

Katedra Pediatrii

Klinika Diabetologii Dziecięcej

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny

Ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

## **OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

lekarza Anety Chylińskiej- Frątczak

zatytułowanej: „Zaburzenia metaboliczne u dzieci z otyłością prostą”

Zdefiniowanie otyłości jako choroby jest aktualnie podstawowym wymogiem opieki zdrowotnej. Chorobę otyłościową zakwalifikowano do epidemii XXI wieku. Wzrost otyłości wśród dzieci budzi szczególnie niepokój opieki zdrowotnej i społecznej na całym świecie. Szacuje się, że każdego roku przybywa około 400 tysięcy dzieci z nadmierną masą ciała, w tym 80 tys. dzieci z otyłością. Jeżeli dopuścimy do rozwoju otyłości u dziecka, to ryzyko otyłości w dorosłym życiu wzrasta osiemnastokrotnie. Współczesna nauka nie zna pełnej odpowiedzi na przyczyny rozwoju tej groźnej i przewlekłej choroby. Liczba potencjalnych powikłań i zaburzeń w chorobie otyłościowej jest wysoka, dotyczy wszystkich narządów. Do najbardziej spektakularnych należą: choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory, cukrzyca czy też zaburzenia psychiczne związane z depresją. Jednocześnie to jedna z najbardziej zaniebanych chorób na świecie, między innymi, że społeczna świadomość choroby otyłościowej jest niska. Przykładem może być fakt, że ponad 80 proc. Polaków nie postrzega otyłości jako choroby, a jedynie jako defekt kosmetyczny.

Mając na uwadze powyższe, rozprawa doktorska lekarza Anety Chylińskiej- Frątczak poświęcona zagadnieniom *zaburzeń metabolicznych u dzieci z otyłością prostą* stanowi ważny element poszerzenia wiedzy naukowej i klinicznej w tym zakresie.

Dysertacja obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami, tabelami i ilustracjami 114 stron wydruku komputerowego. Należy podkreślić świetne przejrzyste graficzne oraz edycyjne opracowanie pracy, na które składa się 29 tabel i rycin, w tym kolorowych oraz zwięzłe i jasne podsumowania podrozdziałów. Układ pracy jest prawidłowy.

Wprowadzenie do tematyki rozprawy jest przygotowane znakomicie, w pełni oddaje całokształt i złożoność choroby otyłościowej u dzieci. W ten też sposób powstał dobry, poznawczy i kliniczny warsztat do kolejnych podejmowanych przed Doktorantką etapów pracy.

Celami pracy były:

1. Ocena częstości występowania zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych u dzieci z otyłością prostą.
2. Wieloaspektowa analiza zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dzieci z otyłością prostą ze szczególnym uwzględnieniem: przydatności dostępnych metod

diagnostycznych do rozpoznawania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy oraz udziału zmian insulinosekrecji i insulinowrażliwości w powstawaniu zaburzeń metabolizmu glukozy.

Dla ich realizacji Doktorantka przeprowadziła wieloaspektowe badania poszukując czynników rozwoju zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych u otyłej populacji wieku rozwojowego.

Zarówno metodyka dysertacji z doбором grup badanych jak i analiza statystyczna są szczegółowo i właściwie opisane, nie budzą wątpliwości recenzenta.

151 dzieci (66 dziewczynek i 85 chłopców) z otyłością prostą ze średnim BMI  $30,6 \text{ kg/m}^2$  i BMI z-score 2,2 z otyłością prostą, w wieku 9-18 lat, będące pod opieką Poradni Diabetologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 im. M. Konopnickiej w Łodzi, a hospitalizowane w latach 2011-2016 na Oddziale Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii i Nefrologii USK nr 4 / CSK w Łodzi włączono do badania.

Zbudowana baza danych Doktorantki jest skrupulatna i obejmuje następujące parametry:

- pomiar: wysokości i masy ciała, obwodu talii i bioder,
- obliczenie wskaźnika masy ciała (BMI) oraz z-score BMI, wskaźnika talia-biodra (WHR) oraz wskaźnika talia-wzrost (WHtR),
- ocena składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej,
- badania laboratoryjne: stężenie cholesterolu całkowitego z frakcjami HDL-CH i LDL-CH, triglicerydów, kwasu moczowego, AspAT, AlAT, HbA1c, oraz TSH, FT4, 3 punktowy profil kortyzolu,
- trzykrotne pomiary ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych – w analizie uwzględniono średnią z II i II pomiaru na kończynie z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego,
- całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM),
- 2-godzinny test doustnego obciążenia glukozą (OGTT) z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w wybranych punktach czasowych (0' 15' 30' 60' 90' 120'),
- obliczenie wskaźnika: HOMA-IR,
- test z glukagonem z pomiarem stężenia peptydu C we krwi w 0' i 6' testu.

Ponadto, u części dzieci była rozszerzona o:

- zamiast 2 godzinny 4-godzinny test doustnego obciążenia glukozą (OGTT) z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w wybranych punktach czasowych (0' 15' 30' 60' 90' 120' 180' 240'),
- 4-godzinny test obciążenia standaryzowanym posiłkiem mieszanym (MMTT – mixed meal tolerance test z użyciem preparatu Boost (Nestle Health Care Nutrition, USA) z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w wybranych punktach czasowych (0' 15' 30' 60' 90' 120' 180' 240'),
- 6-dobowe ciągle monitorowanie stężenia glukozy metodą retrospektywną zaślepioną (iPro, Medtronic, Stany Zjednoczone),
- badanie ultrasonograficzne wątroby w celu oceny stłuszczenia wątroby,
- ocena stłuszczenia wątroby na podstawie wytycznych ESPGHAN.

Wyniki dysertacji przedstawione są obszernie, jasno i prawidłowo. Dla recenzenta zgromadzenie dodatkowych, ostatnich 5 powyżej wymienionych danych stanowi szczególnie osiągnięcie poznawcze i nowatorskie pracy Doktorantki.

Wskazała na trend występowania otyłości z wiekiem oraz oszacowała częstość otyłości brzusznej wg kryteriów OLAF u 99,2%, a wg WHtR u 97,6% pacjentów z otyłością prostą, bez różnic płci. Po adjustacji do stadium Tannera nie obserwowano różnic w BMI z-score i obwodzie bioder, poza większym obwodem talii i wskaźnikiem WHR u chłopców. Skład ciała chłopców w metodzie bioimpedancji elektrycznej wskazywał na mniejszą ilość tkanki tłuszczowej, większą mięśni oraz wskaźnika tkanki tłuszczowej wisceralnej niż u dziewczynek, a istotna zależność to: BMI z-score i obwodu talii z ilością tkanki tłuszczowej oraz wskaźnikiem tkanki tłuszczowej wisceralnej.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej na podstawie OGTT stwierdzono u 26 (17,2%) dzieci: nieprawidłową tolerancję glukozy (15,2%), nieprawidłową glikemię na czczo (2,6%), u jednego pacjenta występowały łącznie IFG i IGT oraz 2 przypadki cukrzycy typu 2, natomiast dysglikemię (glikemię  $\geq 200$  mg/dl w jakimkolwiek punkcie czasowym między 0. i 120 min. OGTT) u 8 dzieci. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg kryteriów OGTT między płciami, a także w stężeniu glukozy i insuliny na czczo i w 120 minucie testu OGTT. Odnotowano dodatnią korelację między HOMA-IR i HbA1c a glikemią w poszczególnych punktach czasowych OGTT, przy braku zależności z parametrami nasilenia otyłości (BMI z-score, obwodem talii, ilością tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem tkanki tłuszczowej wisceralnej).

Na podstawie HbA1c, u 20,3% dzieci stwierdzono HbA1c w zakresie pre-diabetes (5,7 - 6,4%), ze średnią wartością  $5,4 \pm 0,3\%$ , przy czym u żadnego pacjenta wartość HbA1c nie przekraczała 6,5%. Analizowane parametry nie wpływały na wartości HbA1c.

Zaobserwowano istotną rozbieżność wyników w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglowodanowej na podstawie OGTT i HbA1c. Zgodne rozpoznania wg obu kryteriów stwierdzono tylko w 69,2% przypadków. Pacjenci, u których zaburzenia gospodarki węglowodanowej zostały sklasyfikowane odmiennie na podstawie OGTT i HbA1c, co ciekawe nie różnili się istotnie pod względem wieku, płci, wskaźników antropometrycznych i parametrów nasilenia otyłości.

Ocena zaburzenia gospodarki węglowodanowej na podstawie ciągłego monitorowania glukozy (CGM) to wartościowa i dość pionierska analiza, chociaż nie obejmowała wszystkich badanych. Średnio przez 98,5% czasu zapisu CGM, stężenie glukozy mieściło się w zakresie od 70 do 140 mg/dl, a tylko przez 1% czasu przekraczało 140 mg/dl. Przez 0,5% czasu było poniżej 70 mg/dl. Odnotowano dodatnią korelację między glikemią na czczo w OGTT a średnim stężeniem glukozy w CGM w nocy, najniższym stężeniem glukozy w ciągu doby, najniższym stężeniem glukozy w ciągu dnia i w nocy. Pacjenci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w OGTT mieli wyższe średnie stężenie glukozy w CGM w nocy.

Ocenę insulinosekrecji wykonano na podstawie wyników testu z glukagonem oraz testu obciążenia mieszanym posiłkiem białkowo-tłuszczowo-węglowodanowym (MMTT). U 76,7% badanych średnie stężenie peptydu C na czczo było w zakresie normy, a u 23,3% było powyżej normy. Prawidłowy wynik testu z glukagonem obserwowano u 74,1%, szczególnie młodszych pacjentów. Nie stwierdzono związku między wynikiem testu z glukagonem a płcią, parametrami nasilenia otyłości, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej stwierdzanymi na podstawie OGTT i HbA1c oraz lipidogramem.

Porównując 4-godzinne testy OGTT i MMTT wykazano niższe wartości glikemii we wszystkich punktach czasowych po spożyciu standaryzowanego posiłku niż w OGTT, jednakże średnie stężenie insuliny w MMTT było wyższe w 15' i 30', a w pozostałych punktach czasowych niższe niż w OGTT. Dzieci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej wg

kryteriów OGTT miały wyższe wartości glikemii w MMTT w stosunku do dzieci bez tych zaburzeń.

W ocenie insulinooporności, w OGTT u 62% badanych insulinemia na czczo była powyżej normy, a u 51,7% w 120 minucie testu wynosiła  $> 75 \mu\text{IU/ml}$ . U prawie połowy badanych stężenie insuliny w jakimkolwiek punkcie testu wynosiło  $> 150 \mu\text{IU/ml}$ . Znacząco częściej występowała insulinooporność (wg OGTT) u dzieci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w stosunku do dzieci bez zaburzeń.

Wskaźnik HOMA-IR  $> 2,5$  stwierdzono u 32,4% dzieci z otyłością prostą. Wartość wskaźnika HOMA-IR zależała od BMI z-score, obwodu talii, wskaźnika tkanki tłuszczowej wisceralnej oraz obecności zaburzeń gospodarki węglowodanowej w OGTT.

Zaburzenia lipidowe u otyłych pacjentów najczęściej się charakteryzowały niskim stężeniem HDL cholesterolu. Co najmniej jedno zaburzenie lipidowe występowało u 50% dzieci, bez różnicy między płciami. Stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL-CH zależało od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, natomiast stężenie HDL-CH było odwrotnie proporcjonalne do BMI z-score, obwodu talii i wskaźnika tkanki tłuszczowej wisceralnej.

Na podstawie pomiarów przygodnych ciśnienie tętnicze  $\geq 95$  centyla rozpoznano u 44,7% dzieci, które nie różniły się od dzieci z ciśnieniem tętniczym  $< 95$  centyla, pod względem płci, wieku, parametrów antropometrycznych i składu ciała, stadiów dojrzwania płciowego, wykładników insulinooporności oraz występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg OGTT. U pacjentów z ciśnieniem tętniczym  $\geq 95$  centyla częściej rozpoznawano zespół metaboliczny.

Na podstawie badania ABPM nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 15,9% dzieci, które prezentowały większy BMI z-score oraz wyższe wykładniki insulinooporności w stosunku do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Podobnie jak w przypadku pomiarów przygodnych, nie obserwowano różnicy między dziećmi z NT i bez niego pod względem płci, wieku, parametrów antropometrycznych i składu ciała oraz występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg OGTT. Stwierdzono natomiast częstsze występowanie zespołu metabolicznego i wskaźnika HOMA-IR  $> 2,5$ . U prawie połowy badanych dzieci nie obserwowano nocnego spadku ciśnienia, który nie zależał od nasilenia otyłości.

Biorąc pod uwagę wyżej opisane zaburzenia węglowodanowe, lipidowe i hemodynamiczne, u 25,8% dzieci z otyłością rozpoznano zespół metaboliczny (ZM), który z podobną częstością występował u obu płci, nasilając się z wiekiem. Najczęstszą składową (40%) ZM był hipo-HDL-CH, następnie w równych proporcjach (po 25-26%) obserwowano hiper-TG i nadciśnienie tętnicze, natomiast IFG/DM2 stanowiły niecałe 4% wszystkich składowych ZM. Wraz ze wzrostem BMI z-score, zwiększała się liczba składowych zespołu metabolicznego.

Natomiast występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) w oparciu jedynie o cechy stłuszczenia wątroby w USG rozpoznano u 25% otyłych dzieci, a przy włączeniu stężenia ALAT, wg zaleceń ESPGHAN, NAFLD rozpoznano u prawie 30% badanych. Charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem tkanki wisceralnej, bardziej nasilonymi wykładnikami insulinooporności, wyższym stężeniem triglicerydów, niższym stężeniem HDL-CH oraz wyższymi wartościami 24h SBP w ABPM, przy braku częstszego występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg OGTT, ZM oraz jego składowych.

W dalszej części pracy Doktorantka poprowadziła obszerną i dojrzałą dyskusję, opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz kilkudziesięciu pozycjach piśmiennictwa

krajowego i zagranicznego. Jest to bardzo dobrze opracowana część rozprawy. Doktorantka w dyskusji ukazuje bardzo dobrą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie interpretując wyniki, Autorka przedstawia ich interesujące uzasadnienia.

Na podstawie analizy zebranego materiału Doktorantka prawidłowo sformułowała 4 poniższe wnioski:

1. Ze względu na wysoką częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego oraz NAFLD u dzieci z otyłością prostą badania przesiewowe w tym kierunku powinny być u nich wykonywane rutynowo.
2. Istniejące znaczne rozbieżności w rozpoznawaniu zaburzeń węglowodanowych przy wykorzystaniu OGTT i HbA1c u pacjentów z otyłością wskazują na konieczność wykorzystania dwóch badań diagnostycznych bądź powtórzenia badania w celu potwierdzenia diagnozy.
3. System Ciągłego Monitorowania Glukozy może stać się nowym narzędziem diagnostycznym zaburzeń gospodarki węglowodanowej również u dzieci z otyłością.
4. U dzieci z otyłością prostą występuje zarówno obniżenie insulinowrażliwości, jak i upośledzenie insulinosekrecji.

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie, liczy 205 pozycji i jak wyżej wspomniano jest odpowiednio zacytowane w pracy.

#### **Znaczenie i zalety pracy.**

Należy zauważyć, że praca ta została wykonana w ośrodku o dużym doświadczeniu naukowym pod okiem „zawodowego” naukowca prof. dr hab. n. med. Agnieszki Szadkowskiej. Choć metodologia pracy stanowiła wiele wyzwań w praktyce klinicznej Doktorantka umiejętnie i skrupulatnie zebrała obszerny materiał naukowy. Ponadto, wykorzystanie nowych możliwości technologicznych obrazowania zachowań glikemii w zapisie ciągłym oraz włączenie oceny niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) znacząco wzbogaciły analizę i spojrzenie w zakresie badanej tematyki. Tym samym dysertację tą można zaszeregować do opracowań nowatorskich, a jej wyniki winny posłużyć, w opinii recenzenta, do przygotowania aktualnych zaleceń opieki nad dzieckiem z chorobą otyłościową.

#### **Uwagi.**

Interesującym uzupełnieniem opisu metodologii wykonania zapisu CGM byłyby informacje dotyczące odległości czasowej założenia sensora CGM w odniesieniu do przeprowadzonego OGTT (dzień użytkowania sensora), oraz jasne określenie czy zapis był prowadzony przez kilka dni (6?) u pacjentów, okres czasu obejmujący analizowane wyniki CGM. Również, dalsza kolejna ocena powyższych parametrów np. p 5 latach też jest kusząca, chociaż bardzo trudna do realizacji.

Korzystanie ze zwrotu „naszej” w odniesieniu do powstałej pracy budzi moją ciekawość, czy Doktorantka odnosi się do wsparcia ze strony Promotor czy ewentualnie do szerszego zespołu badawczego ?

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska lekarza Anety Chylińskiej- Frączak odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U.z 2017r., poz.1789) z późniejszymi zmianami.

**Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza Anety Chylińskiej- Frączak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Mając na uwadze doskonały, choć trudny warsztat metodologiczny, zgromadzony obszerny, unikalny materiał badawczy oraz dojrzałość opracowania naukowego oraz zapewne szybkie opublikowanie wyników pracy w wysoko punktowanym czasopiśmie naukowym wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Łempka - Chobot