

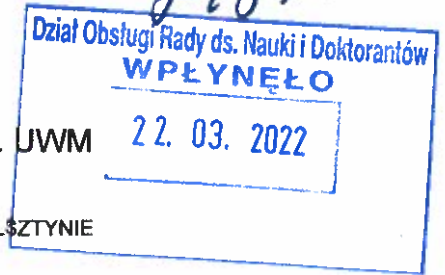


UNIwersytet  
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cyrta, prof. JWM  
Kierownik Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia

WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY SZPITAL DZIECIĘCY W OLSZTYNIE  
IM. PROF. DR STANISŁAWA POPOWSKIEGO  
ul. Żołnierska 18 a, 10-561 Olsztyn tel. 89 539 34 62

*Akceptuję*  
*[Signature]*



Olsztyn, 11 lutego 2022 roku

***Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Anny Piwowarczyk zatytułowanej:  
„Znaczenie diety bezglutenowej i bezkazeinowej w terapii dzieci ze spectrum  
autyzmu”.***

W ostatnich dekadach notowany jest wzrost zapadalności dzieci na autyzm i zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD). Terapia ASD opiera się przede wszystkim na indywidualnie dostosowanych interwencjach edukacyjnych i behawioralnych. Poza działaniami terapeutyczno-edukacyjnymi powszechne jest stosowanie niezwyfikowanych metod wspomagających, w tym medycyny niekonwencjonalnej i interwencji dietetycznych. Panuje przekonanie, iż diety eliminacyjne mogą zmniejszać nasilenie objawów autystycznych i/lub regulować czynność przewodu pokarmowego. Najczęściej stosowana jest dieta bez glutenu i bez kazeiny, jednak dowody naukowe na skuteczność ich stosowania są bardzo ograniczone. Dowolne nieuzasadnione eliminowanie z diety dzieci różnych składników odżywczych zwiększa ryzyko wystąpienia niedoborów pokarmowych, co jest szczególnie istotne w grupie pacjentów z ASD, charakteryzujących się w wysokim odsetku zaburzeniami karmienia. Niezbędne jest prowadzenie wiarygodnych metodologicznie badań w celu weryfikacji roli diet eliminacyjnych, których wyniki pozwolą na sformułowanie zaleceń dotyczących roli diet we wspomaganiu terapii dzieci ze spektrum autyzmu.

W związku z powyższym wybór tematu badań prowadzonych przez lekarz Annę Piwowarczyk uważam za szczególnie trafny. Rozprawa doktorska jest wynikiem wieloletniego zainteresowania Doktorantki wieloma aspektami żywienia dzieci oraz chorobami ze spektrum autyzmu, o czym możemy wnioskować na podstawie dorobku naukowego Doktorantki.



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM  
UNIwersytet WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE  
KLINIKA PEDIATRII, GASTROENTEROLOGII I ŻYWIENIA

## Ocena merytoryczna

Praca doktorska lekarz Anny Piwowarczyk ma spójną formę trzech artykułów: 1/ przeglądu systematycznego, 2/ pracy oryginalnej, 3/ artykułu poglądowego ogłoszonych w recenzowanych czasopismach: dwóch międzynarodowych i jednym krajowym.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ prac doktorskich prezentowanych w formie cyklu publikacji, liczy z piśmiennictwem i załącznikami 55 stron. Składa się ze spisu treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, przedstawienia celu i metodyki pracy, kopii publikacji wchodzących w skład rozpraw, podsumowania najważniejszych wyników, wniosków oraz piśmiennictwa.

Pracę uzupełniają: 1/ nazwa i numer projektu badawczego w ramach którego wykonano badania oceniające wpływ diety bezglutenowej na funkcjonowanie dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, 2/ spis użytych w tekście skrótów, 3/ opinia Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na prowadzenie zadania badawczego, 4/ oświadczenie Autorki o jej wkładzie w powstanie publikacji stanowiących pracę doktorską, potwierdzone przez promotora dr hab. Andree Horvath.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż praca realizowana była w ramach uzyskanego przez Doktorantkę grantu Fundacji Nutricia (RG 8/2013). Badania przeprowadzone były w wiodącym w Polsce ośrodku zajmującym się od lat różnymi aspektami żywienia dzieci, kierowanym przez prof. Hannę Szajewską. Promotorka pracy dr hab. Andrea Horvath jest ekspertem w problematyce żywienia dzieci zdrowych i chorych.

W rozprawie doktorskiej Autorka przedstawiła definicję i epidemiologię zaburzeń ze spektrum autyzmu, omówiła metody terapii ze szczególnym naciskiem na stosowane interwencje dietetyczne. Podała szczegółowej analizie teoretyczne przesłanki do wprowadzenia diety z eliminacją glutenu i kazeiny (GFCFD gluten-free casein-free diet, GFD, gluten-free diet), określiła cele podjętych badań, scharakteryzowała metody badawcze oraz omówiła uzyskane wyniki., które zostały opisane w publikacjach składających się na rozprawę:

1. Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasik J. i wsp.: Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. Eur. J. Nutr.,2018; 57: 433–440. IF 4,449

2. Piwowarczyk A., Horvath A., Pisula E. i wsp.: Gluten-free diet in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled, single-blinded trial. *J. Autism Dev. Disord.*, 2019; 50: 482–490. IF 3,047
3. Piwowarczyk A., Horvath A.: Wpływ glutenu i kazeiny na funkcjonowanie dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu – aktualny stan wiedzy. *Standardy Medyczne/ Pediatria*, 2020; 17: 647–652.

Łączna punktacja współczynnika oddziaływania IF publikacji wynosi 7,5.

We wstępie Autorka dokonuje syntetycznej oceny zagadnień ściśle związanych z zakresem realizowanych badań, opartej na prawidłowo dobranej literaturze przedmiotu. Przedstawia obecne poglądy na patogenezę zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz stosowane metody terapii. Dokładnie analizuje opublikowane przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające znaczenie diet eliminacyjnych u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Cytowane piśmiennictwo zawiera 40 pozycji, są to prace oryginalne, pogładowe, metaanalizy i przeglądy systematyczne w większości opublikowane w ostatnich 10 latach.

Wprowadzenie stanowi podstawę teoretyczną i uzasadnienie podjętych badań, których celem była:

1. analiza skuteczności i bezpieczeństwa GFCFD w kontekście nasilenia objawów autyzmu i objawów towarzyszących u dzieci z ASD;
2. ocena wpływu glutenu na funkcjonowanie oraz występowanie objawów gastrologicznych w grupie dzieci przedszkolnych z ASD;
3. analiza procesu wprowadzania i monitorowania zbilansowania diet eliminacyjnych dzieci z ASD.

Cele pracy są jasno zdefiniowane, problemy aktualne i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Badania przeprowadzono w trzech etapach.

W pierwszym etapie dokonano przeglądu systematycznego badań z randomizacją opublikowanych okresie od kwietnia 2007 roku do sierpnia 2016 roku, oceniających skuteczność zastosowania diety bezglutenowej i bezkazeinowej w terapii dzieci z ASD. Kryteria włączenia spełniło 6 prac. Autorka podkreśla zróżnicowanie metodologiczne badań w zakresie kryteriów diagnozy ASD, narzędzi oceny funkcjonowania, wieku dzieci włączonych do obserwacji, wielkości badanych grup i czasu trwania interwencji. W odniesieniu do większości zmiennych nie wykazano istotnego wpływu GFCFD na główne objawy autyzmu, zachowania adaptacyjne, funkcjonowanie intelektualne oraz

problemy towarzyszące. Większość istotnych statystycznie efektów dotyczyło skal oceny raportowanych przez rodziców, co może wiązać się subiektywną oceną wpływu stosowanej interwencji. Nie potwierdzono wpływu diety eliminacyjnej na objawy gastrologiczne u pacjentów z ASD.

Aby zrealizować kolejny cel Doktorantka zaplanowała prospektywne badanie z randomizacją, metodą pojedynczej ślepej próby oceniające rolę glutenu u dzieci z ASD. Taki model badania jest odpowiedni do oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji dietetycznej. Badanie obejmowało dzieci z ASD w wąskim przedziale wiekowym 26-96 miesięcy, z IQ >70, u których stosowano dietę bezglutenową przynajmniej przez 8 tygodni przed włączeniem do badania, następnie pacjenci stosowali dietę z glutenem (grupa kontrolna) lub dietę z wyłączeniem glutenu (grupa interwencyjna) przez 6 miesięcy. Doktorantka zdefiniowała punkty końcowe, scharakteryzowała kryteria włączenia i wykluczenia, sposób randomizacji i zaślepienia, oszacowała niezbędną liczbę pacjentów. Oceniano funkcjonowanie dzieci w obszarze objawów autyzmu, funkcjonowania intelektualnego, a także objawy ze strony przewodu pokarmowego. Badanie było zarejestrowane (ClinicalTrials.gov NCT02280746).

Do badania włączono 66 dzieci. Badanie przeprowadzone zostało zgodnie z założeniami, co pozwoliło na uzyskanie wiarygodnych danych i sformułowanie wniosków:

1. nie wykazano istotnego wpływu GFCFD na funkcjonowanie dzieci z ASD, poza niewielkimi różnicami w pojedynczych obszarach ocenianych na podstawie standaryzowanych skal oceny objawów autyzmu i zaburzeń towarzyszących;
2. nie stwierdzono wpływu glutenu na funkcjonowanie dzieci z ASD w wieku przedszkolnym. Zaobserwowano całościową poprawę funkcjonowania dzieci w okresie obserwacji bez względu na zastosowaną dietę (bezglutenowa vs. zawierająca gluten);
3. wykazano niewystarczające wsparcie profesjonalistów zajmujących się żywieniem dzieci w obszarze podejmowania decyzji o zastosowaniu diety eliminacyjnej i jej zbilansowania wobec rodziców dzieci z ASD.

Wyniki zostały opublikowane w formie pracy oryginalnej, wchodzącej w skład rozprawy. Uzyskane przez Doktorantkę obserwacje mają znaczenie praktyczne wykazując na brak celowości stosowania diety bezglutenowej u dzieci z ASD w wieku

przedszkolnym. Ma to szczególne znaczenie wobec faktu tak powszechnego niekontrolowanego i nieuzasadnionego stosowania w naszym kraju diet eliminacyjnych u dzieci z ASD.

W trzeciej części rozprawy Doktorantka dokonała podsumowania aktualnej wiedzy dotyczącej wpływu glutenu i kazeiny na funkcjonowanie dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Na podstawie piśmiennictwa i własnych badań stwierdziła, iż dieta bezglutenowa lub bezkazeinowa może przynieść korzyści jedynie u części pacjentów z ASD, w pewnych wyselekcjonowanych obszarach funkcjonowania. Obecnie nie ma podstaw do rutynowego zalecania diety bezglutenowej lub bezkazeinowej u wszystkich dzieci z ASD.

W każdej z prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej Doktorantka przytacza najnowsze, trafnie dobrane pozycje piśmiennictwa. W każdej z tych publikacji Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z piśmiennictwa, przedstawia w sposób wyczerpujący ograniczenia prowadzonych badań i analiz, co szczególnie świadczy o jej rozważnym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników oraz o jej dojrzałości naukowej.

Po lekturze pracy nasuwają się pewne uwagi.

1. W badaniu dotyczącym wpływu diety bezglutenowej na dzieci z ASD randomizację poprzedzał okres 8 tygodni stosowania diety bezglutenowej. Pacjentów nie oceniano przed wprowadzaniem diety bezglutenowej (w tekście nie ma informacji, ilu pacjentów stosowało dietę bezglutenową przed zgłoszeniem się do badania). Zgodnie z opisem i Tabelą 2 pierwsza ocena dotycząca funkcjonowania dzieci w obszarze objawów autyzmu (wg SCQ, ADOS-2, VABS-2 i ASRS), funkcjonowania intelektualnego (wg skali wodowaniowej Leitera) i objawów gastrologicznych odbyła się po 8 tygodniach diety bez glutenu. Czy eliminacja glutenu z diety nie wpłynęła istotnie na wynik pierwszej oceny (wyjściowej), którą przeprowadzono dopiero w czasie randomizacji?
2. Jakie jest uzasadnienie wykonania badań w kierunku choroby trzewnej, alergii na pszenicę (kryteria wykluczenia) dopiero po 8 tygodniach stosowania diety bezglutenowej, a nie podczas wstępnej kwalifikacji do badania? Podobna uwaga dotyczy oceny objawów ze strony przewodu pokarmowego i pomiarów

antropometrycznych, które zgodnie z tabelą 2 przeprowadzono w momencie randomizacji.

3. Czy wszystkie objęte badaniem dzieci z ASD przebywały wyłącznie pod opieką rodziców, czy objęte były opieką ośrodków specjalistycznych, co mogło mieć wpływ na parametry funkcjonowania, a także na ewentualne błędy dietetyczne?

Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej mi do recenzji pracy, stanowią natomiast podstawę do dyskusji podczas publicznej obrony.

### **Podsumowanie**

Rozprawę doktorską lekarz Anny Piwowarczyk oceniam bardzo wysoko. Doktorantka wykazała się umiejętnością planowania badań i ich realizacji, oraz rozwiązywania problemów naukowych. Rozprawa doktorska stanowi cenne źródło informacji, a jednocześnie wskazuje nowe aspekty, które mogą być ważnym kierunkiem badawczym Doktorantki w przyszłości.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku - O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału o wyróżnienie pracy. Na szczególne uznanie zasługuje konsekwentna realizacja projektu badawczego, otrzymanie grantu naukowego, wzorowa metodologia oraz walory aplikacyjne uzyskanych wyników.

Dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cyrta