



I KATEDRA i KLINIKA KARDIOLOGII

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: *prof. zw. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski, FESC*

Centralny Szpital Kliniczny, 02 097 Warszawa ul. Banacha 1a, blok D

tel. (22) 599 29 58, 599 19 58 fax. (22) 599 19 57,

e-mail: cardiology@wum.edu.pl

www.wum.edu.pl/cardiology www.wum.edu.pl/kkk

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Prorektor ds. Umiejdzynarodowienia, Promocji i Rozwoju WUM

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	22-08-2017
L. dz. DL	313614
Znak sprawy DL	


Warszawa, 8 sierpnia 2017 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Ewy Gluzy

Praca doktorska lek. med. Ewy Gluzy p.t. „**Ocena wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w oleju lnianym na metabolizm lipidów u pacjentów z hiperlipidemią**” powstał pod opieką prof. dr hab. med. Anny Skoczyńskiej, uznanej w Polsce badaczki, o znaczącym dorobku w zakresie badań lipidologicznych (Biomed Res Int, Med. Sci Monitor, Arch Med. Sci, Ann Agric Environ Med., Pol Arch Med. Wewn, Adv Clin Exp Med). Z tym większym zainteresowaniem przystąpiłem do lektury pracy.

Intrygujący był też już sam tytuł – w dobie, w które prewencja kardiologiczna na świecie obfituje w prace o dobroczynnym wpływie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w oliwie z oliwek, odczuwalny jest brak rzetelnych, współczesnych, opartych o aktualne metody badawcze, studiów polskich olejów, zarówno rzepakowego, słonecznikowego, jak i lnianego. Już we wstępie pozwalam sobie zatem zauważyć, że recenzowana praca wypełnia poniekąd tę lukę i kibicuję gorąco, żeby zaczęła funkcjonować w orbicie czasopism z listy filadelfijskiej, bowiem na to niewątpliwie zasługuje.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
WYDZIAŁ LEKARSKI,
Prodziekan ds. studiów w języku angielskim
prof. dr hab. Andrzej Hendrich

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy, składa się ze 129 stron, dużej liczby tabel i rycin (recenzent nie podjął się ich liczenia, a niestety brak w pracy oddzielnego spisu tabel i rycin), obszernego piśmiennictwa, w którym figuruje 184 pozycji, ważnych i aktualnych prac naukowych, w tym również polskich badaczy, jak i takich „z ostatniej chwili”, jeszcze nie wydanych drukiem, a dostępnych w chwili redakcji pracy jako artykuły „ahead of print” w wersji elektronicznej. Dodatkowo zamieszczono streszczenie w języku polskim, angielskim, wykaz skrótów i jednostek, załączniki w postaci stosowanych w pracy ankiet i informacji dietetycznych dla pacjenta. Brak w dysertacji kopii zgody komisji bioetycznej (choć jest podany jej numer na str. 44), jak i wskazania źródeł finansowania pracy, ale być może te dwa elementy nie są wymagane w dysertacjach składanych w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, jak ma to miejsce w rodzimej Uczelni recenzenta. Wskazanie źródeł finansowania byłoby nie tylko pożądane, ale i eleganckie, zwłaszcza gdy pisze się na str. 45, że „wszyscy badani otrzymali niezbędną do spożycia ilość oleju lnianego od producenta”. Dopiero dalej dowiadujemy się, że producentem tym jest firma Oleje Roślinne Vis Natura w Kamieńcu Wrocławskim.

Wstęp pracy napisany jest w sposób interesujący, fachowo, dotyczy zarówno podstaw wiedzy o wielonienasyconych kwasach tłuszczowych, ich roli w kardiologii, angiologii, reumatologii, dermatologii, pediatrii, psychiatrii, onkologii, jak też ważnych tematów: żywności funkcjonalnej, charakterystyki samego oleju lnianego, jak też działań kwasu alfa-linolenowego. Świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzonych badań.

Doktorantka podkreśla, że będący przedmiotem jej badania olej lniany zawiera wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, głównie kwas alfa-linolenowy (ALA), będący prekursorem kwasów eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA). Celem pracy była ocena wpływu oleju lnianego pochodzącego z dolnośląskich upraw, na metabolizm lipidów i ciśnienie tętnicze u pacjentów z umiarkowaną hipercholesterolemią. Cel jest jasno sformułowany na str. 43 dysertacji, aczkolwiek ujęty opisowo, a nie w punktach, wyznaczających z reguły precyzyjnie kolejne etapy badania w typowych dysertacjach doktorskich.

Udział w badaniu wzięło 157 osób: 43 mężczyzn i 114 kobiet z rozpoznaniem hipercholesterolemii wielogenowej. Pacjenci nie byli leczeni uprzednio ani specjalnie opracowaną dietą, ani leczniczym stylem życia, ani lekami hipolipemizującymi. Kryteriami wyłączenia z badania były: niedoczynność tarczycy, przewlekła choroba nerek z białkomoczem, przewlekła dializoterapia, źle kontrolowana cukrzyca, cholestaza, zaburzenia hormonalne lub przewlekłe leczenie steroidami nadnerczowymi, a także leczenie lekami hipolipemizującymi, nieselektywnymi beta-adrenolitykami.

U większości badanych ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane w rekomendowanej aktualnie skali Pol-SCORE (narodowa modyfikacja skali EUROSCORE) wynosiło 1-5%.

Wszystkim badanym zalecono dietę ubogotłuszczową i ubogocholesterolową, codzienną aktywność fizyczną, eliminację czynników ryzyka, a grupom badanym, dodatkowo przyjmowanie oleju lnianego, w ściśle określonej objętości, w ściśle określonych porcjach dobowych, przez okres 6 lub 4 tygodni. W grupach tych badanie przeprowadzono jako skrzyżowane (*case crossover study*), według schematu: suplementacja olejem lnianym – przerwa – ponowna suplementacja, w pozostałych dwóch grupach – w układzie równoległym; grupa badana, w której zalecono stosowanie diety ubogotłuszczowej i ubogocholesterolowej oraz oleju lnianego przez 4 tygodnie - grupa kontrolna, w której zalecono stosowanie tylko odpowiedniej diety. Należy podkreślić, że taki schemat metodologiczny jest na wskroś nowoczesny, prawidłowy, zapewnia możliwość publikacji badania w indeksowanym piśmiennictwie. Jest też, co wie każdy badacz, trudny do przeprowadzenia, stąd też doceniam wkład pracy Doktorantki w to badania trwające, jak pisze w latach 2012-2015.

W grupie wszystkich osób z umiarkowaną hipercholesterolemią stosujących olej lniany dodawany do diety ubogotłuszczowej i ubogocholesterolowej, obserwowano statystycznie istotne zmiany w lipidogramie, pod postacią: obniżenia osoczowego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, non-HDL cholesterolu oraz triglicerydów (TG). Jednocześnie wzrastało osoczowe stężenie subfrakcji HDL₃. Mimo obniżenia LDL- i non-HDL cholesterolu, wartości średnie tych lipidów w żadnej z grup nie osiągnęły wartości docelowych tych frakcji,

określonych na podstawie ryzyka sercowo-naczyniowego i aktualnych rekomendacji. Po przerwie w farmakoterapii stężenia lipidów były podobne lub wyższe niż na początku badania. Druga suplementacja diety olejem działała mniej korzystnie niż pierwsza. W sumie przerywanie kuracji po 4 lub 6 tygodniach niwelowało uzyskane korzystne zmiany w lipidogramie i pogarszało efekty kolejnej suplementacji.

Na podstawie tych badań Doktorantka wyciągnęła wniosek, że olej lniany może istotnie redukować rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowego u osób z hipercholesterolemią. Co interesujące, odnotowano też hipotensyjne działanie badanego oleju, potwierdzone modelem regresji logistycznej, jak i zmniejszenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego pod jego wpływem.

W dyskusji wyników pracy rzeczowo omówiono znaczenie dokonanej oceny oleju lnianego. Doktorantka, co szczególnie cenne, nie fetyszyzuje obiektu swoich badań, uczciwie przyznając, że nawet w badanej grupie osób z niskim lub umiarkowanym ryzykiem, sam olej lniany nie może zastąpić farmakoterapii, jego działanie, choć korzystne, jest słabe i przejściowe. Może być natomiast cennym uzupełnieniem działań nefarmakologicznych i farmakoterapii, opartej aktualnie na powszechnym podawaniu statyn. Przypomnijmy, że nawet najsłabsze, nie rekomendowane dzisiaj dawki statyn obniżają LDL-cholesterol o 20-30%, obserwowany przez Doktorantkę efekt oleju lnianego wiązał się z około 10% obniżeniem LDL-cholesterolu. Przyrównać go zatem można do innego rodzaju żywności funkcjonalnej – szeroko reklamowanych margaryn z fitosterolami.

Interesujące są dodatkowe badania nacelowane na potwierdzenie hipotensyjnego działania oleju lnianego, jak i pośrednie potwierdzenie udziału metali śladowych w metabolizmie tlenku azotu (ujemna korelacja stężenia cynku i dodania korelacja stężenia miedzi z L-argininą), co przełożyło się zapewne na obserwowane obniżenie potencjału prooksydacyjnego po zastosowaniu badanego oleju.

W dyskusji nie uniknięto drobnych nieścisłości, zbytnich uproszczeń czy pewnych slangowych, nie naukowych określeń, spośród to których wymieniłbym chociażby:

1.) docelowe wartości LDL-cholesterolu w badanych grupach to nie 115 mg/dl, a non-HDL cholesterolu to nie 145 mg/dl (str. 90), a odpowiednio wartości ≤ 115 mg/dl i ≤ 145 mg/dl,

2.) przytaczanie zdania, że „według obecnych opinii stężenie non-HDL-cholesterolu ma mieć większą wartość prognostyczną niż stężenie LDL-cholesterolu” (str. 91) – akurat wytyczne europejskie nie bez przyczyny pierwszą frakcję lipidową uznają za drugorzędowy cel leczenia, a LDL-cholesterol za cel pierwszorzędowy

3.) używanie sformułowania „poziom triglicerydów” zamiast „stężenie triglicerydów”, „poziom HDL3” zamiast „stężenie HDL3”, „poziom glukozy”, „poziom niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych” itp.itd., czy też „beta bloker” zamiast poprawnej nazwy „beta-adrenolityk”.

Powyższe drobne zastrzeżenia nie wpływają jednak na moją pozytywną ocenę pracy. Zastosowane metody badawcze są dobrze opisane, modele statystyczne właściwie użyte, wyniki jasno i klarownie przedstawione w tabelach i na rycinach. Praca jest starannie edytowana, poza drobnymi, rozszanymi błędami interpunkcyjnymi i lietrówkami.

Wnioski sformułowane na str. 102 pogrupowano w 5. punktach, wynikają wprost z uzyskanych wyników i lapidarnie oddają opisane spostrzeżenia naukowe. Wniosek 1 z 2, 3 z 4 oraz 5, uzupełniony o dane z metalami śladowymi, mogłyby być rozwinięte w trzy niezależne prace oryginalne.

Jestem pewny, że Doktorantka przeprowadzając przez kilka lat to badanie, zapoznając się z literaturą przedmiotu, ukształtowała swoje własne poglądy nie tylko na olej lniany, ale i na inne substancje i produkty z tej grupy, jest więc zapewne ekspertem w tej dziedzinie. Skorzystałbym zatem z jej eksperckiej wiedzy i będąc obecny na publicznej obronie pracy doktorskiej, zadałbym następujące pytania:

1. Czy w świetle wyników badań własnych, jak i tych dostępnych w literaturze, można zaryzykować twierdzenie, że olej lniany spełnia kryteria żywności funkcjonalnej w takim stopniu jak szeroko

reklamowane margaryny z fitosterolami ? która substancja jest lepsza ? lepiej przebadana ?

2. Jak oceniłaby i porównała kardioprotekcyjne właściwości oleju lnianego z olejem rzepakowym, słonecznikowym i oliwą z oliwek Doktorantka, Anno Domini 2017 ?
3. Czy dolnośląski, przebadany olej lniany i wyniki badań z tą substancją mogą być, według Doktorantki, prosto ekstrapolowane na wszystkie inne oleje lniane, innych producentów i w innych regionach kraju ?

Podsumowując, recenzowana praca stanowi nowatorskie i ważne opracowanie, przede wszystkim w kontekście sygnalizowanego na wstępie mojej recenzji małego udziału badań nad krajowymi olejami w rosnącej światowej literaturze poświęconej wielonienasyconym kwasom tłuszczowym.

Stwierdzam zatem we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. med. Ewy Gluzy p.t. **„Ocena wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zawartych w oleju lnianym na metabolizm lipidów u pacjentów z hiperlipidemią”** stanowi rzetelne i pracochłonne przeprowadzone badanie, a biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dodatkowe spostrzeżenia, jej pionierski charakter i potencjalnie istotne implikacje praktyczne, które mogą z niej wynikać, składam przed Wysoką Radą Naukową Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, która zaprosiła mnie do recenzji, wniosek o dopuszczenie lek. med. Ewy Gluzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jak również **wniosek o wyróżnienie pracy**.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1. 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. zmianami).

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

specjalista kardiolog, specjalista farmakolog kliniczny

specjalista chorób wewnętrznych, specjalista hipertensjolog

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
 specjalista chorób wewnętrznych
 specjalista hipertensjolog
 farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
 9714796