

Warszawa, 24 maja 2021 r.

Dr hab. inż. Iwona Traczyk
Kierownik Zakładu Żywnienie Człowieka
Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Ocena rozprawy doktorskiej
mgr Pauliny Katarzyny Kęszyckiej**

**„Wpływ diety niskosalicylanowej na skuteczność terapii niealergiczej
nadwrażliwości na salicylany”**

Promotor pracy: dr hab. Ewa Lange, prof. SGGW

Promotor pomocniczy: dr inż. Danuta Gajewska

UWAGI WSTĘPNE

Kwas acetylosalicylowy szeroko stosowany jest jako środek o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym. W piśmiennictwie naukowym opisano także korzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia oraz niektórych nowotworów. Salicylany spożywane są także z dietą, głównie z produktami pochodzenia roślinnego, obecne są także w niektórych kosmetykach.

U części osób kwas salicylowy i jego pochodne wywołują reakcje nadwrażliwości. Ponieważ substancja ta zażywana jest najczęściej w postaci leku o nazwie aspiryna, nadwrażliwość ta nazywana jest nadwrażliwością na aspirynę. Podobne objawy jak aspiryna mogą wywoływać także inne leki hamujące cyklooksygenazy, z tego powodu postuluje się, aby w nazwie tej nadwrażliwości uwzględnić także niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs). Pacjenci zgłaszający nadwrażliwość na salicylany pomimo odstawienia leków zawierających te związki, a także innych NSAIDs nadal manifestują objawy nadwrażliwości. Części z tych pacjentów zalecana jest dieta

eliminacyjna, bez/z ograniczoną podażą salicylanów. Praktyczne zastosowanie takiej diety jest trudne, z uwagi na dość powszechne występowanie salicylanów w produktach spożywczych, zwłaszcza pochodzenia roślinnego, a także wysoka zmienność ich występowania uzależnioną od wielu czynników. Zawartość salicylanów w diecie różni się zależnie od regionu geograficznego i stosowanych metod agrotechnicznych, a także odmiany żywności, a same objawy nadwrażliwości mogą być zależne od dawki.

Mimo wielu badań z tego obszaru, nadal niewystarczające są dane o zawartości salicylanów w żywności i wpływu diety na manifestację objawów nadwrażliwości, w tym zależności dawka - odpowiedź organizmu.

Brak wystarczających informacji o zawartości salicylanów w surowych i przetworzonych produktach spożywczych powoduje, że zarówno personel medyczny, jak i pacjenci mają trudności w dostosowaniu diety do swoich potrzeb.

Biorąc powyższe pod uwagę, wysoko oceniam tematykę pracy podjętą przez Doktorantkę, a w szczególności wykonane badania zawartości salicylanów w 112 produktach spożywczych, ziołach i przyprawach. Dane te posłużą do dalszych badań, jak również znajdą zastosowanie praktyczne przy opracowywaniu diet dla osób z nadwrażliwością na NSAIDs. Ważnym elementem ocenianej pracy jest także badanie interwencyjne przeprowadzone przez Doktorantkę. Wykorzystując dane dostępne w piśmiennictwie światowym oraz własne wyniki badań zawartości salicylanów w produktach spożywczych, Doktorantka, opracowała zalecenia dietetyczne dla pacjentów z nadwrażliwością na NSAIDs, które przetestowała na grupie 30 pacjentów. Warto podkreślić, że w badaniu interwencyjnym, przy wdrażaniu zaleceń żywieniowych, zastosowała system punktowy różnicujący grupy produktów spożywczych pod kątem zawartości salicylanów, który opracowała na potrzeby badania.

OCENA FORMALNA PRACY

Praca doktorska została przygotowana w oparciu o trzy spójne tematycznie artykuły o łącznej punktacji MNiSW/MEN: 280 pkt. i współczynniku oddziaływania IF-12,129, opublikowanych w latach 2017-2021. W dwóch pracach autorka jest pierwszym autorem. Według oświadczeń załączonych do pracy, wkład własny mgr Kęszyckiej wynosił 50% w przypadku pierwszej pracy i odpowiednio 45% i 65% w kolejnych pracach. Na podstawie przedstawionej dokumentacji należy stwierdzić, że indywidualny wkład Doktorantki w przygotowanie cyklu publikacji był znaczący.

Prace stanowiące cykl publikacji:

1. Overall content of salicylic acid and salicylates on food available on the European market. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017;65(50):11085-11091, autorstwa: Kęszycka PK, Szkop M, Gajewska D.
40 pkt MNiSw IF- 3,412
2. Dietary salicylates in herbs and spices. Food & Function. 2019; 10: 7037-7041, autorstwa: Gajewska D, Kęszycka PK, Szkop M.
100 pkt MNiSW, If-4,171
3. Effectiveness of personalised low salicylate diet in the management of salicylates hypersensitive patients: interventional study. Nutrients, 2021:13(3):1-14. autorstwa: Kęszycka PK, Lange E, Gajewska D.
140 pkt MNiSW, IF 4,546

Wszystkie prace są publikacjami oryginalnymi. Językiem publikacji jest język angielski, co sprawia, że można oczekiwać nie tylko szerokiego upowszechnienia wyników badań, ale także cytowań.

Przedstawiona do recenzji dysertacja, oprócz kopii opublikowanych prac i oświadczeń współautorów o udziale w ich przygotowaniu, zawiera także opracowanie liczące 50 stron. Obejmuje ono streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, wstęp, uzasadnienie podjęcia tematu pracy doktorskiej, cel i zakres pracy, hipotezy badawcze, materiał i metodykę badań, syntetyczne omówienie wyników, podsumowanie i wnioski oraz bibliografię (77 pozycji, w tym 76 ponumerowanych).

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

We wstępie do pracy, Autorka, w oparciu o publikacje z ostatnich lat, w sposób przejrzysty i zwięzły (1,5 strony), wprowadziła do tematyki pracy. Wymieniła podstawowe źródła salicylanów dla człowieka oraz nawiązała do tematyki nadwrażliwości na salicylany i inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs).

W rozdziale: **Uzasadnienie podjęcia tematu pracy doktorskiej**, Doktorantka w oparciu o przegląd piśmiennictwa, podała dane epidemiologiczne, przedstawiła główne mechanizmy rozwoju nadwrażliwości na NSAIDs, podkreślając, że o ile ten typ nadwrażliwości występujący po spożyciu leków, jest dość dobrze poznany, to dane w odniesieniu do wpływu salicylanów z żywności na rozwój nadwrażliwości są niewystarczające. Ponieważ pacjenci z NSAIDS po odstawieniu leków

odpowiedzialnych za ten typ nadwrażliwości oraz wdrożeniu farmakoterapii nadal manifestują objawy nadwrażliwości, należy sądzić, że również inne źródła salicylanów są odpowiedzialne za te symptomy. Doktorantka na podstawie piśmiennictwa wykazała, że dotychczas nie opisano wyczerpująco mechanizmów odpowiedzialnych za nadwrażliwość na salicylany pochodzące z żywności, wskazała na brak aktualnych danych o zawartości salicylanów w żywności, a także jednoznacznych, sprawdzonych zaleceń dietetycznych dla pacjentów z NSAIDs.

Doktorantka podała w tej części pracy, że *„...salicylany mają szerokie zastosowanie w produkcji żywności warto zalecać pacjentom spożywanie produktów jak najmniej przetworzonych, najlepiej od znanych, sprawdzonych dostawców. Pacjenci powinni być edukowani aby wybierać żywność bez substancji dodatkowych”*. Zdaniem recenzenta podane źródła są niewystarczające dla stwierdzenia, o powszechności stosowania salicylanów w produkcji żywności. Diety eliminacyjne wymagają od pacjenta wielu wyrzeczeń i dużej determinacji, dlatego niekonieczne rozszerzanie zaleceń eliminacji kolejnych produktów z diety, nie znajduje uzasadnienia. Rzeczywiście w piśmiennictwie naukowym, a częściej na forach internetowych pojawiają się informacje o roli różnych dodatków w rozwoju nadwrażliwości pokarmowej, ale jak dotychczas dane te są niewystarczające, aby na ich podstawie, wykluczać z diety pacjentów nadwrażliwych na salicylany wykluczać wszystkie dodatki do żywności. Oczywiście najlepszym rozwiązaniem w każdej sytuacji jest spożywanie żywności nieprzetworzonej, ale żywność dostępna w obrocie, o różnym stopniu przetworzenia ma też miejsce w diecie. Ważna jest tu umiejętność wybierania przez konsumentów/pacjentów odpowiednich produktów, co ułatwia skład podawany na etykiecie.

W rozdziale **Cel i zakres pracy doktorskiej**, Doktorantka przedstawiła cel główny i 4 cząstkowe. Za główny cel postawiła analizę wpływu diety niskosalicylanowej na zmniejszenie nasilenia objawów nadwrażliwości pokarmowej u osób z niealergiczną nadwrażliwością na salicylany. Cele cząstkowe obejmowały: oznaczanie salicylanów w produktach spożywczych, opracowanie bazy danych o zawartości salicylanów, opracowanie zaleceń dietetycznych dla osób z niealergiczną nadwrażliwością na salicylany oraz ocenę wpływu diety niskosalicylanowej na nasilenie objawów u pacjentów ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na NSAIDs. W podrozdziale **Zakres pracy** Doktorantka wyróżniła 11 punktów, w których bardzo szczegółowo przedstawiła podejmowane działania podczas przygotowywania pracy.

W części **Hipotezy badawcze** umieszczono 4 punkty (hipotezy), zdaniem recenzenta wystarczyłaby ostatnia hipoteza „Spersonalizowana dieta niskosalicylanowa zmniejszyła nasilenie symptomów astmy, pokrzywki i zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u pacjentów z nadwrażliwością na NSAIDs”. Trzy pierwsze hipotezy odnoszące się do występowania salicylanów w żywności i ziołach nie wymagały udowodnienia. Jakkolwiek bardzo ważne były badania zawartości salicylanów w żywności, ziołach i przyprawach podjęte przez mgr Kęszycką.

W rozdziale **„Materiał i metodyka”**, Doktorantka poinformowała, że badania salicylanów wykonała z zastosowaniem metody opisanej w 1 publikacji cyklu prac. W sposób wystarczający opisała sposób pobierania i przygotowania próbek do badań. Podała, że wyniki uzyskanych badań wykonane zgodnie z opisaną procedurą zawarła w pierwszych dwóch publikacjach cyklu. W podrozdziale **„Założenia interwencji dietetycznej”** mgr Kęszycka omówiła kolejne etapy przygotowania i wdrożenia interwencji dietetycznej. Interwencja dietetyczna polegała na wdrożeniu spersonalizowanych zaleceń żywieniowych w grupie osób ze stwierdzoną przez lekarza nadwrażliwością na salicylany. Osoby badane pod kontrolą Doktorantki wdrażały spersonalizowane zalecenia żywieniowe, które wg podanej metodyki miały stosować przez 2 tygodnie. Doktorantka założyła, że przy ścisłym przestrzeganiu zaleceń żywieniowych, zawartość salicylanów w diecie nie powinna przekraczać 0,25 mg/dobę.

Wymieniła zastosowane kwestionariusze i podała metody analizy statystycznej, poinformowała też o uzyskaniu zgody Komisji Etyki i Badań Naukowych z Udziałem Ludzi macierzystego Wydziału SGGW. Do badań sposobu żywienia zastosowała metodę 3-dniowego bieżącego notowania spożycia.

Do oceny symptomów nadwrażliwości na salicylany zastosowała: Test Kontroli Astmy (ACT), Kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych (SNOT-22) oraz Czteropunktowy kwestionariusz oceny świądu (FIIQ).

Wykonała także pomiary masy i wysokości ciała pacjentów, które posłużyły do obliczenia wskaźnika masy ciała: BMI. Wszystkie wymienione badania prowadzono 2-krotnie.

Doktorantka podaje, że wyodrębniła 4 grupy produktów spożywczych pod względem zawartości salicylanów. Jednak w pracy zabrakło klarownego podziału produktów pod kątem zawartości salicylanów, brakuje go też w publikacji nr 3, w której przedstawiono wyniki zastosowanej interwencji dietetycznej. Podano tylko

przykładowe produkty zaliczone przez Doktorantkę do grupy o bardzo dużej zawartości salicylanów oraz produkty określone jako wolne od salicylanów, bezpieczne dla osób na diecie niskosalicylanowej.

Podkreślenia wymaga sposób przekazywania zaleceń żywieniowych, który Doktorantka oparła o system punktowy. Poszczególni pacjenci otrzymywali zalecenia odnośnie do spożycia odpowiedniej ilości produktów z określonej (punktowanej) grupy. Ułatwiała to im dokonywanie prawidłowych wyborów żywieniowych i zapewniała odpowiednią podaż energii, makroskładników, a także witamin i składników mineralnych oraz unikanie salicylanów. Takie uproszczone podejście może zachęcać pacjentów do stosowania zaleceń. Dlatego wskazane byłoby dokładniejsze opisanie zastosowanej metody punktowej, która mogłaby być stosowana także przez innych badaczy.

Odnośnie do badania interwencyjnego nasuwa się pytanie w jakim okresie roku, prowadzona była interwencja. Dla osób z nadwrażliwością i alergią występowanie i nasilenie objawów może być związane z porą roku, zwłaszcza, że w grupie osób badanych były osoby z alergią wziewną, poza tym ma to znaczenie dla występowania alergii krzyżowych. Warto też zaznaczyć, że grupa badana była bardzo niejednorodna, wiek badanych mieścił się w zakresie 18-83 lata, a BMI od 17,9-32,7 kg.m², co mogło wpływać na własną ocenę ciężkości objawów. W badanej grupie liczącej 30 osób, występowały osoby z nadwrażliwością pokarmową (10 osób), z rodzinną historią nadwrażliwości na aspirynę lub salicylany (7 osób), ale też 14 osób bez innych alergii. Nasuwa się pytanie czy pacjenci z alergią pokarmową, wykluczali także z diety produkty spożywcze inne niż źródła salicylanów, zabrakło tej informacji w pracy.

W rozdziale **Syntetyczne omówienie wyników**, Doktorantka w zwięzły sposób (na 15 stronach) przedstawiła najważniejsze wyniki swojej pracy. Podkreślenia wymaga część pracy dotycząca przeprowadzenia badań zawartości salicylanów w 112 produktach spożywczych, z uwzględnieniem dla niektórych, odmian surowców oraz metod obróbki technologicznej. Dane te opublikowane w 2. czasopismach naukowych o zasięgu światowym mogą być wykorzystywane przez innych badaczy ale także lekarzy i/lub dietetyków w prowadzeniu diety niskosalicylanowej. Pewien niedosyt budzi brak oznaczeń zawartości salicylanów w produktach, które spożywane są tylko po obróbce cieplnej, jak np. soczewica, czy kasze dla których omawiane związki oznaczono tylko w surowych produktach. Tymczasem sama Doktorantka wykazała, że obróbka technologiczna wpływa na zawartość salicylanów w żywności.

Kolejna część dysertacji to **Podsumowanie i wnioski**. Doktorantka potwierdziła prawdziwość trzech pierwszych hipotez, które wg mojego przekonania nie wymagały badania, jakkolwiek wykonanie badań zawartości salicylanów w żywności - oceniam bardzo wysoko. Jak już wspomniałam pozwalają one tworzyć/uzupełniać bazę danych o zawartości salicylanów w żywności, przyprawach i ziołach. Czwarta hipoteza zakładająca, że spersonalizowana dieta niskosalicylanowa zmniejsza nasilenie symptomów astmy, pokrzywki i zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u pacjentów z nadwrażliwością a na NSAIDs - została według Autorki potwierdzona tylko częściowo, ponieważ nie dla wszystkich była skuteczna, jakkolwiek zdecydowana większość badanych odniosła korzyści z zastosowanej interwencji. Warto jednak podkreślić, że pacjentom zalecano nie tylko wykluczanie salicylanów z diety, ale też innych substancji, w tym dodatków do żywności, wśród których prawdopodobnie mogły być siarczyny, które mogą nasilać objawy skórne.

Doktorantka sformułowała 6 wniosków. **Wnioski** wyciągnięte przez Doktorantkę wynikają z rezultatów badań i odpowiadają na cele badania.

Kolejna część dysertacji, to przedruki wymienionych wyżej 3 artykułów. Warto zauważyć, że każdy z nich realizuje oddzielny cel badań, co wskazuje na przemyślane, konsekwentne działanie. Takie podejście wyraża, zdaniem recenzenta, umiejętność Doktorantki do planowania badań i realizacji postawionego sobie celu. Prace stanowiące oceniany zbiór zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, z wysoką punktacją MNiSW oraz współczynnikiem oddziaływania IF. Układ wszystkich artykułów odpowiada wymaganiam stawianym publikacjom wyników badań naukowych. Wartość merytoryczna rezultatów została pozytywnie oceniona przez recenzentów tych publikacji oraz redaktorów naczelnych czasopism, o czym świadczy ich przyjęcie do druku i publikacja. Po przeanalizowaniu treści załączanych artykułów, w pełni zgadzam się z tą pozytywną opinią. Warto podkreślić czytelny sposób podawania wyników badań, zwłaszcza redakcję tabel, które chociaż duże objętościowo, są przejrzyste, a wyniki w nich zawarte łatwe do śledzenia.

Na uwagę zasługuje także prawidłowo dobrane przez Doktorantkę piśmiennictwo, wykorzystane w poszczególnych artykułach, a także do przygotowania tekstu opracowania.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona mi do recenzji praca mgr Pauliny Katarzyny Kęszyckiej „Wpływ diety niskosalicylanowej na skuteczność terapii niealergiczej nadwrażliwości na

salicylany” jest wartościową, oryginalną pracą badawczą, o dużym znaczeniu praktycznym. Autorka dostarczyła znaczących danych o zawartości salicylanów w żywności, a także zaproponowała, sprawdzający się w praktyce sposób podziału produktów spożywczych na grupy pod względem zawartości salicylanów ułatwiający prawidłowe komponowanie diety eliminacyjnej, jakkolwiek w pracy zabrakło pełnego podziału produktów na grupy.

Doktorantka sprawnie, z dużą znajomością przedmiotu porusza się w podjętej tematyce, prawidłowo dobiera metody badawcze, potrafi trafnie sformułować wnioski z badania.

Praca została przygotowana starannie, pod względem merytorycznym i edytorskim.

W mojej ocenie praca w pełni spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) oraz rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. 2014, poz., 1383). Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Technologii Żywności i Żywnienia, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego, wniosek o dopuszczenie mgr Pauliny Katarzyny Kęszyckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Żywnienia Człowieka
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dr hab. Iwona Traczyk