



WARSZAWSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

KLINIKA PEDIATRII

Warszawa 31.03.2023

Dr hab. med. Piotr Dziechciarz

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### **Recenzja pracy doktorskiej lek. Kingi Gradowskiej**

#### **„Ultrasonograficzna ocena grubości tkanki tłuszczowej podskórnej i przedotrzewnowej - odległa analiza kohorty dzieci uczestniczących w EU Childhood Obesity Project”**

przygotowanej pod kierunkiem promotora – prof. dr. hab. n. med. Dariusza Gruszfelda

W ostatnich latach coraz większą wagę w środowiskach naukowych przypisuje się badaniom, które poszukują metod zapobiegania tzw. chorobom cywilizacyjnym, takim jak nadwaga, otyłość czy choroby układu sercowo-naczyniowego. Dzięki temu mamy do dyspozycji coraz więcej opublikowanych badań oceniających wpływ czynników żywieniowych działających w tzw. krytycznym okresie wczesnego rozwoju (tzn. w okresie przedkonceptyjnym, prenatalnym i w ciągu kilku pierwszych lat życia) na odległe zmiany metabolizmu organizmu ludzkiego. Środowiska pediatryczne z oczywistych względów szczególnie zainteresowane są interwencjami zorientowanymi na populacje niemowląt i małych dzieci. Aktualne (2022, 2019, 2015) systematyczne przeglądy piśmiennictwa, podsumowujące wpływ karmienia piersią na krótko- i długoterminowe efekty zdrowotne związane z programowaniem żywieniowym wykazały istotny związek karmienia piersią ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia otyłości (2022) i cukrzycy typu 2 (2019) w wieku późniejszym. Z oczywistych względów największą ciekawość budzą przyczyny zaobserwowanych różnic między dziećmi karmionymi mlekiem

modyfikowanym a mlekiem matki. Szczególną uwagę zwraca się na wpływ podażu białka we wczesnym dzieciństwie na efekty zdrowotne w późniejszym wieku. Ilość białka w różnych preparatach mleka modyfikowanego przewyższa bowiem ilość zawartą w mleku kobiecym. Postuluje się, że spożywanie większej ilości białka przez dzieci karmione mlekiem modyfikowanym stymuluje większe wydzielanie insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), co wpływa na nadmierny przyrost masy ciała w okresie niemowlęcym, a w konsekwencji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem otyłości. W opublikowanym w 2016 roku przeglądzie systematycznym badań z randomizacją oceniono wpływ różnej (ilościowo) zawartości białka w mleku modyfikowanym dla niemowląt w 1. roku życia na ich rozwój fizyczny, zawartość tkanki tłuszczowej oraz ryzyko nadwagi i otyłości w późniejszym okresie. Poza przemijającym wpływem na średnią długość niemowląt w 3. miesiącu życia nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przyrostu długości. Dzieci karmione mlekiem o mniejszej zawartości białka osiągały mniejszą masę ciała jedynie pomiędzy 6. a 12. miesiącem życia. Jedynie badanie z randomizacją EU Childhood Obesity Project (CHOP) oceniające BMI w drugim półroczu życia i w okresie późniejszym (24. mż., 6. rz.) wykazało mniejszą wartość BMI i mniejsze ryzyko otyłości u dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym o mniejszej zawartości białka. Badanie CHOP wykazało także większą zawartość tłuszczu wokółotrzewnowego przy niezmienionej ilości tłuszczu podskórnego u dzieci w wieku 5 lat, które otrzymywały mieszankę ze zwiększoną ilością białka w okresie niemowlęcym. W związku z powyższym bardzo interesująca jest podjęta przez Autorkę pracy doktorskiej dalsza długofalowa ocena efektu wczesnej interwencji żywieniowej przeprowadzonej w ramach badania CHOP.

Ocena formalna pracy:

Praca doktorska lekarki (lekarz?) Kingi Gradowskiej ma formę monografii, która spełnia kryteria monografii naukowej wg definicji zawartej § 10 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz. U. z 2019 r. poz. 392).

Struktura recenzowanej rozprawy jest co do zasady prawidłowa. Praca doktorska liczy 120 stron. Składa się ze spisu treści, streszczenia w języku polskim i angielskim ze słowami kluczowymi, wykazu skrótów, wstępu, celu pracy, rozdziału materiał i metody,

wyników, dyskusji, wniosków, spisu tabel (45 tabel) i wykresów (12) oraz piśmiennictwa. Cytowane piśmiennictwo liczy 143 pozycji i są to artykuły oryginalne oraz poglądowe oddające aktualny stan wiedzy.

Praca napisana jest poprawnym językiem polskim. Drobne niedoskonałości nomenklaturowe (np. na str. 45 i 55 powinna być wysokość ciała zamiast wzrost) nie zmniejszają jednak opinii recenzenta o dobrej polszczyźnie pracy doktorskiej.

Z niewielkich uchybień redakcyjnych należy wymienić:

- brak wyjaśnienia skrótu MET w abstrakcie,
- pojedyncze braki w odniesieniach literaturowych w miejscach gdzie Autorka stawia istotne tezy:

- str. 14: „Szczególną rolę w procesach patofizjologicznych prowadzących do wystąpienia chorób cywilizacyjnych przypisuje się tkance tłuszczowej trzewnej”;

- str. 40: „Cenne okazały się również doniesienia że ultrasonograficzny pomiar tkanki tłuszczowej przedtrzewnowej odzwierciedla ilość tkanki tłuszczowej i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych”;

W dalszej części pracy doktorskiej pojawiają się odniesienia literaturowe do tych stwierdzeń stąd można wnioskować, że są to tylko niedoskonałości redakcyjne.

- brak w odniesieniach literaturowych opisów niektórych metod badawczych
  - str. 41: podrozdział pletyzmografia powietrzna nie ma odnośnika literaturowego;
  - str. 48: opis wyliczenia pól powierzchni tkanki tłuszczowej wg algorytmu matematyczno-informatycznego - brak odniesienia pozostawia czytelnika z niepewnością czy to jest własny algorytm, czy użyty wcześniej w innej pracy oryginalnej;
  - str. 45 pkt brak odnośnika literaturowego do badanego kwestionariusza.
- pojedyncze braki dotyczące odniesień literaturowych w miejscach gdzie pojawiają się zdania z wartościami liczbowymi
  - str. 25 akapit 3, str.26 akapit 4.
- nadmiarowe ponowne używanie w dyskusji pełnych określeń wraz z użytym już wcześniej skrótami np. str. 93 „wskaźnik masy ciała (BMI)”, „dzieci karmione piersią (BF) itp.

Wątpliwość recenzenta budzi również adekwatność odnośnika literaturowego na str. 16 odnośnik 19 - w oryginalnym tekście recenzentowi nie udało się znaleźć informacji o której pisze Doktorantka.

- wskazane byłoby umieszczenie w tekście odnośników do wszystkich tabel i wykresów co ułatwiłoby lekturę pracy

Mimo tych drobnych uchybień wysoko oceniam umiejętności redakcyjne Autorki, której udało się, poza przytoczonymi wyjątkami, uniknąć nieprawidłowości redakcyjnych oraz utrzymać porządek cytowanej literatury i zachować jej związki z tekstem.

Ocena merytoryczna pracy:

Wstęp:

Doktorantka wykazała się szeroką znajomością zagadnień będących tematem jej pracy szeroko opisując hipotezę programowania żywieniowego, funkcje tkanki tłuszczowej oraz metody oceny stanu odżywienia.

Cel pracy:

Cele pracy wytyczono prawidłowo, aczkolwiek Autorka powinna wykazać się większą starannością w precyzyjnym formułowaniu celu głównego. Doktorantka napisała, że głównym celem pracy była ultrasonograficzna ocena grubości tkanki tłuszczowej u 11-letnich dzieci karmionych w okresie niemowlęcym mieszankami mlecznymi, podczas gdy w materiałach i metodach bada również dzieci karmione piersią i do tej grupy też odnosi swoje wnioski.

Materiały i metody oraz wyniki :

Duży podziw budzi bardzo wielokierunkowa ocena badanych pacjentów przy pomocy kilkunastu różnych narzędzi a. Wyniki zostały przeanalizowane we wszechstronny sposób za pomocą 34 tabel i 12 wykresów. Przedstawiono bardzo różne korelacje i determinanty poszczególnych pomiarów co wskazuje na duży nakład pracy włożony w opracowanie wyników.

Za duży plus pracy należy uznać również odpowiednio dobrany zestaw testów statystycznych w wiarygodny sposób oceniający przeprowadzone analizy.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na brak w opisie metod wyszczególnienia metody oceny dojrzewania płciowego wg skali Tannera, którą przedstawiono w wynikach. Z drugiej strony przytoczone w metodach niektóre pomiary antropometryczne takie jak obwody głowy, klatki piersiowej itp., długości piętowo-kolanowa, siedzeniowa, szerokość nadgarstka nie zostały uwzględnione w wynikach. Podobnie wartości ciśnienia tętniczego, geometria dłoni i jej siła (pkt.4), ocena aktualnej

diety (pkt 5), badania krwi (pkt 8), ultrasonograficzny pomiar nerek oraz tętnicy szyjnej nie zostały opisane w wynikach pracy.

Autorka nie zawarła odniesienia do etycznych aspektów pracy np. informacji o zgodzie komisji bioetycznej.

Każda praca stymuluje do zadawania pytań i naukowej dyskusji, która pozwala na lepsze zrozumienie oraz interpretacje wyników i tak też jest w przypadku tego badania:

1. Jakimi przesłankami kierowała się Autorka łącząc w analizach (8.2.2, 8.4.9.3) w jedną grupę dzieci karmionych mieszanką o niskiej i wysokiej zawartości białka?
2. W analizie korelacji przyrostu grubości tkanki tłuszczowej między 5 a 11 rokiem życia (8.5.3) Doktorantka stwierdziła, że istnieje większa zmienność tkanki tłuszczowej przedotrzewnowej w porównaniu do tkanki podskórnej co oznacza jej większą zależność od dodatkowych czynników zewnętrznych. Czy na podstawie tego badania można domniemywać które z czynników zewnętrznych ma największe znaczenie w tym okresie i co to w praktyce może oznaczać (myśl przyświecającego Autorce motto „nauka winna być zastosowana do potrzeb społecznych”)?
3. Czy analiza grubości tkanki tłuszczowej w zależności od stopnia dojrzewania (8.4.7) nie powinna być przeprowadzona osobno dla chłopców i dziewcząt?

Dyskusja:

Dyskusja poprowadzona została we właściwy sposób – wyniki zostały omówione szczegółowo ze stosownym odniesieniem się do innych publikacji oraz odpowiednią analizą ograniczeń pracy własnej.

Wnioski:

Wnioski z pracy powinny precyzyjnie odpowiadać celom pracy - autorka we wnioskach swojej pracy nie odniosła się do celu 2, którego realizację opisała w wynikach i dyskusji. Doktorantka powinna być również bardziej precyzyjna w formułowaniu wniosków bowiem pierwszy wniosek jest zbyt ogólny – powinna użyć bardziej konkretnego określenia tak jak we wniosku 2.

Sformułowanie 4 wniosku użyte przez Doktorantkę: „Wysiłek fizyczny o dużej intensywności redukuje tkankę tłuszczową zwłaszcza przedotrzewnową” jest określeniem które wskazuje na związek przyczynowo skutkowy czego doktorantka nie mogła wykazać na podstawie badania. Bardziej poprawne byłoby sformułowanie: stwierdzono znamienne korelację między dużym poziomem aktywności fizycznej a

grubością tkanki tłuszczowej przedotrzewnowej. Zważywszy na fakt, że w wynikach pracy oceniających tę zależność Doktorantka wielokrotnie używa słowa korelacja recenzent uznaje, że jest to nieszczęśliwe sformułowanie a nie błąd merytoryczny.

Podsumowując:

Rozprawa doktorska lek. Kingi Gradowskiej spełnia kryteria pracy doktorskiej zgodnej z artykułem 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Autorka zaprezentowała w swojej pracy odpowiednią wiedzę teoretyczną z zakresu tematyki swojego badania, udowodniła umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz przedstawiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Proszę więc wysoką Radę Dyscyplin Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie Pani Kingi Gradowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



Dr hab. med. Piotr Dziechciarz