

## **RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Sot-Szewczyk pt.: „*Analiza polimorfizmu w genie FTO oraz jego związek ze sposobem żywienia i stanem odżywienia w wybranej grupie osób*”  
wykonanej w Katedrze Technologii Gastronomicznej i Higieny Żywności, Instytutu Nauk o Żywieniu Człowieka, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie  
pod kierunkiem prof. dr hab. Wiesława Przybylskiego oraz promotora pomocniczego  
dr hab. Joanny Myszkowskiej-Ryciak, prof. SGGW**

### **Podstawa wykonania recenzji**

Podstawą sporządzenia recenzji było pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, prof. dr hab. Krystyny Gutkowskiej z dnia 25 lipca 2023 roku oraz rozprawa doktorska mgr Magdaleny Sot-Szewczyk.

Recenzja została wykonana zgodnie z wymaganiami określonymi w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. nr 65 poz. 595 z późn. zm.) oraz przepisami zmieniającymi ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 r. poz.1669).

### **Ocena zasadności wyboru tematu rozprawy**

Otyłość to przewlekła choroba ogólnoustrojowa, która wynika z zaburzeń homeostazy energetycznej organizmu, charakteryzuje się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej i przyczynia się do wzrostu ryzyka niezakaźnych chorób przewlekłych, w tym cukrzycy typu 2., nadciśnienia tętniczego, udaru, zawału, niektórych nowotworów złośliwych, kamicy żółciowej czy też zespołu bezdechu sennego. Obserwowana od kilku lat rosnąca częstość występowania na świecie otyłości stanowi istotny problem nie tylko kliniczny i epidemiologiczny, ale także społeczny i ekonomiczny. Epidemia otyłości, obejmująca aktualnie zarówno kraje rozwinięte, jak i te o niskim dochodzie narodowym, przyczynia się do skrócenia okresu aktywności zawodowej, wzrostu kosztów

leczenia i zwiększenia ryzyka śmiertelności. W związku z powyższym od lat prowadzone są badania nad patogenezą otyłości i towarzyszących jej chorób, a także podejmowane są różne działania profilaktyczne ukierunkowane na walkę z tym schorzeniem. Główną przyczyną rozwoju nadwagi i otyłości jest zaburzona równowaga pomiędzy podażą a wydatkowaniem energii, co wiąże się ze spożywaniem żywności wysokoenergetycznej oraz brakiem aktywności fizycznej, aczkolwiek pierwotne przyczyny dodatniego bilansu energetycznego mogą się różnić u poszczególnych pacjentów i być uwarunkowane czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, farmakologicznymi czy psychologicznymi. O wystąpieniu otyłości mogą decydować geny, których ekspresja jest powiązana z przemianą materii, regulowaniem pobierania pokarmów i wydatkowaniem energii (między innymi MC4R, leptyna, P53), przy współistnieniu niekorzystnych czynników środowiskowych związanych ze stylem życia. Coraz częściej podejmowane są badania nutrigenetyczne i nutrigenomiczne, charakteryzujące interakcje żywienia i genotypu, które wymagają kompleksowej wiedzy dotyczącej polimorfizmu wybranych, kluczowych genów uczestniczących w przemianach metabolicznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Sot-Szewczyk pt: „*Analiza polimorfizmu w genie FTO oraz jego związek ze sposobem żywienia i stanem odżywienia w wybranej grupie osób*” wpisuje się w nurt badań z zakresu nauk o żywności i żywieniu i stanowi uzupełnienie wiedzy w zakresie, prowadzonych aktualnie na całym świecie, badań nad uwarunkowaniami nadmiernej masy ciała oraz metodami leczenia i dietoterapii pacjentów z otyłością. Biorąc pod uwagę coraz większą częstotliwość występowania nadwagi i otyłości w Polsce i na świecie oraz złożony, ciągle słabo poznany mechanizm wpływu polimorfizmu genu FTO na otyłość, podjęte badania przez Doktorantkę uważam za w pełni uzasadnione i interesujące, zarówno z punktu widzenia naukowego jak i aplikacyjnego.

### **Ocena formalna pracy**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest monografią w skład której wchodzi następujące rozdziały: Wstęp; Cel i zakres pracy; Przegląd piśmiennictwa; Materiał i metody; Wyniki i dyskusja; Podsumowanie, stwierdzenia i wnioski; Spis piśmiennictwa; Aneks oraz Spis tabel i rycin. W początkowej części pracy umieszczono oświadczenia promotora i autora rozprawy doktorskiej, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści, a także wykaz najczęściej stosowanych skrótów. Praca obejmuje 135 stron maszynopisu, w tym 32 strony załączników w formie Aneksu i 16 stron spisu piśmiennictwa zawierającego 146 pozycji. Struktura rozprawy jest prawidłowa, logiczna i zgodna z wymogami formalnymi edycji rozpraw doktorskich. Praca napisana jest poprawnie, aczkolwiek zdarzają się niezręczne sformułowania językowe, skróty myślowe i błędy

interpunkcyjne, które w większości mają charakter redakcyjny i nie obniżają wartości merytorycznej pracy, a które z obowiązku recenzenta wymienię w dalszej części recenzji.

Zastosowany warsztat metodyczny jest właściwie dobrany do realizacji założonego celu badań. Materiał do badań był pozyskiwany i dobrany prawidłowo pod względem przydatności analitycznej, aczkolwiek występują pewne niejasności i spostrzeżenia, które zostaną przedstawione przy ocenie merytorycznej rozdziału „Materiał i metody”. Na szczególną, wartą podkreślenia uwagę zasługuje fakt, iż Doktorantka bardzo dokładnie i szczegółowo omówiła sposób wykonywania pomiarów antropometrycznych oraz zastosowane analizy genetyczne, wykorzystując nowe techniki do poszukiwania polimorfizmu w obrębie genu. Świadczy to o pracowitości i naukowym podejściu mgr Magdaleny Sot-Szewczyk do realizacji pracy doktorskiej.

### **Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej**

Wybór tematyki pracy doktorskiej mgr Magdaleny Sot-Szewczyk należy uznać za jak najbardziej uzasadniony, ponieważ dotyczy istotnych i aktualnych, dla zdrowia człowieka zagadnień badawczych. Wyniki recenzowanej pracy stanowią uzupełnienie dotychczasowych badań naukowych w zakresie patogenezy otyłości i mogą także znaleźć zastosowanie praktyczne w prognozowaniu skali i leczeniu tej jednostki chorobowej.

We wstępie Autorka dobrze uzasadnia celowość przeprowadzenia badań, a następnie kontynuuje to uzasadnienie w rozdziale „Przegląd piśmiennictwa” ukazując je w kontekście wyników innych badaczy.

W rozdziale „Cel i zakres pracy” Autorka najpierw dokonała opisu celu badań, następnie sformułowała hipotezy badawcze a na końcu przedstawiła zakres pracy. Uważam zatem, że tytuł tego rozdziału powinien brzmieć „Cel, hipotezy badawcze i zakres pracy”. Do zrealizowania celu badawczego sformułowano trzy hipotezy. Doprecyzowania wymaga sformułowanie „poszczególne warianty w genie *FTO*” zawarte w trzeciej hipotezie. O jakie warianty chodzi? Szczególnie, że nie zostało to wyjaśnione ani w tym rozdziale ani wcześniej we Wstępie. Na podkreślenie zasługuje szeroki zakres badań i kompleksowy charakter ocenianej pracy.

W kolejnym rozdziale „Przegląd piśmiennictwa” Autorka kontynuuje uzasadnienie wyboru tematu oraz przedstawia problematykę badawczą rozprawy, skupiając się głównie na ocenie sposobu żywienia i stanu odżywienia populacji polskiej oraz czynnikach warunkujących nadmierną masę ciała ze szczególnym uwzględnieniem wybranych genetycznych czynników otyłości. Zdaniem recenzenta treści dotyczące oceny sposobu żywienia i stanu odżywienia niemowląt, dzieci i młodzieży można było pominąć w tym opracowaniu, szczególnie, że badaniami objęto wyłącznie grupę osób dorosłych. Z kolei, w moim przekonaniu, należałoby szerzej opisać podrozdziały 2.3.3-

2.4.1 obejmujące zagadnienia ściśle związane z przedmiotem i celem badań. Na podkreślenie zasługuje natomiast trafny dobór licznych pozycji piśmiennictwa, w większości w języku angielskim. Duża liczba zacytowanych prac naukowych, opublikowanych w wysokiej rangi czasopismach, świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki i dużym zakresie wiedzy z omawianego zagadnienia.

Uwagi do rozdziału:

- Str.13 – co to jest „*model bezpiecznego żywienia*”?
- Str. 15-22 –w większości autorka przywołuje dane z 2000, 2003, 2010 i 2016 roku, natomiast informacje o aktualnym stanie odżywienia Polaków i ich sposobie żywienia odnoszą się tylko do dwóch publikacji z 2021 i 2023 roku
- Str. 28 – niefortunne sformułowanie: „*Aby w danym środowisku rozwinęła się nadmierna masa ciała istnieją genetyczne predyspozycje.....*”
- Str. 33 – „*częstość występowania allelu ryzyka A.....*” – formułując taki zwrot w tekście po raz pierwszy, powinno się uściślić i podać, że chodzi o allel ryzyka otyłości A
- Brak w wykazie piśmiennictwa zacytowanych pozycji: Fosbol i Zerah, 2014 (str.23); Farr i wsp. 2016 (str.30); Loos, Yeo 2022 (str.31); Chmurzyńska 2022 (str.33); Meyre i Froguel 2010 (str.40)
- Str. 25 – zacytowano „*Kobylińska, 2022*” natomiast nie doprecyzowano czy „*Kobylińska i wsp. 2022 a*” czy „*2022 b*”, ponieważ w wykazie są dwie pozycje tego autora z roku 2022
- Nieścisłości w cytowaniu piśmiennictwa np.: na str. 13 jest Weker, 2017 a w wykazie (str.99) jest wielu autorów; na str.24 jest Angelantonio i wsp. 2016 a w wykazie Di Angelantonio (str.87); na str. 24 jest Brańczyk-Puzoń i wsp. a w wykazie Brończyk i wsp., na str. 25 jest Fabian i wsp. 2019 a w wykazie jest tylko dwóch autorów; na str. 28 jest Ichihara i Yamada 2006 a w wykazie jest rok 2008; na str. 31 jest Hess i wsp. 2014 a w wykazie jest tylko dwóch autorów; na str. 34 jest Luczyński i wsp. 2012 a w wykazie Łuczyński i wsp.

W rozdziale „*Materiał i metody*” autorka przedstawiła schemat badania, dokonała charakterystyki grupy badawczej oraz szczegółowego opisu metod badawczych. Wykorzystane podczas realizacji pracy metody i narzędzia badawcze oraz analizy statystyczne są aktualne, poprawne i nie budzą zastrzeżeń. Przeprowadzone badania należy uznać za kompleksowe. Na podkreślenie zasługuje bardzo szeroki zakres badań, pracowitość zastosowanych metod oraz duże zdolności organizacyjne Autorki. Przyjęty sposób analizy statystycznej wyników badań umożliwił zrealizowanie postawionego celu badań.

Uwagi odnośnie opisu materiału i metod badawczych:

- Str. 41 Ryc.3. – dlaczego w schemacie uwzględniono najpierw pomiary antropometryczne, później oddzielnie w ocenie stanu odżywienia uwzględniono tylko „obliczenie BMI” a dalej wskazano pomiar składu ciała metodą BIA?. Oceny stanu odżywienia dokonuje się na podstawie wywiadu żywieniowego, badań antropometrycznych (pomiar wysokości, masy, grubości fałdów skórno-tłuszczowych, obwodu ramienia), składu ciała (BIA), badań biochemicznych oraz immunologicznych, które rozpatrywane łącznie umożliwiają identyfikację osób niedożywionych. W szpitalu wykorzystuje się jeszcze przesiewową ocenę stanu odżywienia w skali NRS-2002, SGA lub MNA. Samo obliczenie wskaźnika BMI nie świadczy o stanie odżywienia!
- Str.45 – błędne stwierdzenie, że „Do oceny stanu odżywienia wykorzystano wskaźnik BMI, wyliczony na podstawie zmierzonej masy ciała i wzrostu” – jak już wyżej wspomniano do oceny stanu odżywienia wykorzystuje się pomiary antropometryczne i analizę składu ciała (np. metodą bioimpedancji elektrycznej). Wskaźnik BMI jest wskaźnikiem masy i wykorzystuje się go do oceny nadwagi i otyłości, a nie stanu odżywienia. Jest on wyliczany na podstawie pomiarów antropometrycznych i służy definiowaniu otyłości – uznany przez WHO za podstawowy wskaźnik określania nadwagi i otyłości w badaniach statystycznych na całym świecie.
- Proszę doprecyzować czy pomiary antropometryczne, analizę bioimpedancji oraz pobieranie wymazu z jamy ustnej u wszystkich badanych osób, wykonywała w Poradni Dietetycznej w Warszawie i Centrum Medycznym w Nowym Sączu jedna, ta sama osoba? Ponadto, czy zgodnie z opisem na str.48 osoby z Nowego Sącza przyjeżdżały do Warszawy do Pracowni Nutrigenomiki celem pobrania materiału biologicznego do badań?
- Str. 45 – brak informacji o nazwie i typie zastosowanej do pomiaru masy ciała wagi
- Str.47 – w opisie oceny składu ciała brak informacji o uzyskiwanych pomiarach z analizy
- Str. 47 niezrozumiałe stwierdzenie „.....umożliwiło bezpośredni pomiar właściwości bioelektrycznych tkanek, odpowiedzialnych za nawodnienie i odżywienie badanego” – ani właściwości bioelektryczne nie są odpowiedzialne za nawodnienie i odżywienie człowieka, ani tkanki nie są odpowiedzialne za ww. stany
- Str. 47 podrozdział 3.2.2 – autorka podaje, że „Ocenę sposobu żywienia zrealizowano na podstawie wypełnionych przez uczestników badania: dzienniczka trzydniowego bieżącego notowania oraz kwestionariusza częstotliwości spożycia FFQ-6, a także autorskiego kwestionariusza dotyczącego stylu życia, stanu zdrowia i warunków socjoekonomicznych.” Brak jest natomiast w dalszej części rozprawy odniesienia się do tego autorskiego kwestionariusza oraz analizy uzyskanych danych z tego badania.

- Str.48 – Doktorantka podaje, że „*Ocenę sposobu żywienia przeprowadzono według zaleceń „Przewodnika metodycznego badań sposobu żywienia” Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN (Gronowska-Senger i wsp., 2013)*”. Nie sprecyzowano natomiast na podstawie jakich kryteriów dokonano tej oceny sposobu żywienia?
- Str.50 – w jaki sposób standaryzowano wyniki aby zniwelować wpływ płci i różnego spożycia, w przypadku analizy sposobu żywienia?

W rozdziale „*Wyniki i dyskusja*” w formie tabel i rycin przedstawiono rezultaty przeprowadzonych badań. Sposób prezentacji wyników jest poprawny, aczkolwiek uwagę zwraca brak omówienia pozyskanych danych z autorskiego kwestionariusza dotyczącego stylu życia, stanu zdrowia i warunków socjoekonomicznych. Należy podkreślić, iż rozdział ten był trudny do opracowania, z uwagi na dużą ilość wykonanych analiz i w związku z tym sporą ilość danych liczbowych. Przedstawione badania są dość obszerne, aczkolwiek razem tworzą spójną całość. Uważam, że Pani mgr Magdalena Sot-Szewczyk dokonała trafnego doboru wielu cennych pozycji piśmiennictwa by skomentować wyniki badań własnych. Doktorantka dokonała omówienia uzyskanych wyników odnosząc je tam, gdzie to możliwe, do analogicznych wyników uzyskanych przez innych badaczy. Szczegółową interpretację wyników utrudniał także fakt stwierdzanej dużej zmienności oraz niskiej liczebności w poszczególnych podgrupach. Sposób, w jaki Autorka dokonała opracowania tego rozdziału świadczy o Jej dużej znajomości piśmiennictwa zagranicznego oraz umiejętności analitycznego myślenia. Niemniej jednak mam kilka uwag odnośnie stylu, treści niektórych tabel oraz interpretacji wyników:

- Str. 57 – jest „*Hardego-Winberga*” a powinno być „*Hardy’ego-Weinberga*”
- Str.59 skrót myślowy „*osób badanych z genotypem ryzyka*” – czy nie powinno być raczej „*osób badanych z allelem ryzyka otyłości A*”?
- Str. 60 nieścisłość w zdaniu: „*W badanej grupie osób wykazano zależność pomiędzy występowaniem polimorfizmu rs9939609 w genie FTO a wartością BMI ( $P\alpha\leq 0,05$ ; tab. 7) stanowiącą wskaźnik stanu odżywienia u osób dorosłych*” – BMI nie jest wskaźnikiem stanu odżywienia tylko wskaźnikiem nadwagi i otyłości
- Str. 60, ryc. 11 i 12 – bardziej czytelne do interpretacji byłoby oznaczenie poszczególnych genotypów jako TT, TA i AA zamiast 1,2,3
- Str. 61 tytuł tabeli 7 jest nieprecyzyjny – w tabeli przedstawiono zależności pomiędzy genotypami genu FTO a wskaźnikiem BMI a nie stanem odżywienia
- Str. 61 tab.7 – na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić że generalnie w badaniach wzięły udział osoby z nadmierną masą ciała (82 vs. 30 o prawidłowej masie). W

związku z powyższym nasuwa się pytanie czy wyniki byłyby takie same gdyby zweryfikowano genotypy wśród osób o bardziej zróżnicowanej masie ciała?

- str.63 omówienie Ryc.13 – „W przedmiotowym badaniu zaobserwowano wpływ występowania allelu A na wartość BMI przy dużej zmienności we wszystkich badanych grupach” – z ryciny wynika, że genotyp TT również charakteryzuje się dużą zmiennością wartości BMI
- str. 64 tab.8 – dlaczego nie uwzględniono w tabeli wartości kąta fazowego, który określa całkowitą jakość komórek oraz ich stosunek w organizmie człowieka? Im niższa wartość kąta tym mniejsza zdolność komórek do procesów metabolicznych i utrudniona przepuszczalność błon komórkowych. Im wyższa wartość kąta fazowego tym lepszy stan zdrowia
- str. 65 nieścisłość – W materiale i metodach autorka podaje, że standaryzowała wyniki celem wyeliminowania płci, w takim razie jaki cel miała analiza zależności pomiędzy polimorfizmem rs9939609 w genie FTO a cechami składu ciała uwzględniająca płć?
- Str.69 niefortunne sformułowanie „*ułożenie genotypu pokazuje*”
- Str. 73 – zacytowano „Livingstone i wsp., 2016” natomiast nie doprecyzowano czy „Livingstone i wsp., 2016 a” czy „2016 b”, ponieważ w wykazie są dwie pozycje tego autora z roku 2016
- Str. 78 -co oznacza zwrot „*niekorzystny wariant genu*”?
- Brak w wykazie piśmiennictwa następujących pozycji: Merra i wsp. 2020 (str.58)
- Nieścisłości w cytowaniu piśmiennictwa np.: na str. 65 jest Gholamalizadeh i wsp. (2020) a w wykazie jest 2022 rok; czy też Zdrojowy-Wełna i wsp., (2022) a w wykazie jest rok 2020; na str.77 jest Martines i wsp. 2018 a w wykazie Martins i wsp.

W kolejnym rozdziale „*Podsumowanie, stwierdzenia i wnioski*” w oparciu o uzyskane wyniki i ich dyskusję Doktorantka sformułowała 8 stwierdzeń i wniosków o charakterze poznawczym i aplikacyjnym, co podkreśla ich zgodność z uzyskanymi wynikami. Uważam, że przeprowadzona przez mgr Magdalенę Sot-Szewczyk weryfikacja hipotez badawczych została wykonana na dobrym poziomie, pomimo wykazanych niskich zależności a nawet braku istotnych różnic w wartościach uzyskanych z niektórych pomiarów. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania oraz uzyskane efekty mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad związkiem polimorfizmu w genie FTO z otyłością i stanem odżywienia oraz sposobem żywienia różnych grup populacyjnych, zróżnicowanych pod względem masy ciała i płci.

Rozdział „*Spis piśmiennictwa*” zawiera imponującą liczbę pozycji (146), z których większość to prace obcojęzyczne, opublikowane w wysokiej rangi czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

W rozdziale „Aneks” załączono rycinę położenia na chromosomie genu FTO, instrukcję przygotowania się do badania składu ciała, procedurę pobierania prób DNA, protokół izolacji DNA, zdjęcia profili termicznych reakcji PCR, wzór karty pacjenta, formularze ankiety uzupełniającej i świadomej zgody na badania, instruktaż wypełnienia dzienniczka żywienia oraz wzory kwestionariuszy FFQ-6 oraz dotyczącego stylu życia, stanu zdrowia i warunków socjoekonomicznych.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując, pozytywnie oceniam przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską mgr Magdaleny Sot-Szewczyk pt.: „*Analiza polimorfizmu w genie FTO oraz jego związek ze sposobem żywienia i stanem odżywienia w wybranej grupie osób*”, a przedstawione przeze mnie uwagi do poszczególnych rozdziałów pracy nie pomniejszają jej wartości poznawczej i aplikacyjnej. Ponadto, niektóre z wniesionych uwag mogą mieć charakter dyskusyjny. Całość ocenianego opracowania świadczy o dobrej znajomości zagadnień będących przedmiotem badań Doktorantki, a warty podkreślenia jest fakt, iż w dostępnym piśmiennictwie jest niewiele prac, w których analizowano by związek polimorfizmu rs9939609 genu FTO ze stanem odżywienia i ryzykiem otyłości w kontekście nie tylko redukcji masy ciała, ale także poprawy stanu zdrowia oraz zindywidualizowanej dietoterapii.

Uwzględniając powyższe stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Sot-Szewczyk pt.: „*Analiza polimorfizmu w genie FTO oraz jego związek ze sposobem żywienia i stanem odżywienia w wybranej grupie osób*” odpowiada wymaganiom i spełnia warunki stawiane pracom doktorskim, określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. nr 65 poz. 595 z późn. zm.) oraz przepisy wprowadzające– Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 r. poz.1669). Stawiam zatem wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Sot-Szewczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Kataryna Ambrosi*