

Prof. dr hab. Dariusz Marek Lebensztejn

Białystok, 29.08.2019r.

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii,

Żywienia i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

15-274 Białystok ul. Waszyngtona 17

**Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego pt. „Interwencje żywieniowe w zapobieganiu i leczeniu otyłości u dzieci”**

Otyłość jest jednym z ważniejszych problemów zdrowotnych na całym świecie zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci. Dane z 2016 roku szacują, że ta patologia może dotyczyć około 800 milionów, a włączając w to problem nadwagi nawet około 1,5 miliarda ludzi na wszystkich kontynentach. W Polsce (wg danych GUS z 2014 r.) co 2-ga osoba ma nadwagę lub otyłość. Dane dotyczące dzieci są też zatrważające: wg badań PITNUTS z 2016 roku około 7% dzieci do lat 3 i aż około 30% nastolatków ma nadwagę lub otyłość (badanie COSI z 2016 roku). Są to dane szacunkowe, gdyż kryteria rozpoznawania nadwagi i otyłości u dzieci są różne: w Polsce najczęściej stosuje się standardy WHO (dzieci w wieku 0-18 lat), siatki centylowe OLA/OLAF (dzieci w wieku 3-18 lat) i siatki centylowe BMI Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

Otyłość (wg definicji Światowej Organizacji Zdrowia i Światowej Federacji Otyłości) to nadmierne lub nieprawidłowe gromadzenie tkanki tłuszczowej zwiększające ryzyko rozwoju innych chorób. Otyłość prosta, najczęściej występująca, jest związana z wzajemnym wpływem czynników genetycznych, biologicznych, metabolicznych i psychologicznych, które sprzyjają nadmiernym przyrostom masy ciała. Możliwość rozwoju wielu schorzeń związanych z otyłością skłania do podjęcia badań nad zapobieganiem i leczeniem tej patologii.

Dotychczas przeprowadzone badania doprowadziły do wdrożenia różnych działań prewencyjnych mających na celu zmniejszenie częstości nadwagi i otyłości; jednak w populacji dziecięcej obserwuje się tylko zahamowanie rosnących trendów, a w populacji osób

dorosłych częstość występowania nadmiernej masy ciała nadal się zwiększa. Dlatego też niezbędne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu weryfikowanie dotychczasowych poglądów i tworzenie nowych dotyczących zarówno prewencji jak i terapii otyłości. Z powyższych względów uważam, że zaplanowanie przez lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego pracy doktorskiej polegającej na przeanalizowaniu dotychczasowej wiedzy dotyczącej wpływu żywienia we wczesnym okresie życia dziecka na późniejsze ryzyko otyłości, a następnie ocenę skuteczności suplementu diety - glukomannanu w leczeniu tej patologii u dzieci jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego i w pełni uzasadnionym wyborem, a wyniki tych badań z pewnością znajdą zastosowanie w postępowaniu z dziećmi z nadwagą i otyłością.

Doktorant przedstawił do oceny pracę doktorską składającą się z 6 publikacji (5 prac pełnotekstowych i 1 list do redakcji):

- 1) **Zalewski BM**, Patro B, Veldhorst M, Kouwenhoven S, Crespo Escobar P, Calvo Lerma J, Koletzko B, van Goudoever JB, Szajewska H. Nutrition of infants and young children (one to three years) and its effect on later health: a systematic review of current recommendations (EarlyNutrition project). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57:489-500.
- 2) Patro-Gołąb B, **Zalewski BM**, Kołodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B, van Goudoever JB, Szajewska H. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systemic review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016;17:1245-1257.
- 3) **Zalewski BM**, Chmielewska A, Szajewska H. The effect of glukomannan on body weight in overweight or obese children and adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2015;31:437-442.e.2
- 4) **Zalewski BM**, Chmielewska A, Szajewska H, Keithley JK, Li P, Goldsby TU, Allison DB. Correction of data errors and reanalysis of „The effect of glukomannan on body weight in overweight or obese children and adults: a systematic review of randomized controlled trials”. *Nutrition.* 2015;31:1056-1057.
- 5) **Zalewski BM**, Szajewska H. Effect of glukomannan supplementation on body weight in overweight and obese children: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5:e007244.
- 6) **Zalewski BM**, Szajewska H. No effect of glukomannan on body weight reduction in children and adolescents with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2019; doi:10.1016/j.jpeds.2019.03.044.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny zawiera również: wykaz projektów badawczych, w ramach których wykonano badania, streszczenia (w języku polskim i angielskim), wstęp, założenia i cele pracy, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/193/2014) oraz oświadczenie Kierownika Kliniki Pediatrii i Promotora prof. Hanny Szajewskiej o wkładzie doktoranta w powstanie publikacji stanowiących pracę doktorską.

Należy podkreślić, że we wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem (w jednej z prac jego udział jest równorzędny z pierwszym autorem publikacji), a prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF 26.821, co znacznie przekracza wymogi stawiane przed kandydatami do stopnia doktora nauk medycznych, a także **spełnia warunki wyróżnienia rozprawy doktorskiej w I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** (IF co najmniej 2,0). Ponadto na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant uczestniczył w pozyskaniu funduszy na przeprowadzenie badań naukowych w postaci grantu dla młodych badaczy WUM i grantu Fundacji Nutricia.

Wstęp do pracy doktorskiej lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego zawiera definicję i kryteria rozpoznania otyłości u dzieci wg kryteriów WHO, OLA/OLAF i Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, epidemiologię tego schorzenia na świecie ze szczególnym uwzględnieniem danych z Polski oraz wybrane aspekty patogenezy otyłości ze szczególnym uwzględnieniem czynników środowiskowych sprzyjających występowaniu otyłości, czynników genetycznych, zaburzeń metabolicznych i hormonalnych. Ponadto Doktorant przedstawił informacje dotyczące zapobiegania otyłości w kontekście programowania żywieniowego i zasady leczenia otyłości pierwotnej u dzieci. Szczególną uwagę poświęcił glukomannanowi – suplementowi diety stosowanemu w terapii otyłości. Zagadnienia omawiane we wstępie rozprawy świadczą o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta do pracy naukowej, ściśle wiążą się i uzasadniają podjęcie tematu pracy.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie. Celem pracy doktorskiej lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego była:

- 1) analiza danych dotyczących wpływu żywienia we wczesnym okresie życia na ryzyko otyłości w okresie późniejszym,
- 2) ocena skuteczności glukomannanu w leczeniu nadwagi i otyłości u dzieci.

**Pierwszy cel** pracy doktorskiej został w pełni zrealizowany i podsumowany w 2 pracach opublikowanych w renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania IF (**Crit Rev Food Sci Nutr. 2017, IF-6,015 i Obes Rev. 2016, IF-7,883**).

Pierwsza z nich (**Crit Rev Food Sci Nutr. 2017**) jest dobrze zaplanowanym i starannie wykonanym przeglądem systematycznym dokumentów (rekomendacji, standardów, zaleceń) dotyczących żywienia dzieci do lat 3 i ryzyka wystąpienia chorób w wieku późniejszym ze szczególnym uwzględnieniem zespołu metabolicznego i jego składowych (nadwagi i otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i nietolerancji glukozy). Metodyka badań polegała na przeszukaniu bazy bibliograficznej Medline i innych wybranych baz danych medycznych i stron internetowych z lat: styczeń 2008 – styczeń 2013. Kryteria włączenia do badań spełniły 42 dokumenty. Doktorant wraz z międzynarodowym zespołem badaczy przeanalizował aż 12 głównych kategorii (m.in. karmienie piersią, mleko modyfikowane, wprowadzanie pokarmów uzupełniających, węglowodany, białka, tłuszcze i kwasy tłuszczowe, błonnik, zapotrzebowanie energetyczne, diety/nawyki żywieniowe, witaminy i elektrolity, probiotyki i prebiotyki) i wykazał, że największe znaczenia miało karmienie piersią. Ponadto pozytywny wpływ na późniejsze zmniejszenie ryzyka otyłości i chorób z nią związanych miały: ograniczenie spożycia sodu, węglowodanów prostych i nasyconych kwasów tłuszczowych oraz wprowadzenie właściwych wzorców zachowań żywieniowych. Dodatkowym wnioskiem z przeprowadzonego przeglądu systematycznego dostępnych dokumentów jest wykazanie, że wiele aspektów żywieniowych w pierwszych latach życia wymaga dalszego wyjaśnienia głównie w kontekście długoterminowego wpływu na wybrane choroby cywilizacyjne.

Druga praca (**Obes Rev. 2016**) stanowi kontynuację dociekań naukowych Doktoranta dotyczących wybranych aspektów żywieniowych u dzieci do 3. go roku życia i ich wpływu na ryzyko rozwoju nadwagi/otyłości lub nadmiernej zawartości tkanki tłuszczowej w wieku późniejszym. Należy podkreślić, że lek. Bartłomiej Mateusz Zalewski, podobnie jak w pierwszej publikacji, badania prowadził wspólnie z międzynarodowym zespołem badaczy co świadczy o umiejętności współpracy tak pożądanej w świecie naukowym. Publikacja jest wysokiej jakości przeglądem systematycznym przeglądów systematycznych badań z randomizacją i/lub badań obserwacyjnych i wynikiem przeszukania baz bibliograficznych (Medline, Embase, Cochrane Library do września 2015 roku (łącznie przeanalizowano 40 przeglądów systematycznych). Wykazano ścisły związek pomiędzy karmieniem piersią a zmniejszeniem ryzyka nadwagi i otyłości w dzieciństwie i u osób dorosłych a za obiecującą została uznana redukcja stężenia białka w mleku modyfikowanym. Wskazano ponadto na brak wysokiej jakości badań interwencyjnych, które są niezbędne do oceny rzeczywistego



związku pomiędzy wybranymi aspektami żywieniowymi we wczesnym dzieciństwie a późniejszym ryzykiem nadwagi i otyłości. Tak więc istnieją wszelkie przesłanki aby Doktorant kontynuował w przyszłości badania dotyczące tego zagadnienia naukowego.

**Drugi cel** pracy doktorskiej był związany z badaniem interwencyjnym i dotyczył oceny skuteczności glukomannanu w leczeniu nadwagi i otyłości u dzieci. Podobnie jak cel pierwszy został również w pełni zrealizowany a wyniki zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o wysokim IF (**Nutrition. 2015, IF-3,311 /praca pełnotekstowa i list do redakcji/, BMJ Open. 2015, IF – 2,562, J Pediatr. 2019, IF – 3,739**). Podstawą do podjęcia badań nad glukomannanem u dzieci było uznanie przez EFSA jego skuteczności we wspomaganiu redukcji masy ciała u dorosłych z nadwagą/otyłością

Pierwsza publikacja z tego cyklu (**Nutrition. 2015**) i list do redakcji (**Nutrition. 2015**) to przegląd systematyczny badań z randomizacją, którego celem była analiza dostępnych badań na temat wpływu glukomannanu na masę ciała i BMI u dzieci/dorosłych z nadwagą/otyłością (przeszukano bazy – Medline, Embase, Central, Google Scholar – czerwiec 2014 roku; znaleziono 5 badań u dorosłych i 1 badanie u dzieci). Analiza wykazała, że glukomannan może być skuteczny w krótkoterminowej redukcji masy ciała u dorosłych ale nie ma wpływu na ich BMI, a dane u dzieci są niewystarczające do rekomendowania tego preparatu w terapii dzieci. Wyniki te skłoniły Doktoranta do dalszych badań w postaci zaplanowania (protokół badania został opublikowany w **BMJ Open w 2015r**) i przeprowadzenia wysokiej jakości badania z randomizacją, metodą ślepej próby, kontrolowanej placebo polegającego na ocenie wpływu glukomannanu na BMI dzieci z nadwagą i otyłością (**J Pediatr. 2019**). Do badań zakwalifikowano 96 dzieci (z nadwagą lub otyłością wg kryteriów WHO), które losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo lub glukomannan; wszyscy badani pozostawali pod opieką dietetyka i otrzymali poradę dotyczącą aktywności fizycznej. W obu grupach stwierdzono podobną redukcję BMI *z-score* a częstość poszczególnych łagodnych działań niepożądanych była podobna, a więc nie potwierdzono skuteczności tego preparatu w terapii dzieci. O dojrzałości naukowej doktoranta świadczy fakt wypunktowania zarówno mocnych stron pracy jak i potencjalnych słabych stron przeprowadzonego badania naukowego.

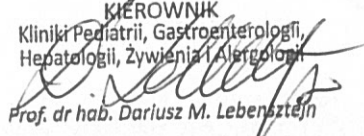
Opublikowany cykl publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego został podsumowany 2 wnioskami, które zostały sformułowane na podstawie uzyskanych wyników i w pełni odpowiadają na postawione w celach pracy pytania. Doktorant:

1) zidentyfikował potencjalne interwencje żywieniowe u dzieci do 3. roku życia mogące wpływać na zmniejszenie ryzyka nadwagi i otyłości w wieku późniejszym; szczególną rolę odgrywa karmienie piersią oraz zmniejszone stężenie białka w mleku modyfikowanym,

2) stwierdził podobną skuteczność glukomannanu i placebo w leczeniu nadwagi i otyłości w populacji dzieci i młodzieży, a więc nie ma podstaw do stosowania tego suplementu diety jako preparatu wspomagającego w terapii nadwagi i otyłości w tej grupie wiekowej.

Z pewnością poza walorem poznawczym uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład we współczesną wiedzę z dziedziny medycyny i mają przełożenie na praktykę kliniczną.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 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. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)**” Wnoszę więc do Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioszek o dopuszczenie lek. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego; wnioskuję jednocześnie o **wyróżnienie pracy**.

KIEROWNIK  
Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii,  
Hepatologii, Żywienia i Alergologii  
  
Prof. dr hab. Dariusz M. Lebensztejn

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Lebensztejn

