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 stopniu 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 wchodzą 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 opinię 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 rozbicie celów w tym przypadku nie ułatwia śledzenia i analizy całości pracy, gdyż nie pokazuje różnej rangi wymienionych celów i ich powiązań. Uzasadnieniem dla takiego rozbicia 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 brzuch au 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 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 tez 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 najważniejsza 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 pudełkowa 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 wymogi 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 czasopismach z listy filadelfijskiej oraz projekcie badawczym finansowanym przez NCN.

Recenzent

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

Data 28.11.20