



GDAŃSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY



www.gumed.edu.pl



58 349 11 11



info@gumed.edu.pl



ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
fax. 058/ 349/ 28 48
tel. **058/ 349 28 98**

mail: pdiabend@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 02.04.2023 r.

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Anety Chylińskiej - Frątczak

p.t. „Zaburzenia metaboliczne u dzieci z otyłością prostą”

Przedstawiona mi do oceny praca obejmuje: 114 stron tekstu, 205 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny i obejmuje: Wstęp (str. 11-34), Cel pracy (str. 35), Materiały i metody badania (str. 36-41), Wyniki (str. 42-72), Dyskusję (str. 73-86), Wnioski (str. 87). W pracy zawarto również: Spis treści, Spis rycin, tabel, Wykaz skrótów oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim (str. 98-105).

Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Lek. Aneta Chylińska-Frątczak podjęła próbę oceny częstości występowania zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych u dzieci z otyłością prostą.

Oryginalną częścią postawionego celu pracy była 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.

Obszerny wstęp prezentuje współczesną wiedzę w oparciu o piśmiennictwo w zakresie kryteriów rozpoznania otyłości, epidemiologii, przyczyny i oceny klinicznej otyłości. Doktorantka w sposób bardzo przejrzysty wyjaśnia następstwa nieleczonej otyłości w

zakresie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego jednocześnie przedstawiając współczesne metody oceny tych zaburzeń w przebiegu otyłości.

W dalszej części wstępu Doktorantka prezentuje kryteria rozpoznania i epidemiologię zespołu metabolicznego, podkreślając rolę insulinooporności w jego rozwoju oraz określa definicję niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

Dużą część wstępu Doktorantka poświęca innym następstwom otyłości u dzieci i młodzieży w tym zaburzeniom endokrynologicznym, układu pokarmowego, oddechowego, kostno-stawowego, dermatologicznym, stomatologicznym, okulistycznym, nefrologicznym oraz psychologicznym podkreślając tendencję do depresji w tej grupie pacjentów pediatrycznych.

Lek. Aneta Chylińska-Frątczak słusznie podkreśla we wstępie swojej pracy, że bardzo istotna jest wczesna interwencja już u pacjentów predysponowanych do rozwoju otyłości poprzez modyfikację dotychczasowego stylu życia. Natomiast farmakoterapię otyłości powinno wprowadzić się dopiero przy nieskutecznych metodach nefarmakologicznych i koniecznie przez doświadczonych klinicystów.

Mając na uwadze rosnącą częstość występowania otyłości, nasilania się jej stopnia i ryzyka rozwoju powikłań życia dorosłym, w tym cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych uważam za wysoce uzasadnione podjęcie przez lek. Anetę Chylińską-Frątczak badań dotyczących zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych u otyłych dzieci i młodzieży.

Badaniami objęto 151 dzieci z otyłością prostą w wieku 9-18 lat hospitalizowanych w latach 2011 – 2016 na Oddziale Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii i Nefrologii USK nr 4/CSK w Łodzi. U pacjentów przeprowadzono badanie lekarskie z oceną stanu odżywienia i stopniem dojrzałości płciowej ocenionej w skali Tannera. W badaniu przedmiotowym uwzględniono wywiad okołoporodowy, choroby występujących w rodzinie, sposób odżywienia, styl życia, aktywność fizyczną.

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (nr RNN/224/15/KE z dnia 6 lipca 2015 r.).

Rodzaj i ilość przeprowadzonych badań była imponująca! U wszystkich zakwalifikowanych do badań dzieci wykonano następujące badania:

- 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 III 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.

Oryginalną częścią rozprawy doktorskiej było dodatkowo wykonanie w podgrupie pacjentów następujących badań:

- 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

Zaprogramowane w ten sposób badania przez lek. Anetę Chylińską-Frątczak wniosły szereg istotnych i nowatorskich spostrzeżeń, ważnych przede wszystkim z punktu widzenia klinicznego.

Doktorantka potwierdziła wcześniejsze opublikowane dane epidemiologiczne, że u około 15-20% badanych dzieci z otyłością występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej wg kryteriów OGTT. Wykazała, że najczęściej (u 15% pacjentów z otyłością) obserwowanym zaburzeniem była nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT). Doktorantka słusznie tłumaczy, że może to być spowodowane tym, że zwykle na początku dochodzi do upośledzonego wydzielania insuliny po stymulacji posiłkiem, a następnie upośledzonej sekrecji podstawowej insuliny. Dodatkowo podkreśla, że do przewidywania

przyszłego ryzyka metabolicznego i rozwoju cukrzycy u dzieci z otyłością przydatne mogą być nie tylko stężenia glukozy i insuliny w 0' i 120' OGTT, ale również pomiary pośrednie, dające pełny obraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Istotną częścią niniejszej rozprawy doktorskiej zdaniem recenzenta było potwierdzenie, że wskaźniki nasilenia otyłości (BMI z-score, obwód talii, ilość tkanki tłuszczowej i wskaźnik tkanki tłuszczowej wisceralnej), płeć, dojrzałość płciowa nie miały wpływu na glikemię w poszczególnych punktach czasowych OGTT.

Oryginalną częścią niniejszej rozprawy doktorskiej było uzyskanie przez Doktorantkę istotnych rozbieżności wyników dotyczących rozpoznawania zaburzeń węglowodanowych przy użyciu dwóch metod diagnostycznych: OGTT i HbA1c. Zgodne diagnozy otrzymano u niespełna 70% pacjentów. Dodatkowo Doktorantka podkreśliła, że na wartość HbA1c wpływają ponadto inne stany, jak: m.in. anemia, hipertriglicerydemia, choroby wątroby i nerek. Dlatego zdaniem Doktorantki powinno łącznie brać się pod uwagę wynik poziomu HbA1c i stężenia glukozy w teście OGTT w diagnostyce cukrzycy, zwłaszcza u osób z chorobami współistniejącymi.

Ogromną także wartością przeprowadzonych badań w odniesieniu do wykazanych rozbieżności w wynikach OGTT i HbA1c było zastosowanie u części badanych pacjentów systemu ciągłego pomiaru glikemii (CGM) do uzyskując 288 pomiarów glukozy na dobę, tym bardziej, że obecnie brakuje badań oceniających długofalowo wyniki CGM u pacjentów z otyłością. Istotnymi wynikami w rozprawie doktorskiej było wykazanie dodatniej korelacji pomiędzy glikemią na czczo a HbA1c oraz średnim stężeniem glukozy w CGM w nocy. Uważam, że dalsze badania u pacjentów otyłych z użyciem systemu CGM pozwolą na uzyskanie bardziej miarodajnych parametrów wskazujących na stwierdzenie prediabetes lub już cukrzycy. Wczesne rozpoznanie tych stanów może pozwolić na wprowadzenie skutecznych metod nefarmakologicznych i farmakologicznych w dobie dopuszczonych leków u dzieci z otyłością, tym samym zatrzymać rozwój w kierunku cukrzycy lub zatrzymać jej progresję i dalszy rozwój przewlekłych powikłań, w tym sercowo-naczyniowych.

Ważną częścią rozprawy doktorskiej była również analiza częstości występowania zaburzeń lipidowych w przebiegu otyłości prostej u dzieci, które są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy już w okresie dzieciństwa. Doktorantka potwierdziła wcześniejsze doniesienia, że u prawie połowy dzieci z otyłością występuje co najmniej jedno zaburzenie w gospodarce lipidowej. W pracy nie wykazano różnic między płcią pacjenta w zakresie stężeń poszczególnych frakcji lipidowych, a najczęściej występującym nieprawidłowym parametrem było obniżenie stężenia HDL-CH. Wczesne wykrycie znacznych zaburzeń lipidowych

pozwała podobnie jak przy zaburzeniach w gospodarce węglowodanowych na wprowadzenie interwencji nefarmakologicznych, jak i farmakologicznych. Doktorantka podkreśliła, że statyny można już wprowadzić od 8 roku życia, obecnie Recenzent wskazuje, że już od 6 roku życia. Odpowiednio wcześniej wprowadzenie leczenia statynami i innymi współczesnymi lekami hipolipemizującymi jest prewencją rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych oraz przedwczesnych zgonów. A na wcześniejszym etapie również niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i pełnego zespołu metabolicznego z nadciśnieniem tętniczym włącznie

Spośród licznych uzyskanych przez Doktorantkę wyników przeprowadzonych badań na uwagę zasługują następujące istotne spostrzeżenia:

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. CGM może stać się nowym narzędziem diagnostycznym zaburzeń gospodarki węglowodanowej również u dzieci z otyłością.

Końcowe wnioski oceniającego:

1. Praca stanowi prawidłowo napisaną publikację, w której w oparciu o badania biochemiczne, antropometryczne i analizę cech klinicznych pacjentów z otyłością prostą dokonano oceny przydatności dostępnych metod diagnostycznych do rozpoznania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy.
2. Doktorantka potrafiła powiązać wyniki badań biochemicznych, antropometrycznych ze stanem klinicznym pacjentów z otyłością prostą i sprecyzować wnioski wynikające z tych współzależności. Świadczy to o dużym zaangażowaniu osobistym Doktorantki w realizację badań i dobrej współpracy z zespołem w Klinice.
3. Prezentacja wyników badań własnych, w tym tabele i ryciny stanowią wzorowo przygotowaną dokumentację naukowo-badawczą.

4. Wstęp do pracy i na wysokim poziomie przeprowadzona dyskusja świadczą o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki oraz Jej wiedzy w zakresie otyłości u dzieci i młodzieży oraz umiejętności precyzowania spostrzeżeń i wniosków wynikających z przeprowadzonych badań pod wnikliwym i profesjonalnym „okiem” Pani prof. dr hab. Agnieszki Szadkowskiej, Kierownika Kliniki o ogromnym doświadczeniu diabetologicznym.

Nie mam żadnych uwag krytycznych.

Moja ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anety Chylińskiej-Frątczak jest wysoce pozytywna, spełnia ona wszelkie warunki określone zgodne z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o tytule naukowym i stopniach i tytule w zakresie sztuki wnioskuję o dopuszczenie przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lek. Anety Chylińskiej-Frątczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz równocześnie **wnioskuję o wyróżnienie pracy „Zaburzenia metaboliczne u dzieci z otyłością prostą”, ponieważ stanowi ona cenny wkład kliniczny w dziedzinie chorób diabetologicznych i endokrynologicznych.**

Wykazane przez Doktoranta w czasie realizacji pracy doktorskiej prawidłowe myślenie, wysoce profesjonalne wykorzystanie dostępnych badań biochemicznych dla rozwiązywania postawionych sobie zadań badawczych oraz poprawność merytoryczna i rzetelność ich wykonania, uzasadniają wniosek o wyróżnienie wyżej wymienionej pracy.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Pediatrii,
Diabetologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny


prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec