepszego dostosowania składu żywienia do potrzeb pacjenta, a jednocześnie zminimalizowania efektów niekorzystnych.

Uważam, że rozprawa spełnia warunki określone w art. 179 Ustawy 1 z dnia 03 lipca 2018r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (dz.U. z 2018 roku poz.1669 z późn. zm.) w związku z art.13 ust. I. Ustawy z dnia 15 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz.U. z 2017 r., poz. 1789), dlatego, wnoszę do Wysockiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o dopuszczenie lek. Norberta Kwelli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz

