

Gdańsk, 27.09.2023 r.

Prof. dr hab. med. Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz  
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
Ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk

**Recenzja rozprawy pt.: „Ocena skuteczności interwencji żywieniowej w grupie dzieci z nadwagą i otyłością w zależności od występowania wybranych polimorfizmów genu FTO” mgr Anety Gwozdowskiej, z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Leokadia Bąk-Romaniszyn

Rosnąca liczba ludzi otyłych staje się na przestrzeni ostatnich lat jednym z najbardziej niepokojących zjawisk zdrowotnych. Otyłość jest obecnie najczęstszą chorobą cywilizacyjną. Okres dzieciństwa jest niezwykle istotnym okresem dla rozwoju otyłości z wielu względów. Otyłe dziecko to najczęściej również otyły dorosły. Wczesny rozwój nadmiaru masy ciała niesie ze sobą wysokie ryzyko wystąpienia nie tylko metabolicznych konsekwencji w postaci nadciśnienia, cukrzycy t.2 oraz zaburzeń metabolizmu węglowodanów, ale również nieprawidłowości w zakresie dojrzewania płciowego, zaburzeń układu kostno-stawowego, regulacji głodu i sytości a także układu szkieletowo-mięśniowego. Co więcej, dzieci z nadmiarem masy ciała częściej mają niską samoocenę, obniżony nastrój, depresję oraz



zmagają się z brakiem akceptacji w środowisku szkolnym. Stąd też wczesna interwencja w celu redukcji nadmiaru masy ciała jest niezwykle istotna dla obecnego i przyszłego stanu zdrowia dziecka z nadwagą i otyłością.

Przyczyny występowania otyłości są złożone i wieloczynnikowe. Pytanie, na ile czynniki genetyczne a na ile środowisko ma znaczenie w występowaniu otyłości pozostaje nadal otwarte. Uznaje się obecnie, że szybki wzrost częstości występowania otyłości jest spowodowany zmianami w stylu życia, ale oczywiste jest to, że czynniki genetyczne mają również determinującą rolę w powstaniu otyłości wraz z jej metabolicznymi konsekwencjami.

Dlatego też podjęcie przez Doktorantkę tematyki interakcji pomiędzy podatnością genetyczną a interwencją żywieniową u dzieci z nadmiarem masy ciała, uważam za bardzo nowatorskie, szczególnie trafne i istotne z punktu widzenia poszukiwania efektywnych a co istotne zindywidualizowanych możliwości postępowania terapeutycznego w okresie rozwojowym. Badania te stanowią kolejny krok w kierunku ustalenia czynników, które mają wpływ na efekty działań interwencyjnych mających na celu modyfikację stylu życia.

#### Ocena formalna

Rozprawa obejmuje 168 stron maszynopisu, w tym 17 rycin i 45 tabel. Układ pracy jest zgodny z powszechnie przyjętymi zasadami, obejmuje wstęp, cele pracy, hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki, dyskusję z podsumowaniem oraz wnioski. Zgoda Komisji Bioetycznej dołączona jest w formie aneksu. Bibliografia obejmuje 315 pozycji, głównie anglojęzycznych.

#### Ocena merytoryczna

W obszernym wstępie, który liczy 41 stron Doktorantka opisała problematykę otyłości u dzieci, w tym epidemiologię, diagnostykę, czynniki ryzyka i powikłania. Dalsza część poświęcona jest leczeniu nadwagi i otyłości, z uwzględnieniem modyfikacji stylu życia, leczenia farmakologicznego i chirurgicznego oraz wsparcia psychologicznego. Ostatnia część wstępu poświęcona została czynnikom genetycznym w patogenezie otyłości.

Wstęp jest napisany w bardzo przystępny i ciekawy sposób, szeroko traktuje omawiane zagadnienia, uwzględnia odpowiednie piśmiennictwo i stanowi doskonałe podsumowanie aktualnej wiedzy w omawianym obszarze. Doktorantka bardzo biegle porusza się w poruszanej tematyce, wykazała się dużą i wielowątkową wiedzą na temat otyłości u dzieci.

W dalszej części Doktorantka sformułowała cele pracy oraz hipotezy badawcze. Za cel główny postawiła ocenę skuteczności 6-miesięcznej interwencji dietetycznej u dzieci i młodzieży w zależności od występowania uwarunkowań genetycznych związanych z obecnością polimorfizmu rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO.

Cele szczegółowe to:

1. Ocena efektów współpracy z dietetykiem na zmianę parametrów antropometrycznych (BMI, obwody ciała, analizę tkankową organizmu).
2. Analiza wpływu interwencji żywieniowej na modyfikację wykładników biochemicznych (profil lipidowy, aminotransferazy, glukoza, insulina, wskaźnik HOMA-IR).
3. Ocena roli stopnia realizacji zaleceń żywieniowych na efekty osiągnięte w grupie badanej.
4. Ocena częstości występowania polimorfizmów rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO w badanej grupie dzieci i młodzieży.
5. Analiza wpływu obecności polimorfizmów rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO na skuteczność interwencji żywieniowej w zakresie zmian parametrów antropometrycznych i metabolicznych.
6. Ocena wpływu obecności polimorfizmów rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO na efekty interwencji żywieniowej w grupie dzieci i młodzieży o dużym stopniu stosujących się do zaleceń dietetycznych.

Do badania włączono 90 dzieci, (z czego interwencja została ukończona u 61) z nadwagą i otyłością, u których wdrożono interwencję polegającą na 6-miesięcznej pracy z

dzieckiem i jego opiekunami prawnymi w trakcie cyklu 7 spotkań mających na celu zmiany jakościowe i ilościowe w diecie zgodnie ze spersonalizowanymi zaleceniami dietetycznymi zapewniającymi deficyt kaloryczny, edukację żywieniową i zaangażowanie całej rodziny, a ponadto monitorowanie procesu interwencji poprzez pomiary antropometryczne i analizę składu ciała, analizę aktywności fizycznej oraz ocenę stopnia motywacji całej rodziny dla zmian w sposobie żywienia. U uczestników badania wykonywano również badania laboratoryjne (ALT, AST, glukoza, insulina, profil lipidowy) a także badania molekularne polimorfizmów genu FTO.

Wyniki pracy zostały przedstawione w bardzo staranny, estetyczny, czytelny i przyjazny do analizy sposób w formie licznych tabel i rycin, wraz z komentarzami i interpretacją obliczeń statystycznych.

Po przeprowadzeniu pełnej interwencji dietetycznej – stwierdzono obniżenie się BMI, obwodu talii, wskaźnika obwodu talii do wysokości, a co niezwykle istotne również korzystne zmiany w składzie ciała (obniżenie się masy tłuszczowej i wzrost masy mięśniowej) a także obniżenie się parametrów biochemicznych (TC, LDL-C, TG, insuliny, wskaźnika HOMA-IR oraz aktywności AST i ALT) z kolei podwyższenie stężenia frakcji HDL.

Analiza występowania polimorfizmów genu FTO w badanej grupie wykazała wysoką częstość występowania alleli „patogennych” genu FTO a ich obecność wiązała się z wyższymi parametrami otyłości w momencie włączenia do badania (BMI, zawartość tkanki tłuszczowej, obwodem talii, bioder, współczynnika talia/wysokość) oraz z niższą skutecznością interwencji ocenianej zmianą parametrów antropometrycznych oraz wyników badań laboratoryjnych.

W obszernej dyskusji Doktorantka w sposób systematyczny i bardzo szczegółowy omówiła wyniki swoich badań i w sposób kompetentny i krytyczny skonfrontowała je z wynikami analiz innych badaczy. Wykazała się szeroką znajomością aktualnego piśmiennictwa w dziedzinie otyłości u dzieci, jej powikłań a także skuteczności interwencji terapeutycznych takich jak jakościowa i ilościowa modyfikacja diety oraz zwiększona aktywność fizyczna. Całość dyskusji poprowadzona jest w logiczny, dojrzały sposób. Co istotne, Doktorantka potrafiła również krytycznie odnieść się do wyników swoich badań, wskazać i skomentować ich potencjalne ograniczenia a także nakreślić ciekawe kierunki przyszłych dociekań badawczych, – co świadczy o wysokich kompetencjach badawczych.

Warta podkreślenia jest konkluzja Autorki, że wyniki Jej badań dotyczących polimorfizmów genu FTO a skutecznością interwencji żywieniowej w zestawieniu z badaniami przeprowadzonymi u dorosłych, pozwalają przypuszczać, że znaczenie i wpływ czynników genetycznych w dzieciństwie może się znacząco różnić od efektów obserwowanych w dorosłości, co wzmacnia argumentację na rzecz potrzeby wczesnej interwencji u dzieci z nadmiarem masy ciała.

Praca zakończona jest 4 prawidłowo sformułowanymi wnioskami badawczymi, popartymi wynikami przeprowadzonych badań i odpowiadającymi postawionym celom badawczym.

Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Praca ma charakter oryginalny i nowatorski. Została prawidłowo zaplanowana, przeprowadzona i przedstawiona w formie niniejszej pracy. Biorąc pod uwagę liczebność grupy badanej, niski jak na tak długą interwencję odsetek uczestników rezygnujących z udziału, dużą liczbę wizyt kontrolnych – przekonana jestem, że ten projekt badawczy wymagał od Doktorantki niezwykłego zaangażowania i determinacji w uzyskaniu celów badawczych.

Na podkreślenie zasługuje fakt wzięcia pod uwagę nie tylko parametrów antropometrycznych, jako miernika redukcji masy ciała, ale również analizy składu ciała (masy tłuszczowej i beztłuszczowej), ponieważ istotą leczenia otyłości jest nie tylko redukcja masy tłuszczowej, ale przede wszystkim zwiększenie masy mięśniowej. Uzyskanie korzystnych zmian proporcji w składzie ciała jest czynnikiem zwiększającym szansę na długofalową redukcję nadmiernej masy ciała i zmniejszającym ryzyko przyrostu masy ciała po zakończeniu interwencji. Wyniki powyższej pracy dostarczają istotnych argumentów w dyskusji na rzecz kluczowego znaczenia podjęcia wczesnych działań terapeutycznych mających na celu redukcję nadmiernej masy ciała już w dzieciństwie. Co więcej, stanowią mogą przyczynę do wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej spersonalizowanych terapii w leczeniu otyłości.

Pragnę zaznaczyć, że praca jest bardzo starannie i estetycznie przygotowana i napisana jest poprawną polszczyzną.

Z obowiązku recenzenta poniżej moje uwagi:

Z racji obszerności prezentowanych wyników, dla podkreślenia najistotniejszych obserwacji warto byłoby zamieścić krótki rozdział ze wskazaniem kluczowych wyników z punktu widzenia celów badawczych pracy.

Proponowałabym również, aby przy analizie pomiarów antropometrycznych wziąć pod uwagę nie tylko wskaźnik BMI, ale również analizę Z-score BMI, który w wieku rozwojowym pozwala na zobiektywizowaną ocenę stanu odżywienia. Proponuję uwzględnić takie właśnie analizy w przygotowaniu pracy do publikacji.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie zmieniają mojej wysokiej oceny pracy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska pt.: „Ocena skuteczności interwencji żywieniowej w grupie dzieci z nadwagą i otyłością w zależności od występowania wybranych polimorfizmów genu FTO” mgr Anety Gwozdowskiej, spełnia wszystkie warunki stawiane dysertacjom doktorskim [określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 roku poz.1669 z późniejszymi zmianami)], co upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie ww. do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na oryginalność i nowatorstwo rozprawy doktorskiej, nienaganne przeprowadzenie projektu badawczego oraz istotne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.

**KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Pediatrii,  
Gastroenterologii, Alergologii  
i Żywienia Dzieci  
*A. Szlagatyś-Sidorkiewicz*  
prof. dr hab. med. Agnieszka Szlagatyś-Sidorkiewicz