

**Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński**  
Profesor emeritus  
Uniwersytet Jagielloński, Coll. Med., WOZ  
ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków  
tel.: 884 302 303  
e-mail:czerwinski27@gmail.com

Kraków, dn. 21.04.2024

## **OPINIA**

Pracy doktorskiej  
mgr Alicji Ratajczak-Pawłowskiej

### **ŻYWIENIOWE UWARUNKOWANIA GĘSTOŚCI MINERALNEJ KOŚCI U PACJENTÓW Z CHOROBY ZAPALNYMI JELIT**

#### **Podstawa opinii**

Podstawą niniejszej oceny jest pismo z dnia 16.01.2024r. Kanclerza Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

#### **Dokument**

Przedstawiona do opinii rozprawa doktorska jest oparta na 4 tematycznych publikacjach, które odpowiadają założeniom i celowi pracy.

Dokument przekazany w formie zwartej zawiera:

1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora
2. Wstęp i cel pracy
3. Omówienie opublikowanych prac
4. Piśmiennictwo
5. Streszczenie
6. Kopie publikacji
7. Oświadczenia autorów
8. Orzeczenie Komisji Bioetycznej

## 1 i 2. Wstęp i cel pracy

We wstępie Autorka wymienia powikłania, łącznie z kostnymi, jakie występują w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (Inflammatory Bowel Diseases – IBD) tym: chorobę Leśniewskiego Crohna (CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC).

Za cel pracy Autorka przyjęła:

Ocenę sposobu żywienia oraz stanu odżywienia w kontekście zaburzeń gęstości mineralnej kości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Według Doktorantki cel główny został osiągnięty poprzez realizację celów szczegółowych takich jak:

1. Ocena BMD u pacjentów z IBD (grupa badana) i porównanie z grupą osób zdrowych (grupa kontrolna).
2. Ocena częstości występowania wariantów genu MTHFR u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
3. Poszukiwanie związku wybranych loci genu MTHFR z BMD w grupie pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
4. Poszukiwanie związku między wariantami genu MTHFR a stężeniem kwasu foliowego w surowicy krwi u osób z IBD oraz porównanie z grupą osób zdrowych.
5. Poszukiwanie związku między stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
6. Poszukiwanie związku pomiędzy suplementacją witaminy D a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.
7. Poszukiwanie związku między BMI a BMD u pacjentów z IBD w porównanie z grupą osób zdrowych.
8. Poszukiwanie związku między jakością diety a BMD u pacjentów z IBD i porównanie z grupą osób zdrowych.

## **Materiał**

Materiał badań stanowiło 225 osób z IBD oraz 50 osób uznanych za zdrowe.

Podano szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria rozpoznania CD i UC są określone natomiast brak jakichkolwiek informacji o kryteriach doboru grupy „zdrowych”.

Na str. 6 Autorka podaje niewłaściwą definicję T-score cyt. Jako „Będący stosunkiem BMD osoby badanej do średniej T-score osoby młodej”. Ta definicja jest poprawna w jednej z publikacji Doktorantki.

## **3\_Omówienie opublikowanych prac**

### **Publikacja 1.**

*Ratajczak AE, et al, Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease, Nutrients 2020, 12-18*

Publikacja w obszerny sposób przedstawia patogenezę zmian kostnych w IBD oraz znaczenie czynników żywieniowych. Omawia znaczenie podaży białka, rolę głównych witamin (D, C, B12) i makro i mikro elementów (Ca, P, Mg, Cu, Se). Doktorantka dowodzi, że w IBD konieczna jest suplementacja wit. D oraz wapnia. Zaleca również spożywanie warzyw i owoców jak i produktów bogatych w fenole. Właściwie przedstawia możliwości terapeutyczne IBD-wtórnej osteoporozy denosumabem i romosozumabem.

Praca napisana jest na wysokim poziomie dowodząc dużej wiedzy Autorki w badanym temacie. Stanowi też doskonałe wprowadzenie do analizowanego zagadnienia.

### **Publikacja 2.**

*Ratajczak-Pawłowska AE, et al, Genetic variants of MTHFR Gene in Relation to Folic Acid Levels and Bone Mineral Density in Polish Patients with Inflammatory Bowel Disease, Journal of Applied Genetics, 2023.*

Celem badań była ocena wpływu polimorfizmu genu MTHFR i kwasu foliowego na IBD u pacjentów z CD i UC. Badaniami objęto 47 pacjentów z CD, 43 z UC oraz 40 zdrowych osób. Nie stwierdzono różnic w stężeniu kwasu foliowego pomiędzy grupami. Pacjenci z IBD mieli niższą wartość BMD niż CG. Badania wskazują że możliwa jest zależność wariacji genów MTHF a BMD u pacjentów z IBD. Współczesny stan badań wskazuje, że nie istnieje jeden gen osteoporozy ale możliwy jest genotyp składający się z wielu genów.

Są to wg Doktorantki pierwsze badanie tego typu w Polsce.



### **Publikacja 3.**

*Ratajczak AE, et al, The Association between Witamin D, Bone Mineral Density and the Course of the Course of Inflammatory Bowel Diseases in Polish Patients. Pol. Arch. Med, 2022, 16329.*

Do pracy włączono 239 pacjentów ( 120 CD i 119 UC) i 45 CG.

Autorka podaje, że stężenie 25 (OH)D było wyższe w grupie IBD. To jest prawda w sensie matematycznym ale nieprawda w znaczeniu medycznym. Poziomy te wynosiły: CD 23,3, UC 22,7 i 20.2 w CG; zatem nie mają żadnego znaczenie medycznego i statystycznego.

Natomiast wartości BMD były niższe w grupie IBD niż GC.

Poważnym mankamentem badania jest brak informacji o dawkach wit. D stosowanych w grupie badanej. Nie wiadomo czy GC w ogóle otrzymywała wit. D. Należy jedynie sądzić, że stosowane dawki w grupie IBD były zbyt małe bo tylko 25% miała odpowiedni poziom 25(OH)D.

Praca była opublikowana w 2022, zatem nie na miejscu jest sugestia str. 7 cyt. „... ..and the treatment of fluoride or calcitonin are insufficient, thus, more control study are necessary”.

Fluor jest wykluczony z leczenia osteoporozy od ok 20 lat, a calcytonina od ok. 4.

Brakuje w tej publikacji wzmianki możliwości stosowania denosumabu i romosozumabu.

### **Publikacja 4.**

*Ratajczak-Pawłowska AE, et al, Physical activity, quality of diet and bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases, 2023, Journal of Human Nutrition and Dietetics, 1-2.*

Do badan włączono 54 pacjentów z IBD i 24 osoby z grupy kontrolnej. Podstawą oceny były badania ankietowe oraz pomiar BMD. Jakość diety oceniono formularzem: „Kwestionariusz do badania zachowań żywieniowych i opinii na temat żywności i żywienia” do oceny aktywności zastosowano „International Physical activity Questionnaire – IPAQ”.

Niestety z początkowej liczby 192 osób z IBD i 65 CD kwestionariusz odesłało 54 chorych i 44 zdrowych.

Wskaźnik diety prozdrowotnej u osób IBD był niższy niż w GC co jest oczywistą konsekwencją ograniczeń dietetycznych, do których są zmuszone osoby z IBD. Co ciekawe aktywność ruchowa była u obu grup podobna, zapewne wynika z wieku badanych CD-28,5 lat ; UC 32,9 lat; GC 36.0. Rozumiem, że Autorka nie miała dostępu do pacjentów w zaawansowanym wieku, co mogłoby doprowadzić do zgoła innych wniosków.

## Wnioski

Na podstawie opublikowanych prac Doktorantka podaje następujące wnioski.

1\_ BMD pacjentów z CD i UC jest statystycznie niższe niż u osób zdrowych, a częstość występowania osteopenii i osteoporozy u osób z IBD wynosi 24-35%. Pacjenci z IBD pozostają w grupie ryzyka osteoporozy i niezbędne jest stałe poszukiwanie działań prewencyjnych mających na celu zapobieganie ubytkowi masy kostnej w tej grupie pacjentów.

2. Częstość występowania alleli i genotypów loci MTHFR 677 i 1298 nie wykazała różnicowania pomiędzy pacjentami z CD, UC oraz osobami zdrowymi.

3. Warianty genu MTHFR wykazują związek z BMD u pacjentów z IBD. Pacjenci z UC będący homozygotami AA w locus c.1298>C prezentowali niższe wartości BMD, T-score i Z-score L1-L4 niż osoby zdrowe. Z kolei pacjenci z CD z genotypem MTHFR 677CC mieli niższe wartości BMD, T-score i Z-score L1-L4 niż osoby zdrowe.

4. Nie wykazano związku pomiędzy wariantami genu MTHFR 677 i 1298 a stężeniem kwasu foliowego w surowicy krwi pacjentów z CD, UC i u osób zdrowych.

5. Zaobserwowano brak związku między stężeniem 25(OH)D a wartością BMD w grupie pacjentów z IBD i w grupie osób zdrowych. Niedobór witaminy D jest powszechny zarówno wśród osób z IBD, jak i u osób zdrowych. Stężenie wit. D nie było zależne od zaostżenia choroby i lokalizacji zmian zapalnych w UC oraz lokalizacji zmian i wieku w momencie diagnozy oraz przebiegu choroby u pacjentów z CD.

6. Nie wykazano związku suplementacji D z BMD pacjentów z IBD.

7. Wykazano pozytywną korelację między BMI a BMD FN i L1-L4 w grupie CD,UC oraz grupie osób zdrowych oraz między BMI a indeksem diety prozdrowotnej w grupie pacjentów z IBD.

8. Zaobserwowano, że pacjenci z IBD osiągnęli niższy indeks diety prozdrowotnej niż osoby zdrowe, co może być efektem eliminacji niektórych produktów powodujących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego z diety. Udowodniono, że jakość diety jest związana z BMD u chorych z IBD.



## Podsumowanie.

Podjęcie tematu wpływu odżywiania na BMD u chorych IBD uważam za bardzo celowe. Należy stwierdzić, że badania te są niezwykle trudne bowiem zarówno CD jak i UC mają bardzo różny przebieg kliniczny z okresami zaostrzeń i remisji. Do tego dochodzi różnorakie leczenie farmakologiczne tych chorych.

Jeżeli weźmiemy pod uwagę tak wiele zmiennych i stosunkowo niewielką populację chorych z IBD, to wykazanie istotnych zależności pomiędzy odżywianiem a BMD jest bardzo trudne. Należy pokreślić, że Doktorantka dysponowała dużą liczbą chorych z IBD.

Przedstawione publikacje całkowicie wyczerpują założenia i upoważniają do sformułowania przedstawionych wniosków. Badania z zakresu genetyki są pierwszymi tego typu w Polsce. Oprócz niedostatków wymienionych w omawianiu poszczególnych publikacji brakuje istotnej informacji o wysokim ryzyku złamań osteoporotycznych u chorych na IBD. Samo obniżenie BMD nie byłoby w ogóle schorzeniem gdyby nie oznaczało wzrostu ryzyka złamania.

Praca napisana jest w dobrym stylu. Publikacje ukazały się w renomowanych wydawnictwach. Nie zanotowałem błędów tekstowych. Forma cytowań jest bardzo rozbudowana co nie jest błędem chociaż w publikacjach preferowany jest zapis skrótowy (styl Vancouver).

W całości praca stanowi dużą wartość naukową w skali światowej.

**Biorąc pod uwagę przedstawione w powyższej recenzji fakty uznaję, że przedstawiona praca doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023.0.742 t.j.).**

Mam zaszczyt przedłożyć Kapitulę Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie mgr Alicji Ratajczak-Pawłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab.med. Edward Czerwiński