

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ lek. med. Bartłomieja Mateusza Zalewskiego pt.
Interwencje żywieniowe w zapobieganiu i leczeniu otyłości u dzieci

Praca doktorska lek. med. Bartłomieja Zalewskiego dotyczy największego problemu epidemiologicznego współczesnej medycyny- otyłości. W pediatrii to problem podwójnie ważny, gdyż narastająca częstość otyłości u dzieci w Polsce stawia nasz kraj w sytuacji szczególnego wyzwania na przyszłość- zmniejszenia ryzyka otyłości u osób dorosłych oraz jej powikłań. Dlatego połączenie w jednym temacie pracy doktorskiej leczenia i profilaktyki jest dobrze trafione. Szeroki temat pracy stanowił z pewnością duże wyzwanie dla doktoranta. Należy zwrócić uwagę nie tylko na zakres tematyczny, ale również na zakres metodyki pracy, która zawiera publikacje oparte na systematycznych przeglądach piśmiennictwa i badaniu klinicznym z randomizacją. Jedna publikacja dotyczy protokołu badania z randomizacją- wpisując się w dobry zwyczaj rejestracji i publikacji protokołu badania przed jego ukończeniem. W ten sposób prezentowane są szczegóły metodyki badania, uniemożliwiając zmiany planu badania po uzyskaniu wyników badań. Doktorat stanowi zatem wyzwanie również w zakresie metodologii badań. Umiejętności warsztatowe poddane zostały również recenzji.

Doktorant wykorzystał możliwości, jakie zostały stworzone przez promotorstwo pracy Prof. Hanny Szajewskiej. Promotor jest uznanym w Polsce i Europie ekspertem w prowadzeniu badań z randomizacją z wykorzystaniem suplementów diety oraz w przygotowaniu systematycznych przeglądów piśmiennictwa i metaanaliz. Przygotowanie pracy doktorskiej było zatem również rodzajem szkoły doktorskiej z zakresu otyłości i metodologii badań.

Wreszcie praca powstała w oparciu o dwa projekty badawcze- Early Nutrition i grant Fundacji Nutricia. Udział w projekcie Early Nutrition stanowił bardzo dobrą okazję do szkolenia, gdyż był to duży projekt UE stanowiący platformę do współpracy naukowej badaczy z Europy i Świata poprzez spotkania robocze i konferencje. Dwie pierwsze publikacje stanowiły część zadań projektu.

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 opinii recenzenta 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 została podzielona na kilka części odpowiadających typowej formie opracowania pracy doktorskiej: spis treści, streszczenie w j. polskim i angielskim, wstęp omawiający otyłość u dzieci, założenia i cele pracy, załączone 6 publikacji, podsumowanie i wnioski oraz piśmiennictwo i załączniki. Zgodnie z wymaganiami załączono zgodę Komisji Bioetyczne oraz oświadczenie o wkładzie autora w powstanie publikacji. Takie opracowanie wykazuje i wyjaśnia spójność sześciu publikacji, ułatwia ich czytanie i ocenę. Wszystkie prace dotyczą profilaktyki lub leczenia otyłości u dzieci.

We wstępie doktorant podaje definicje i kryteria rozpoznawania otyłości. Porównanie różnych definicji i siatek centylowych opatrzone jest krótkim stwierdzeniem, że w Polsce brakuje konsensusu w zakresie wyboru definicji lub siatki. Zabrakło jednak komentarza na temat wykorzystania określonego rodzaju siatek centylowych w książeczce zdrowia dziecka (odpowiednio WHO, OLA i OLAF zależnie od wieku), który obecnie swoim zakresem jest drukiem ministerialnym. Podobnie częstość otyłości została oszacowana również na podstawie projektu OLA i OLAF- jak dotychczas najlepiej metodologicznie przeprowadzonych badań epidemiologicznych u dzieci >3rż, które nie zostały wymienione przez doktoranta w tym kontekście. Doktorant opisał patomechanizm rozwoju otyłości. W odniesieniu do profilaktyki opisał teorię programowania metabolicznego, zabrakło jednak istotnego komentarza na temat kształtowania zwyczajów żywieniowych jako czynnika zapobiegania otyłości u małych dzieci (powszechnie mylnie pod pojęciem programowania ukrywa się również mechanizm kształtowania zwyczajów żywieniowych). Te drobne uwagi



dotyczą tylko sposobu przedstawienia zagadnienia, nie mają jednak bezpośredniego związku z oceną załączonych publikacji.

Cele pracy zostały przedstawione klarownie- jako dwa oddzielne pytania. Pierwszy cel dotyczy analizy piśmiennictwa dotyczącego wpływu żywienia na ryzyko otyłości a drugie badania z randomizacją oceniającego skuteczność glukomannanu. Odpowiednia dwie pierwsze i następne cztery prace odpowiadają tak zdefiniowanym celom.

Pierwsza z publikacji stanowi przegląd systematyczny rekomendacji, standardów i zaleceń dotyczących żywienia dzieci do 3. roku życia i ryzyka wystąpienia chorób w wieku późniejszym. Jest to stosunkowo oryginalny, rzadko przeprowadzany przegląd piśmiennictwa, gdyż rzadko poddawane takiej ocenie są wytyczne i standardy. Analiza została przeprowadzona według ściśle ustalonych zasad i odpowiednich standardów metodologicznych. Żywnie podsumowano w 12 głównych kategoriach (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, inne). Wykazano, że największe znaczenie w profilaktyce otyłości miało karmienie piersią, ale inne czynniki też wpływały na redukcję ryzyka otyłości i innych powiązanych chorób. Ważne są również wnioski dotyczące jakości analizowanych wytycznych. Zwrócono uwagę, że w wielu dokumentach nie uwzględniono długoterminowego wpływu interwencji żywieniowych, prezentowano zalecenia bez formalnej oceny jakości danych naukowych. Na podstawie przeglądu systematycznego dostępnych dokumentów wykazano, że wiele aspektów żywieniowych wymaga dalszego wyjaśnienia, zwłaszcza w kontekście długoterminowego wpływu na otyłość i inne istotne klinicznie punkty końcowe w wieku późniejszym.

Druga publikacja stanowi przegląd systematyczny przeglądów systematycznych badań z randomizacją i/lub badań obserwacyjnych, oceniających wybrane aspekty żywieniowe u dzieci do 3. roku życia i ich wpływ na ryzyko nadwagi/otyłości. Podobnie jak poprzednio, tego typu przeglądy systematyczne są rzadko przeprowadzane- gdyż najczęściej przeglądem systematycznym obejmuje się same badania oryginalne- interwencyjne lub obserwacyjne. Ten przegląd pośrednio potwierdził główne wnioski z przeglądu rekomendacji. Stwierdzono występowanie związku pomiędzy karmieniem piersią a redukcją ryzyka nadwagi i otyłości w dzieciństwie i dorosłości. Obiecujące wyniki wykazała też interwencja w postaci redukcji stężenia białka w mleku modyfikowanym. Stwierdzono brak spójnych danych w zakresie wieku wprowadzenia pokarmów uzupełniających, spożycia napojów słodzonych i spożycia

kalorycznego we wczesnym dzieciństwie. Istotna w tym przeglądzie jest analiza jakości przeglądów piśmiennictwa.

Kolejny cykl artykułów dotyczy leczenia preparatem glukomannanu. Należy tutaj podkreślić profesjonalne przygotowanie badania z randomizacją. Najpierw doktorant przeprowadził systematyczny przegląd piśmiennictwa, na podstawie którego dopiero zaplanował własne badanie. Taki przegląd umożliwia nie tylko wykazanie braku dowodów naukowych w odpowiedniej grupie pacjentów i wskazanie potrzeby przeprowadzenia odpowiedniego badania, ale też pomaga w ustaleniu czasu interwencji i dawki suplementu we własnym badaniu.

Należy ponownie podkreślić profesjonalizm przeprowadzenia systematycznego przeglądu piśmiennictwa- tym razem badań z randomizacją. Ostatecznie kryteria włączenia spełniło sześć badań, w tym pięć u dorosłych oraz jedno badanie z dzieci. U dorosłych w 2 badaniach z randomizacją stwierdzono redukcję masy ciała w grupie otrzymującej glukomannan w porównaniu z grupą placebo. W dwóch badaniach oceniających wpływ glukomannanu na BMI nie potwierdzono jego działania. Zatem u dorosłych glukomannan może być skuteczny w krótkoterminowej redukcji masy ciała, ale nie ma wpływu na ich BMI. Natomiast dane pochodzące z badania u dzieci były niewystarczające do wnioskowania odnośnie do skuteczności glukomannanu w tej populacji i stały się podstawą do zaplanowania badania własnego.

Badanie własne przeprowadzono metodą randomizacji pacjentów do grupy badanej i placebo, z podwójną ślepą próbą. Celem pracy była ocena wpływu glukomannanu na BMI u dzieci z nadwagą lub otyłością. Badanie spełnia wszystkie kryteria opisane w standardzie CONSORT- z wyliczeniem wymaganej liczebności próby, prezentacją wszystkich informacji istotnych dla tego planu badania. Do badania zakwalifikowano 96 dzieci w wieku w wieku 6–17 lat z nadwagą lub z otyłością (zdefiniowanych wg kryteriów WHO). Do tego zakresu wieku można zgłosić pewne uwagi- gdyż charakterystyka otyłości i jej powikłań zależna jest od wieku przed- lub pokwitaniowego. W tym badaniu uwzględniono zarówno wiek przed- i jak i pokwitaniowy. Pewnym rozwiązaniem byłaby stratyfikacja względem wieku lub ocena dojrzałości płciowej jako dodatkowy parametr kontrolujący tę populację. Warto, aby doktorant w dyskusji podczas obrony pracy doktorskiej odniósł się do tego problemu. Przed takim wyzwaniem staje wiele badań u dzieci z otyłością i zawsze ten temat wywołuje kontrowersje. Można oczekiwać różnej odpowiedzi na leczenie zależnie od wieku. Należy zwrócić też uwagę na zróżnicowanie stopnia otyłości w badanej grupie, w tym na otyłość olbrzymią. Podobnie, może być to czynnik wpływający na różną odpowiedź na leczenie. Ten



problem nie znalazł odpowiedniego miejsca w dyskusji przedstawionej publikacji. Wszystkie dzieci w czasie trwania interwencji pozostawały pod opieką dietetyka, otrzymały także zalecenia dotyczące aktywności fizycznej oraz modyfikacji tzw. siedzącego trybu życia. Ten nadzór z pewnością podnosi walory badania. Tutaj jednak znowu wątpliwości budzi niski odsetek pacjentów raportujących dane żywieniowe- doktorant poruszył ten problem w dyskusji, zabrakło natomiast wytłumaczenia powodów tej sytuacji. Ciekawy jest pomiar aktywności fizycznej przy pomocy akcelerometrów- w pracy przedstawiono wyniki w obu grupach, jednak nie poświęcono temu problemowi więcej miejsca w dyskusji. Warto aby Doktorant podczas obrony pracy doktorskiej skomentował wyniki w odniesieniu do innych badań i podzielił się swoimi spostrzeżeniami na temat tej metody.

Pierwotnym punktem końcowym była różnica pomiędzy grupami w zmianie BMI *z-score* po 12 tygodniach interwencji- stwierdzono podobną redukcję BMI *z-score* w obu grupach. Różnice dotyczyły wybranych wtórnych punktów końcowych: w grupie otrzymującej glukomannan w porównaniu z grupą placebo stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, oraz cholesterolu LDL, wyższe ciśnienie tętnicze w grupie otrzymującej glukomannan w porównaniu z grupą placebo. Częstość poszczególnych, łagodnych działań niepożądanych była podobna.

Podsumowując publikacje Doktoranta, należy podkreślić ich wartość naukową, ale także zwrócić uwagę na znaczenie dla lekarzy praktyków- pokazują jakie są wytyczne odnośnie profilaktyki otyłości w żywieniu małych dzieci oraz oceniają przydatność glukomannanu. Krótkie podsumowanie Doktorant zawarł w rozdziale 'Podsumowanie i wnioski'- w formie syntetycznej prezentując najważniejsze wnioski wynikające z zamieszczonych publikacji. Dr Zalewski w podsumowaniu pokazał też spójność tematyki prac. Opisał skrótowo plan badań i wyniki załączonych prac.

Tak przygotowana praca doktorska świetnie dokumentuje znajomość warsztatu systematycznych przeglądów piśmiennictwa i badań interwencyjnych. Planowanie badania i dyskusja wyników wskazują na gruntowną znajomość problemu otyłości u dzieci- zarówno w zakresie czynników ryzyka, żywienia jak i problemów z zastosowaniem skutecznej terapii. Zgłoszone uwagi krytyczne stanowią raczej inspirację do dyskusji i dotyczą zrozumiałych w badaniach klinicznych problemów praktycznych z przeprowadzeniem badania.

W moim przekonaniu recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymogi stawiane pracy doktorskiej i dlatego mam zaszczyt prosić Wysoką Radę I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pana Bartłomieja Mateusza Zalewskiego 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 czasopismach z listy filadelfijskiej.

Recenzent



Data

10.09.19