

Katowice, 27.03.2018

dr hab. n. med. Maria Kalina

Zakład Genetyki Klinicznej Katedry Biologii Molekularnej i Genetyki
Wydział Lekarski w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu przygotowanej przez
mgr Joannę Baran, pt. „Wpływ aktywności fizycznej i wybranych okołoporodowych czynników
ryzyka na występowanie nadwagi i otyłości u dzieci”**

Przedstawiona mi do oceny praca porusza niezwykle ważki i aktualny temat otyłości u dzieci i młodzieży oraz wpływu aktywności ruchowej na wskaźniki antropometryczne w tej grupie wiekowej. Mgr Joanna Baran przygotowała pracę na stopień doktora nauk o zdrowiu w oparciu o badania własne, z wykorzystaniem danych z wywiadu, badań ankietowych i aparatury o typie akcelerometrii.

Temat rozprawy zatytułowanej „Wpływ aktywności fizycznej i wybranych okołoporodowych czynników ryzyka na występowanie nadwagi i otyłości u dzieci” został opisany na 190 stronach pracy, podzielonej w sposób klasyczny dla publikacji naukowych na części: wstęp, cele pracy, następnie materiał i metodologia badań, wyniki, dyskusja i wnioski. Piśmiennictwo przytaczane w rozprawie jest bardzo obszerne i obejmuje aż 289 pozycji, w większości świeżej daty, opublikowanych w ostatniej dekadzie, uporządkowanych według kolejności cytowania. Pracę uzupełniają objaśnienia skrótów, wykaz tabel i spis rycin, streszczenie polskie i angielskie oraz załączniki obejmujące informacje dla rodziców, wzór zgody na badanie, kwestionariusz ankietowy wykorzystany jak narzędzie metodologiczne w badaniu oraz zgodę komisji bioetycznej.

Uwagi ogólne:

Biorąc pod uwagę powyższy rozkład, zwraca jednak uwagę pewna dysproporcja objętości wstępu w porównaniu z dyskusją, która według mnie powinna być rozszerzona, być może w oparciu o pewne uwagi przytoczone poniżej. Brakuje również podsumowującego uzasadnienia podjętych badań, mimo że informacje zawarte we wstępie przekonują czytelnika o ważności tematu. Autorka powinna bardziej

uwypuklić walory swojej pracy, między innymi poprzez podkreślenie nowatorstwa pomysłu z użyciem przyrządu typu akcelerometr, brak podobnych badań w kraju, czy ewentualny aspekt praktyczny.

Cele pracy są wyrażone bardzo jasno i w sposób usystematyzowany, jednak proponuję również sformułowanie hipotezy badawczej przed podaniem celów. Cele wyznaczane są bowiem tak, aby hipoteza została potwierdzona, bądź odrzucona.

W kwestii proporcji poszczególnych elementów pracy, proponuję również zastąpić niektóre tabele wykresami. Być może w ten sposób praca zyska w aspekcie graficznym, jak i ułatwi czytelnikowi analizę porównawczą poszczególnych wyników.

W tekście można napotkać pewne błędy literowe i redakcyjne, czy niefortunne sformułowania stylistyczne, które jednak ogólnie nie wpływają na jakość czy przejrzystość manuskryptu. Wskazane jest stosowanie nomenklatury genów wg HUGO Gene Nomenclature Committee (tj. geny ludzkie zapisywane są kursywą, dużymi literami). Poza tym wyrażenie „niska masa ciała”, choć powszechnie używane, również w referencyjnych opracowaniach, jest dyskusyjne pod względem stylistycznym (wynika z bezpośredniego tłumaczenia z języka angielskiego słowa „low”). Według mnie bardziej poprawne powinno być sformułowanie „mała” i „duża” masa ciała. Zresztą Autorka sama używa wymiennie terminu „niska” i „mała masa ciała” (np. na stronie 32 wstępu); wskazane byłoby ujednolicenie stosowanych określeń.

Omówienie poszczególnych części rozprawy

Wstęp

Wstęp rozprawy jest obszernym przeglądem wiedzy na temat patomechanizmów i epidemiologii otyłości, jak również zawiera omówienie dostępnych metod oceny aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży, w tym kwestionariusze i urządzenia monitorujące aktywność ruchową.

Bardziej logiczna byłaby inna kolejność podrozdziałów, tj. umieszczenie podrozdziału 1.5 pt. „Rola tkanki tłuszczowej” przed podrozdziałem 1.3 pt. „Rola czynników genetycznych w powstawaniu nadwagi i otyłości”. W tym ostatnim omówione zostały czynniki hormonalne, takie jak adiponektyna i rezystyna, które ponownie zostały wymienione w podrozdziale 1.5. Proponuję więc pominąć te informacje w podrozdziale 1.3, a umieścić je w podrozdziale dotyczącym roli tkanki tłuszczowej.

Przy omawianiu czynników genetycznych i epigenetycznych, oprócz przytoczonej przez Autorkę hipotezy oszczędnego fenotypu wg Barkera, warto przytoczyć też inne hipotezy rozwoju otyłości i chorób cywilizacyjnych, np. hipotezę oszczędnego genotypu wg Neela („*thrifty genotype*”), także dryfu genetycznego („*drifty genotype*”), czy insulinową hipotezę płodową wg Hattersley’a. Również w podrozdziale dotyczącym epigenetyki, omawiającym między innymi zjawisko imprintingu i zmienionej metylacji w regionie H19/IGF2-ICR, warto wspomnieć, że wspomniane zaburzenia epigenetyczne występują w zespole Silvera i Russella (SRS). Jest to modelowy przykład zaburzeń wzrastania pre- i postnatalnego. W 2017 roku opracowano pierwszy światowy consensus dotyczący diagnostyki i opieki nad dziećmi z SRS, które rodzą się za małe do wieku ciążowego (SGA), a u których może jednak rozwinąć się otyłość z metabolicznymi konsekwencjami. Według consensusu zalecane jest utrzymanie masy ciała na poziomie 75-85% masy należnej do wysokości ciała (Wakeling EL et al. *Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement; Nature Reviews Endocrinology* 13; 105–124). Ze względu na to, że jest to stosunkowo świeża publikacja, Autorka być może nie miała okazji zapoznać się z nią w trakcie przygotowywania manuskryptu.

W podrozdziale 1.4.1 dotyczącym okołoporodowych czynników ryzyka na powstanie nadwagi i otyłości u dzieci, pojawia się dyskusyjne zagadnienie związane z definicją dzieci urodzonych za małych do wieku ciążowego (SGA). W tym miejscu należy nadmienić o różnych funkcjonujących definicjach, w tym o neonatologicznej i endokrynologicznej, które różnią się w zakresie punktu odcięcia. Pierwsza, uznaje 10 centyl jako punkt odcięcia, identyfikuje przypadki SGA z grupy ryzyka zwiększonej zachorowalności i umieralności w okresie noworodkowym. Natomiast definicja przyjęta w 2006 roku przez międzynarodowe towarzystwa endokrynologiczne *International Societies for Pediatric Endocrinology* i *Growth Hormone Research Society* określa SGA jako masę i/lub długość ciała poniżej dwóch odchyłeń standardowych od średniej dla wieku ciążowego i płci ($<-2SD$). Uważa się, że wartość poniżej 2SD identyfikuje większość przypadków wymagających monitorowania wzrastania postnatalnego. Problem ustalenia punktów odcięcia, używania centyli i odchyłeń standardowych zostanie poruszony w dalszej części recenzji.

W części poświęconej porównaniu pedometrów i akcelerometrów, Autorka podkreśla obiektywność metody oceny aktywności fizycznej przy użyciu akcelerometrów, co powinno być ujęte w uzasadnieniu podjętych badań.

Cel pracy

Cele pracy w liczbie 3 głównych i w sumie 9 szczegółowych są wyrażone jasno i są realne. Jak już wspomniałam powyżej, ponownie zachęcam do sformułowania jednej lub kilku hipotez badawczych przed podaniem celów (np. „Występowanie otyłości u dzieci związane jest czynnikami demograficznymi i aktywnością fizyczną/przebiegiem ciąży i porodu, urodzeniowymi parametrami antropometrycznymi itp.). Nawet w przypadku uzyskania odwrotnych wniosków niż zakładałby badacz, nie umniejsza to wartości pracy, a nawet może wzbogacić dyskusję.

Material

Rycina 3.1 nie jest charakterystyką grupy badanej, a raczej sposobem rekrutacji i selekcji ostatecznej liczby pacjentów.

Zastanawiająca jest liczba brakujących danych urodzeniowych (w przypadku masy ciała dane uzyskano od 747 na 1002 osób biorących udział w badaniu), poód takiej dysproporcji powinien być wytłumaczony. Można przypuszczać, że w większości przypadków wskazuje najprawdopodobniej na brak Książeczki Zdrowia w danej rodzinie.

Czy Autorka dysponuje danymi na temat występowania cukrzycy w ciąży w analizowanej grupie matek? Czy w związku z ewentualnymi brakami w dokumentacji z okresu ciąży, były trudności w ustaleniu takiego wywiadu? Dane takie byłyby istotne w interpretacji parametrów urodzeniowych i ewentualnych dalszych korelacji.

W zakresie stosowanych w pracy metod, można postawić Autorce kilka pytań w celu doprecyzowania niektórych punktów. Czym kierowała się Autorka wybierając poszczególne normy, siatki centylowe itp. Przytoczone opracowanie wg Niklasson, Albertsson-Wickland służące Autorce do zdefiniowania dzieci SGA, AGA i LGA, opiera się na wartościach wyrażonych tabularycznie w odchyleniach standardowych, a nie w centylach (w pracy szwedzkiej, jedynie wykresy porównujące siatki centylowe w innych krajach zawierały przedziały centylowe). Stąd wskazane byłoby odniesienie centyli do SD.

Wyniki

W podrozdziale 5.3 (Analiza wpływu wybranych okołoporodowych czynników ryzyka na wystąpienie nadwagi i otyłości u badanych dzieci), uważam za niepotrzebne tak obszerny podrozdział 5.3.1, zawierający charakterystykę obojga rodziców, skoro dane dotyczące wykształcenia, statusu zawodowego czy antropometrii ojca nie były ujęte w celach pracy i w dalszej analizie.

Dyskusja

Dyskusja zawiera obszerną analizę epidemiologii otyłości na świecie. Czy oprócz różnic w nawykach żywieniowych czy uwarunkowaniach kulturowych, Autorka wzięła pod uwagę w swoich rozważaniach ewentualny wpływ czynników ewolucyjnych czy poligenicznych w danych populacjach?

Brakuje dyskusji na temat ewentualnych trudności metodologicznych dotyczących definiowania urodzeniowej masy ciała w odniesieniu do wieku ciążowego, czy używania różnych siatek centylowych. Użycie różnych norm, może wpływać na interpretację i analizę porównawczą poszczególnych badań.

Ciekawe dane pochodzą z przytoczonej przez Autorkę przekrojowej pracy Qiao i wsp., dotyczącej wpływu masy urodzeniowej i poziomu aktywności fizycznej na ryzyko wystąpienia otyłości u dzieci. Czy w oparciu o szeroką bazę danych, którą zgromadziła Autorka, byłaby możliwa podobna analiza w przypadku prezentowanej pracy? Scałiłoby to w pewien sposób cele grupy II i III.

Wnioski

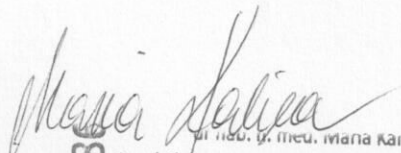
Praca osiąga swoje zwieńczenie w formie rozbudowanych wniosków w odniesieniu do trzech głównych celów. Większość wniosków jest jednak omówieniem wyników. Na przykład w punkcie II.1 za wniosek można uznać pierwsze zdanie „Płeć i wiek silnie różnicują poziom aktywności fizycznej”. Natomiast pozostała część tekstu jest w dużej mierze omówieniem wyników. Dotyczy to również kolejnych podpunktów. Proponuję umieścić podsumowanie wyników w rozdziale Wyniki, co ułatwiłoby czytelnikowi usystematyzowanie wiedzy wynikającej z bogatej bazy danych i wyników i przygotowało go do analizy wniosków.

Poza tym punkt I.1 i I.2 są powtórzone, co najprawdopodobniej wynika z błędu przy redagowaniu.

Przytoczone uwagi nie podważają wartości pracy, której wyniki mogą mieć istotne przełożenie praktyczne w profilaktyce nadwagi i otyłości. Użycie akcelerometru (w praktyce być może powszechniej dostępnych pedometrów) powinno być wykorzystane w promowaniu dobrze tolerowanej aktywności ruchowej, jaką jest po prostu zwiększenie dziennej liczby kroków, szczególnie w grupie dzieci i młodzieży, coraz częściej prowadzących siedzący tryb życia w towarzystwie nowych technologii.

W przypadku prezentowanej pracy, uwagi Recenzenta należy traktować jako przyczynek do ciekawej dyskusji w oparciu o rozbudowane i rzetelnie zgromadzone przez Autorkę dane i opracowane wyniki, zwięźdzające Jej samodzielne badania.

Niniejszym stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca mgr Joanny Baran pt. „Wpływ aktywności fizycznej i wybranych okolicyrodowych czynników ryzyka na występowanie nadwagi i otyłości u dzieci” spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktorski, określone ustawą z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.). Wnoszę więc do Rady Naukowej Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.


dr hab. i dr. med. Małgorzata Kalina
8198886
Specjalista endokrynolog i diabetolog dziecięcy
Specjalista genetyk kliniczny
Specjalista pediatra
tel. 601518222