

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ mgr Katarzyny Mirosławy Boradyn pt. Ocena skuteczności diety z ograniczeniem FODMAP w leczeniu czynnościowego bólu brzucha u dzieci.

Praca doktorska mgr inż. Katarzyny Mirosławy Boradyn dotyczy częstych problemów gastrologicznych wieku dziecięcego- zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego. Zaburzenia czynnościowe wydają się być z dużym stopniem związane z dietą i dlatego poszukuje się dietetycznych metod leczenia. Ocena efektów diety jest bardzo trudna- zasadniczo najbardziej wiarygodne są badania z randomizacją podobnie jak badania nad środkami farmakologicznymi. Planowanie i przeprowadzenie takich badań napotyka na wiele więcej problemów niż eksperymenty z farmaceutykami. Z tego powodu należy szczególnie docenić badania będące przedmiotem doktoratu.

Kolejnym atutem pracy doktorskiej jest oparcie jej na projekcie badawczym finansowanym ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu PRELUDIUM 9. Uzyskanie projektu badawczego już świadczy o wysokiej wartości pomysłu i planu badania.

Wreszcie praca doktorska oparta jest na cyklu publikacyjnym, w którego skład wchodzi trzy prace. Pierwsza publikacja omawia czynniki ryzyka czynnościowego bólu brzucha u dzieci i stanowi pewnego rodzaju wstęp do właściwego badania z randomizacją oceniającego dietę z ograniczeniem FODMAP. Druga publikacja przedstawia właściwe badanie, a trzecia praca jest niejako jej uzupełnieniem, w którym poddano ocenie opinie rodziców na temat stosowania diety z ograniczeniem FODMAP.

Doktorantka bardzo dobrze wykorzystała możliwości, jakie zostały stworzone przez promotorstwo pracy zarówno dr hab. Katarzyny Eufemii Przybyłowicz jak i dr hab. Elżbiety Jarockiej-Cyrty. Praca łączy w sobie bowiem wyzwania z zakresu dietetyki i gastroenterologii dziecięcej i wspólne działania promotorów są tutaj bardzo dobrze widoczne. Grant został pozyskany w ramach finansowania przez NCN pod opieką dr hab. Elżbiety Jarockiej-Cyrty.

Praca doktorska została zatem przygotowana i przedstawiona w konwencji zbioru publikacji spójnych tematycznie. Ta forma przygotowania doktoratu jest opisana wymogami ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o



stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz

o zmianie niektórych innych ustaw, która opisuje wymogi pracy doktorskiej następująco:

‘Rozprawa doktorska może mieć formę maszynopisu książki, książki wydanej lub spójnego tematycznie zbioru rozdziałów w książkach wydanych, spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych’.

W mojej opinii forma przygotowania pracy doktorskiej jako spójnego tematycznie zbioru artykułów jest najlepszą z dopuszczanych ustawą, gdyż opiera się na wcześniejszych publikacjach, które są i tak celem każdej pracy doktorskiej. Ponadto praca taka przechodzi przez proces recenzji czasopism, co stanowi dodatkową gwarancję jakości pracy. Należy podkreślić publikację prezentowanych prac w czasopismach z listy filadelfijskiej o wysokiej pozycji naukowej. Wreszcie doktorant jest pierwszym autorem publikacji, a opis jego roli w powstawaniu publikacji jednoznacznie wskazuje na wiodącą rolę wymaganą wobec doktoranta.

Całość pracy doktorskiej w swojej ostatecznej formie przedstawionej do recenzji została podzielona na kilka części odpowiadających typowej formie opracowania pracy doktorskiej: spis treści, streszczenie w j. polskim i angielskim, wstęp omawiający czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego u dzieci i dietę z ograniczeniem FODMAP, cel pracy, omówienie metodyki badań i wyników, wnioski, piśmiennictwo załączone 3 publikacje oraz oświadczenia współautorów publikacji. Taka prezentacja pracy doktorskiej wykazuje i wyjaśnia spójność trzech publikacji, ułatwia ich czytanie i ocenę. Wszystkie prace dotyczą czynnościowego bólu brzucha i skuteczności diety z ograniczeniem FODMAP.

We wstępie doktorantka podaje klasyfikację czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży. Analizuje patofizjologię tych zaburzeń, a szczególnie rolę czynników dietetycznych. Definiuje FODMAP i omawia krótko badania oceniające dietę z ograniczeniem FODMAP w leczeniu czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego. Krótko charakteryzuje trzy badania u dzieci- wykazując w ten sposób oryginalność własnej pracy, która dotyczyła nie badanego pod tym kątem dotychczas czynnościowego bólu brzucha u dzieci. Wyjaśnia również na czym polega dieta NICE, która stanowiła porównanie dla diety z ograniczeniem FODMAP.

Cele pracy zostały przedstawione klarownie- jako pięć oddzielnych pytań. Pierwszy cel dotyczy oceny związku pomiędzy sposobem żywienia, aktywnością fizyczną, BMI a występowaniem objawów czynnościowego bólu brzucha u dzieci. Drugi cel odnosi się do głównej pracy- oceny zmian nasilenia dolegliwości podczas stosowania diety z ograniczeniem



FODMAP. Trzeci, czwarty i piąty cel stanowią rozwinięcie drugiego celu- dotyczą porównania oceny rodziców stosowanej diety, zgodności ocen rodziców i dzieci oraz porównania opinii rodziców na temat stosowanej diety przez dziecko. To rozbieżności celów w tym przypadku nie ułatwia śledzenia i analizy całości pracy, gdyż nie pokazuje różnej rangi wymienionych celów i ich powiązań. Uzasadnieniem dla takiego rozbieżności celów jest sformułowanie hipotez badawczych. Z kolei do pierwszej hipotezy badawczej już na tym etapie można zgłosić zastrzeżenie- gdyż dalszy plan pracy nie wskazuje na możliwość jej testowania. Badanie pokazuje asocjację a nie wpływ diety, stanu odżywienia czy też aktywności fizycznej na symptomatologię czynnościowego bólu brzucha u dzieci.

W podsumowaniu metodyki badania scharakteryzowano grupę badawczą- duża rozpiętość wiekowa (5-12 lat) była z pewnością istotnym ograniczeniem w planowaniu badania i metod oceny efektów diety. Jednak ze względu na trudności w rekrutacji większych grup pacjentów wydaje się ona uzasadniona. Należy podkreślić szczególną staranność w zakresie dostarczenia odpowiednich posiłków i zaślepienia dzieci- posiłki przygotowywała i dostarczała firma cateringowa.

Przy omówieniu wyników w odniesieniu do pierwszej hipotezy badawczej użyto stwierdzenia, że odpowiednia zawartość błonnika w diecie, właściwy poziom aktywności fizycznej oraz prawidłowa masa ciała mogą obniżać ryzyko występowania objawów czynnościowego bólu brzucha u dzieci, co nie wynika bezpośrednio z pracy i stanowi raczej rodzaj kolejnej hipotezy opartej na asocjacji analizowanych czynników z bólem brzucha. Omówiono wyniki głównej pracy, które mają charakter badania z wynikiem negatywnym. Ten negatywny wynik jest szczególnie interesujący gdyż odbiega od pozytywnych wyników w zbliżonej grupie pacjentów z zespołem jelita wrażliwego. Dyskusja wyników jest ciekawa. Oryginalnością pracy jest wykorzystanie dodatkowo oceny rodziców wpływu diety na objawy czynnościowego bólu brzucha u dzieci. Dodatkowo przetestowany związek ocen dzieci i rodziców jest niezależnie wartościowym wynikiem pracy. Wątpliwości budzi jedynie wniosek dotyczący łatwego stosowania diety, gdyż to firma cateringowa dostarczała dietę. Bezpośrednie przygotowanie diety przez rodziców z pewnością stanowi zupełnie inne wyzwanie.

W dalszej kolejności przedstawiono 6 wniosków/spostrzeżeń odnoszących się do 5 celów badania. Do wniosku pierwszego zgłoszone zostało zastrzeżenie już przy formułowaniu hipotezy badawczej. Wniosek drugi powinien zostać rozszerzony o stwierdzenie, że ograniczenie FODMAP nie jest skuteczne w porównaniu do zaleceń NICE. Wniosek trzeci może budzić wątpliwości, gdyż w planie badania nie zakładano oceny skuteczności diety wg

NICE- jej ocena skuteczności jest oparta na porównaniu wyników końcowych i początkowych bez odniesienia do grupy kontrolnej bez interwencji. Samo uczestnictwo w badaniu mogło przyczynić się do zmniejszenia dolegliwości, a zatem wpływ diety NICE nie jest pewny.

Do całości opracowania załączono piśmiennictwo- wystąpiły jedynie pojedyncze drobne błędy (np. w pozycji 2 lepiej wpisać nazwę polską Kraków).

Niezależnej analizie poddałem trzy załączone publikacje. Pierwsza publikacja stanowi niejako wstęp do właściwej pracy i wykorzystuje zebraną ~~X~~ grupę pacjentów do analizy pod kątem związku z modyfikowalnymi czynnikami środowiskowymi. Tylko do tej pracy można zgłosić istotne uwagi metodologiczne oraz w zakresie formułowania wniosków. Należy jednak brać pod uwagę charakter tej publikacji w kontekście całości pracy doktorskiej i dlatego uwagi te nie podważają wartości całości pracy, a wynikają z naturalnych ograniczeń metodologicznych. Zgłoszono wcześniej uwagę o braku wykazania związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy dolegliwościami a badanymi czynnikami środowiskowymi. Z pewnością ograniczeniem tego badania obserwacyjnego przekrojowego była stosunkowo mała grupa pacjentów- analizowano 25 pacjentów zrekrutowanych do badania interwencyjnego. Może szkoda, że nie wykorzystano do analizy wstępnie wyłonionej większej grupy pacjentów- czy u pozostałych pacjentów nie-objętych interwencją nie oceniano szczegółowo diety, aktywności fizycznej i BMI? Wątpliwości budzi też określenie nadmiernego spożycia niektórych składników odżywczych-jak białka i węglowodanów. Maksymalne wartości nie są jednoznacznie ustalone. Wreszcie poszukiwanie zależności pomiędzy niedostatecznym, prawidłowym i nadmiernym spożyciem niektórych składników a dolegliwościami napotkało na istotne ograniczenia możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej- niektóre analizy prowadzono z wykorzystaniem bardzo małych grup (dwóch, trzech lub czterech pacjentów). W zakresie analizowanych czynników żywieniowych ciekawa byłaby analiza spożycia fruktozy- czy rozważano taką analizę? Z drugiej strony wiele produktów nie jest opisanych pod względem zawartości fruktozy i mogło to być istotnym ograniczeniem przy wykorzystaniu programu Dieta 5. Podobnie jak w przypadku diety, podział na 3 grupy pod względem aktywności fizycznej stworzył ograniczenia dla analizy statystycznej- gdy z wybrane grupy były mało liczne (1 pacjent). Rozwiązaniem mogło być łączenie grup (np. razem średnia i wysoka aktywność fizyczna).

Z pewnością jednak dokładna analiza czynników środowiskowych pod kątem dolegliwości u dzieci z czynnościowym bólem brzucha dostarczyła wielu ważnych danych, które jednak należy czytać z ostrożnością wynikającą z metodyki badania.

Druga publikacja przedstawia główne wyniki badania i jest najważniejszą publikacją w cyklu opublikowaną w jednym z wiodących czasopism o tematyce żywieniowej *Annals of Nutrition and Metabolism*. Doktorantka opublikowała pracę wraz ze swoimi promotorkami jako pierwszy autor. Szczegółowo opisano dobór pacjentów do badania, metodę randomizacji, analizę diety itp. Odnośnie oceny diety zwraca uwagę wykorzystanie innego programu niż w pierwszej pracy- *Dietetyk*. Ciekawe byłoby wyjaśnienie takich wyborów podczas obrony doktorskiej. Jednym z głównych ograniczeń badania jest brak wyliczenia wymaganej liczebności grupy, co jest uzasadnione brakiem odpowiednich danych literaturowych do takich wyliczeń. Grupa jednak ma podobną liczebność jak w pierwszych badaniach u dorosłych z zespołem jelita drażliwego. Autorzy wyliczyli post hoc moc statystyczną testów. Należy podkreślić niezwykłą staranność prezentacji metod i wyników badania, w tym charakterystykę diet z ograniczeniem FODMAP oraz według NICE. Doktorantka słusznie podkreśla, że jest to badanie pilotażowe i przynosi istotne informacje dla planowania kolejnych badań- np. pokazuje stosunkowo dobrą tolerancję diety z ograniczeniem FODMAP.

Trzecia publikacja stanowi uzupełnienie drugiej pracy. Opublikowana w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o znaczącym wskaźniku wpływu zasługuje na uwagę, gdyż podejmuje ciekawy temat oceny diety przez rodziców i zmian objawów choroby u dzieci podczas leczenia dietą z ograniczeniem FODMAP lub według NICE. Opisano ankiety oceniające opinie rodziców na temat wpływu diety na objawy występujące u dzieci czy zrozumienie zaleceń żywieniowych. Wykazano stosunkowo wysoką zgodność opisu objawów u rodziców i dzieci. Rodzice rzadziej oceniali dietę z ograniczeniem FODMAP jako łatwą do zastosowania. Istotna uwaga zgłoszona wcześniej odnosi się do oceny zastosowania diety, gdy dieta była dietą pudełkową przygotowaną dla dzieci. Można oczekiwać bardziej krytycznej oceny w przypadku konieczności samodzielnego przygotowania diety.

Podsumowując publikacje Doktorantki, należy podkreślić ich wysoką wartość naukową oraz zwrócić uwagę na znaczenie dla lekarzy praktyków i dietetyków- przedstawiają krytyczne wnioski odnośnie możliwości i skuteczności zastosowania diety z ograniczeniem FODMAP i pokazują jej charakterystykę.

W tej formie przygotowana praca doktorska jako zbiór publikacji, przedstawiających badanie obserwacyjne i badanie z randomizacją świetnie dokumentuje znajomość warsztatu prowadzenia badań. Planowanie badania i dyskusja wyników wskazują na gruntowną znajomość zagadnień dietetycznych jak i klinicznych- zarówno w zakresie czynników ryzyka

zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, żywienia jak i problemów z zastosowaniem skutecznego leczenia w chorobach czynnościowych. Zgłoszone uwagi krytyczne stanowią raczej inspirację do dyskusji i dotyczą zrozumiałych w badaniach klinicznych problemów praktycznych z przeprowadzeniem badania. Ustosunkowanie się do uwag podczas obrony pracy doktorskiej będzie okazją do uzupełnienia przedstawionej pracy doktorskiej.

W moim przekonaniu recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane pracy doktorskiej i dlatego mam zaszczyt prosić Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Mirosławy Boradyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z wnioskiem o wyróżnienie pracy doktorskiej za bardzo dobre metodyczne przeprowadzenie badania i formę pracy, która została oparta na publikowanych pracach w czasopiśmie z listy filadelfijskiej oraz projekcie badawczym finansowanym przez NCN.

Recenzent


Prof. dr hab. n. med. Piotr Socho
specjalista chorób dzieci
gastroenterolog

Data

28. 11. 20