

**Recenzja pracy mgr Justyny Jessa na stopień doktora nauk medycznych pt.
„Bezpieczeństwo stosowania diet bezglutenowej oraz bezglutenowej i bezkazeinowej u
dzieci z autyzmem w kontekście ich jakości”**

Międzynarodowa klasyfikacja chorób ICD-10 opisuje autyzm jako całościowe zaburzenie rozwoju cechujące się nieprawidłowym lub upośledzonym rozwojem przed 3 rokiem życia. We współczesnych klasyfikacjach diagnostycznych osiowe objawy autyzmu stanowią trzy współwystępujące wymiary: zaburzenia rozwoju języka i komunikacji, trudności w funkcjonowaniu społecznym oraz ograniczone, stereotypowe zainteresowania i zachowania. Pomimo częstego stosowania różnych diet eliminacyjnych jako jednego z elementów leczenia autyzmu brak jest wiarygodnych danych na temat ich bezpieczeństwa oraz skuteczności w zakresie objawów gastrologicznych i osiowych objawów autyzmu. Z tego względu wybór tematu przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej mgr Justyny Jessa, która jest prospektywną analizą wpływu eliminacji glutenu lub glutenu i kazeiny na jakość diety dzieci ze schorzeniami ze spektrum autyzmu, na ich stan odżywienia i objawy ze strony przewodu pokarmowego wydaje się trafny i przydatny z punktu widzenia klinicznego.

Praca zawarta na 85 stronach ma układ typowy dla prac doktorskich. Praca napisana jest w sposób przejrzysty i jasny, zawiera jednak dość dużą ilość błędów literowych, interpunkcyjnych (np. obecność kropek na końcu tytułów tabel i rycin), a zwłaszcza stylistycznych. Niektóre określenia są niefortunne (np. „większe zmniejszenie objawów czy naruszanie zaleceń dietetycznych” na str. 20, „bariera jelitowa to termin ukuty przez gastroenterologów” na str. 21, „objawy ustały” na str. 57 lub „dzieci tracą istotnie więcej BMI” na str. 58), a niektóre zupełnie niewłaściwe (np. stwierdzono zmniejszoną aktywność receptorów dwucukrów na str. 12, ubytek BMI na str. 58).

We wstępie Doktorantka w sposób jasny przedstawiła najistotniejsze dane na temat zaburzeń ze spektrum autyzmu, ze szczególnym uwzględnieniem występujących w tych zaburzeniach problemów żywieniowych. Dokonała przeglądu literatury dotyczącej skuteczności diety bezglutenowej i bezkazeinowej u dzieci z autyzmem oraz opisała hipotezy

próbujące wyjaśnić mechanizm ich oddziaływania w zaburzeniach ze spektrum autyzmu. Podrozdział zatytułowany „Sugerowane przyczyny dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego” wymaga uporządkowania i korekty. W tej części praktycznie pominięto zagadnienie nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten. Jest to schorzenie, które w ostatnich kilkunastu latach jest intensywnie badane, również w aspekcie jego powiązań ze schorzeniami ze spektrum autyzmu. Przeciwciała przeciwko natywnej gliadynie w klasie IgG, które w opinii Doktorantki są nieaprobowane w diagnostyce nietolerancji pokarmowych są w rzeczywistości jedynym (choć bardzo ułomnym) serologicznym markerem nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten i u pacjentów ze schorzeniami ze spektrum autyzmu występują kilkakrotnie częściej aniżeli w populacji ogólnej. W skali Marsha cytowanej w aspekcie badań szwedzkich autorów (str. 9) hiperplastyczne są krypty, a nie jak napisała Doktorantka – kosmki jelitowe. Przyjemność sprawia natomiast lektura podrozdziału „Selektywność żywienia”, który dowodzi, że Doktorantka ma duże doświadczenie kliniczne w poradnictwie dietetycznym u dzieci ze schorzeniami ze spektrum autyzmu.

Kolejną część pracy stanowią podrozdziały „Cele pracy” z jednym celem głównym i czterema celami szczegółowymi oraz „Materiały i metody”, który należałoby raczej nazwać „Pacjenci i metody”. Analiza przeprowadzona przez Doktorantkę z racji Jej wykształcenia skupiła się głównie na wpływie diet eliminacyjnych na parametry stanu odżywienia z pominięciem ich działania na osiowe cechy autyzmu. Te są oceniane najczęściej przez psychologów metodami kwestionariuszowymi np. CARS i szkoda, że w tej pracy taka analiza nie została uwzględniona, zwłaszcza że w proces kwalifikacji pacjentów do badania zaangażowany był psycholog kliniczny weryfikujący rozpoznanie autyzmu. W tej części brakuje informacji, w jaki sposób wykluczono u badanych pacjentów alergię na białka mleka krowiego oraz celiakię, które były kryteriami wyłączenia z badania. Nie jest dla mnie również jasne, dlaczego kryterium wyłączenia z badania była alergia na białka mleka krowiego, ale nie alergia na pszenicę i nietolerancja laktozy. Uzasadnienie wykorzystania w pracy kwestionariusza częstości spożycia produktów spożywczych FFQ wraz z dowodami jego przydatności w praktyce klinicznej mogłaby się znaleźć w podrozdziale „Dyskusja”. Nie znalazłam również w żadnym miejscu pracy uzasadnienia dla analizy wpływu takich parametrów jak BMI rodziców przed ciążą, przyrost masy ciała matki w czasie ciąży, rodzaj porodu czy czas karmienia naturalnego na wybór przez rodziców rodzaju diety stosowanej u ich dziecka, tym bardziej że żadnych różnic istotnych statystycznie, jak zresztą należało się spodziewać, analiza ta nie wykazała. Wydaje się, że większe znaczenie mogłyby mieć np. wykształcenie, miejsce zamieszkania rodziców (miasto, wieś) czy zamożność rodziny. Brak

jest informacji, jak długo trwał okres interwencji dietetycznej (pojawia się ona dopiero na stronie 47 w tytule podrozdziału „Różnice między grupami po roku badania”) oraz jaki był stopień przestrzegania diet eliminacyjnych przez zakwalifikowanych do badania pacjentów.

Najdłuższą częścią pracy jest podrozdział „Wyniki” wzbogacony 16 tabelami i 11 rycinami umieszczonymi bezpośrednio w tekście pracy, co istotnie ułatwia jej czytanie. W tej części niepotrzebnie opisano metody statystyczne wykorzystane w pracy wraz z zasadnością ich wyboru i interpretacją – ta część powinna znajdować się w podrozdziale „Metody”. Brak informacji, jaką wartość przyjęto za tendencję statystyczną, a poziom istotności statystycznej w tekście pracy oznaczony jako α w wykazie skrótów określany jest jako p. W tabelach 7-10 zamiast grupa „brak diety” lub w tekście „dzieci nie będących na żadnej diecie” – powinno być „brak diety eliminacyjnej” lub „dzieci nie będących na diecie eliminacyjnej”. Pomimo pewnych różnic statystycznych, które wykazano w toku badania, zwłaszcza w zakresie zmian dotyczących wysokości spożycia wybranych produktów prozdrowotnych i antyzdrowotnych po zakończeniu badania należy pamiętać, że badane grupy pacjentów były małe i wyciąganie wniosków powinno być bardzo ostrożne i być może powinno stanowić zachętę do kontynuowania badania na większych liczebnie grupach pacjentów.

Dyskusja jest nieproporcjonalnie krótka (liczy zaledwie 7 stron) w stosunku do wstępu, którego długość jest typowa i właściwa - 19 stron). Zakończona jest czterema jasno sformułowanymi wnioskami wynikającymi bezpośrednio z wyników badań własnych. Dyskusja jest miejscami ciekawa i opatrzona właściwym komentarzem Autorki – te części czyta się z przyjemnością. Niektóre fragmenty dyskusji są jednak jedynie podsumowaniem wyników z podawaniem liczebności grup oraz wartości istotności statystycznej bez właściwej dyskusji. Uwaga ta dotyczy np. fragmentu tekstu na temat spadku BMI po roku w grupie dzieci stosujących dietę bezglutenową, ale nie w grupie dzieci na diecie bezglutenowej i bezkazeinowej. Brak również komentarza Doktorantki na temat stwierdzonego w badaniach własnych obniżenia się liczby krwinek czerwonych i wzrostu ich objętości w grupie pacjentów na diecie eliminacyjnej. Niezrozumiały jest komentarz Autorki odnośnie powodów pojawienia się pewnych objawów (jak pisze pacjentka „de novo”) u pacjentów na diecie ogólnej, skoro nie było żadnych istotnych zmian w zakresie spożycia składników antyzdrowotnych w ciągu roku obserwacji. Nasuwa się również spostrzeżenie, że poprawa jakości diety i wynikające z tego złagodzenie objawów ze strony przewodu pokarmowego u dzieci ze schorzeniami ze spektrum autyzmu po rocznym zastosowaniu diety eliminacyjnej może wynikać z realizacji zasad zdrowego żywienia rekomendowanych przez dietetyka na początku badania, a nie z wyłączenia glutenu i/lub kazeiny z diety, ale tego Doktorantka

również nie komentuje. Warto byłoby zwrócić uwagę w dyskusji, że wyników badań nie można odnosić do całej grupy dzieci ze schorzeniami ze spektrum autyzmu, ale tylko do grupy dzieci hospitalizowanych (choć w pracy nie ma informacji na temat przyczyn hospitalizacji).

Praca zakończona jest wykazem skrótów, których wybór jest niejednokrotnie niezrozumiały. Wiele skrótów wyjaśnionych w tej części jest powszechnie znanych i nie wymaga objaśniania (np. Hb – hemoglobina, HCT – hematokryt, BMI – wskaźnik masy ciała, n – liczebność czy p – istotność), podczas gdy w przypadku innych wyjaśnienie nie jest pomocne (np. kurt. – kurtoza czy IQR – rozstęp ćwiartkowy). Przeważająca większość skrótów w wykazie dotyczy metod statystycznych i nie są to skróty wielokrotnie powtarzane, a więc mogłyby one zostać wyjaśnione w części poświęconej statystyce wykorzystanej w pracy. Niektóre skróty użyte w pracy (np. TNF- α czy SNP) zostały natomiast zupełnie pominięte i nie zostały również wyjaśnione bezpośrednio po ich użyciu w tekście pracy.

Piśmiennictwo dołączone do pracy jest bardzo bogate – zawiera 186 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznych, w większości opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu. Pisownia pozycji piśmiennictwa wymaga ujednolicenia, a w kilkunastu przypadkach brakuje nr tomu i zakresu stron.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Justyny Jessa „Bezpieczeństwo stosowania diet bezglutenowej oraz bezglutenowej i bezkazeinowej u dzieci z autyzmem w kontekście ich jakości” podejmuje ciekawy pod względem naukowym, a przede wszystkim istotny z punktu widzenia praktyki klinicznej problem żywieniowy pacjentów pediatrycznych ze schorzeniami ze spektrum autyzmu. Pomimo zauważonych i opisanych przeze mnie słabości i niedociągnięć przedstawiona mi do recenzji praca świadczy o wiedzy ogólnej Doktorantki w zakresie omawianego zagadnienia, umiejętności prowadzenia dyskusji naukowej, a także wyciągania wniosków.

Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie mgr Justyny Jessa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bydgoszcz, 8.11.2019

Dr hab. n. med. A. Szaflarska-Popławska, prof. UMK

A. Szaflarska-Popławska
Katedra i Zakład Endoskopii i Badań Czynnych w
Przewodzie Pokarmowym i Wiekowym
dr hab. Anna Szaflarska-Popławska