

dr hab. n. med. Ewa Barg
Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Lek. Anny Marii Gertig-Kolasa
pt.: „Oś GH – IGF1 u dzieci i młodzieży z otyłością”
Praca doktorska wykonana w Klinice Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Promotor: Prof. dr hab. Piotr Fichna

Zwiększająca się liczba osób z nadwagą i otyłością w ciągu ostatnich lat, ale również większa świadomość negatywnego wpływu tych zaburzeń na zdrowie człowieka przyczyniają się do prowadzenia badań nad metabolicznymi i hormonalnymi konsekwencjami nadmiernej masy ciała u ludzi. Wyniki badań dotychczas wykonane wykazały, że hormony osi somatotropinowej nie tylko regulują wzrastanie organizmu, ale wykazują także istotny wpływ na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów. Elementy osi GH – IGF-1, oddziałując anabolicznie i katabolicznie na różne tkanki ciała, zaangażowane są w procesy metaboliczne, stymulują syntezę białek w tkance mięśniowej i lipolizę w tkance tłuszczowej, regulują skład i utrzymanie prawidłowej masy ciała. Wpływają istotnie na procesy proliferacji i różnicowania preadipocytów.

Podejmowane są próby odpowiedzi na pytanie, czy i w jaki sposób stan nadmiernej masy ciała modyfikuje działanie osi GH – IGF-1 i czy ma to wpływ na rozwój powikłań metabolicznych. Ma to istotne znaczenie, szczególnie gdy otyłość występuje w wieku rozwojowym, a tym samym może wpływać na groźne konsekwencje w dalszym życiu.

W ocenianej rozprawie doktorskiej do badań zostało włączonych łącznie 206 pacjentów – dziewczynek i chłopców w wieku 7-17 lat, 26 z nadwagą i 165 z otyłością. Kryteriami włączenia do badania były: nadwaga/ otyłość prosta, brak innych istotnych chorób towarzyszących, zaburzeń genetycznych. Dodatkowo z całej grupy badanej wyodrębniono podgrupę 53 nastoletnich chłopców (z otyłością, nadwagą i prawidłową masą ciała), z III-IV stopniem dojrzałości płciowej wg skali Tannera, u których w ciągu ostatnich 3 dni nie odnotowano istotnej zmiany w odżywianiu oraz brak wykonywania zbyt

intensywnego wysiłku fizycznego, a także bez zmian w masie ciała w ciągu ostatnich 2 miesięcy poprzedzających badanie. Grupę kontrolną stanowiło 15 dzieci potencjalnie zdrowych bez otyłości i nadwagi.

Z zainteresowaniem przeczytałam Wstęp, w którym na blisko 25 stronach Doktorantka przedstawiła zagadnienia dotyczące osi GH-IGF1, opisując działanie poszczególnych jej składowych zarówno w stanach fizjologicznych jak i występujących zaburzeniach oraz implikacji z tego wynikających. Autorka opisała również istotne problemy związane z otyłością oraz zależności pomiędzy osią somatotropinową a zaburzeniami metabolicznymi. Na rycinie 1 podano schemat osi somatotropinowej. W opisie zaznaczono, że estrogeny zarówno hamują jak i stymulują wydzielanie IGF1, wskazane byłoby wyjaśnienie w jakich sytuacjach ma miejsce stymulacja pozytywna, a w jakich negatywna.

Celem przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej była ocena osi GH – IGF-1 u dzieci i młodzieży z otyłością.

Doktorantka wysunęła kilka hipotez, która pomogą osiągnąć zamierzony cel pracy:

1. Czy istnieje różnica w sekrecji GH po wysiłku fizycznym między chłopcami z prawidłową masą ciała a chłopcami z rozpoznaną nadwagą i otyłością;
2. Czy istnieje zależność między BMI a stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
3. Czy wiek i stopień dojrzałości płciowej, płci, stopień otyłości i czas trwania nadmiernej masy ciała wpływa na stężenia IGF-1, IGFBP-3 i wartość IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
4. Czy istnieją relacje między składem masy ciała a stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi;
5. Czy istnieje zależność pomiędzy stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 a stężeniem insuliny i insulinoopornością;
6. Czy istnieje korelacja między stężeniami IGF-1, IGFBP-3 i wartością IGF-1/IGFBP-3 we krwi a stężeniem wątroby.

Autorka przedstawiła wyniki przeprowadzonych badań i szczegółowych analiz w 7 podrozdziałach.

W podrozdziale pierwszym przedstawiono charakterystykę badanej grupy, wyodrębniając grupę 53 chłopców, z podobnym stopniem zaawansowania dojrzewania płciowego (III-IV stopień według skali Tannera) oraz wieku, zróżnicowanych pod względem masy i składu ciała (KONTROLA vs NADWAGA vs OTYŁOŚĆ), których poddano testowi wysiłkowemu.

W podrozdziale 2 Doktorantka porównywała sekrecję GH oraz wartości z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 między chłopcami z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością

W grupie tej oceniano stężenie GH na czczo i 2 godz. po posiłku, co było równoznaczne w rozpoczęciem wysiłku, po 30 min wysiłku na bieżni oraz w 2 godz. po wysiłku. Wykazano istotne statystycznie różnice w sekrecji GH między stanami na czczo i 2h po posiłku = przed rozpoczęciem testu wysiłkowego a stężeniem GH tuż po zakończeniu marszu na bieżni we wszystkich 3 badanych grupach pacjentów. Analizowano stężenie GH w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie chłopców, stwierdzając istotną statystycznie odwrotną korelację pomiędzy parametrami. Nie wykazano natomiast znamienych różnic w wartościach z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 pomiędzy nastoletnimi chłopcami z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością.

Wskazane byłoby przedstawienie dokładniejszego opisu wyrzutu GH po wysiłku, co prawda zaznaczono istotne różnice, ale nie podkreślono w której grupie jest najwyższy. Recenzent sugeruje, że użycie w tabeli 7 określenia „bezpośrednio po wysiłku” w miejsce „tuż po wysiłku” będzie bardziej czytelne.

W podrozdziale 3 oceniano stężenie IGF-1, IGFBP-3 i wyliczonego stosunku molarnego IGF-1/IGFBP-3 oceniano w całej grupie badanej z uwzględnieniem podziału na dzieci z prawidłową masą ciała oraz nadmierną masą ciała (NADWAGA i OTYŁOŚĆ: I^o, II^o i III^o).

Odrębnie analizowano również podgrupę dzieci z rozpozną otyłością w kontekście ocenianych parametrów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomie ocenianych parametrów pomiędzy grupami, zaobserwowano jednak trendy zmian wartości IGF-1 z-score. Wraz ze wzrostem masy ciała wartość IGF-1 początkowo rośnie, osiągając średnią wartość maksymalną w grupie dzieci z rozpozną otyłością I^o, po czym wartości te maleją wraz ze stopniem nasilenia nadmiernej masy ciała. Wykazano dodatnią zależność między wartością % 95.centyła BMI a wartościami IGF-1 z-score, IGFBP3 w całej populacji, a ujemną w grupie z otyłością.

W podrozdziale 4 Autorka przedstawiła wartości z-score IGF1, IGFBP3 i IGF1/IGFBP3 w zależności od wieku, płci, stopnia nasilenia oraz czasu trwania nadmiernej masy ciała wśród dzieci i młodzieży z rozpozną otyłością. Stwierdziła znamienne wyższe wartości z-score IGF1 i IGF1/IGFBP3, ale nie IGFBP3, u dzieci poniżej 12 roku w porównaniu do grupy powyżej 12 roku życia. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci, ale w grupie dziewcząt wartości różniły się istotnie zależnie od wieku. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z rozpozną otyłością analizowano korelacje pomiędzy wartości z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 z masą ciała ocenianą miarą % 95.centyła BMI, wykazując ujemną zależność w grupie chłopców poniżej 12 r.ż., pomiędzy z-score IGF-1 a % 95.centyła BMI.

Odnotowano również wpływ czasu trwania nadmiernej masy ciała na wartości z-score IGF-1 i wolnego IGF-1 w całej podgrupie dzieci objętych analizą.

Wskazane byłoby używanie w tekście pracy sformułowań dzieci poniżej/powyżej 12 r.ż. aniżeli symboli (<, >).

W podrozdziale 5 Doktorantka analizowała wpływ składowych masy ciała na wartości z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3. W całej badanej populacji ujemną korelację pomiędzy FM-t kg a z-score IGF-1 oraz z-score IGF-1/IGFBP. Natomiast uwzględniając płeć, zależności występowały tylko w grupie dziewczynek, szczególnie przed 12 rokiem życia.

Recenzent uważa, że opis zawartości tabeli 15 powinien być przedstawiony na początku podrozdziału, a nie po omówieniu wyników badań. Zaznaczone korelacje dodatnia/ujemna powinny być przy współczynniku korelacji r , a nie przy poziomie istotności. W tabeli 15 podano jedynie wartości R^2 .

W podrozdziale 6 Autorka przedstawiła wyniki oceny zależności pomiędzy IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 a stężeniem insuliny i HOMA-IR.

Wykazano znamienne zróżnicowanie insuliny na czczo, jak i wartości HOMA-IR w zależności od masy ciała, wzrastające wraz ze wzrostem BMI, co szczególnie widoczne było w grupie dzieci z otyłością II i III stopnia w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono istotną dodatnią zależność pomiędzy z-score IGF-1 i IGF-1/IGFBP-3, ale nie z-score IGFBP-3, a stężeniem insuliny na czczo. W grupie pacjentów z insulinoopornością stwierdzono istotnie wyższą wartość z-score IGF-1 i bliską istotności wyższą wartość z-score IGF-1/IGFBP-3, ale nie z-score IGFBP-3, w porównaniu do grupy z prawidłową insulino-wrażliwością. Stwierdzono również korelację pomiędzy wartością HOMA-IR z IGF-1.

W podrozdziale 7 Doktorantka przedstawiła ocenę zależności pomiędzy z-score IGF-1, IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3 a niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD). NAFLD rozpoznawany był na podstawie charakterystycznych zmian w badaniu USG jamy brzusznej, a następnie również współwystępowanie hiperechogeniczności miąższu wątroby i podwyższonych wartości aminotransferaz wątrobowych (AT). Częstość występowania zmian w wątrobie wzrastała wraz ze wzrostem BMI wśród ocenianej grupy pacjentów. Wykazano, średnie wartości z-score IGF-1 wzrastają wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby wśród pacjentów do otyłości II° włącznie, natomiast w otyłości III° trend ten się odwraca. Dzieci z ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia narządu i hiperaminotransferazemią wykazywały najniższe średnie wartości z-score IGF-1.

he Bey

Założone cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane, co więcej autorce udało się wykazać, co jest istotne w zaburzeniach osi GH-IGF1 u dzieci z otyłością. Nadmierna masa ciała u dzieci z I stopniem otyłości promuje wzrost stężenia IGF1, ale u dzieci z większym stopniem otyłości wykazano liniowe zmniejszanie stężenia IGF1. Wykazano również hamujący wpływ insuliny na wydzielanie GH, co może być dodatkowo czynnikiem sprzyjającym miazdżycy. Stężenia w surowicy białek IGF-1 i IGFBP-3 wykazują zależność od insulinooporności i komponenty tłuszczowej ciała, mającej związek z płcią, wiekiem i stopniem dojrzałości płciowej otyłych dzieci. Występowanie NAFLD zależne jest od masy ciała, co powoduje, że zależność między stłuszczeniem wątroby a białkami IGF-1 i IGFBP-3 powinna być oceniana w relacji do aktualnego stanu odżywienia.

Ze względu na uzyskane w grupie dziewcząt wyniki odmienne aniżeli w grupie chłopców ciekawe byłoby podjęcie dodatkowych badań oceniających GH w trakcie wysiłku u dziewcząt.

Praca doktorska Anny Marii Gertig-Kolasa obejmuje 92 strony tekstu oraz 20 stron (272 pozycji) piśmiennictwa. Praca zawiera dodatkowo szczegółowy spis treści, oraz załączone na końcu spisy tabel (20 tabel) i rycin (29 rycin).

Cytowane piśmiennictwo zawiera najnowsze prace z obszaru endokrynologii i diabetologii: 69 z zamieszczonych 272 pozycji w pracy to prace z ostatnich 5 lat, a 40 cytowanych prac opublikowanych zostało w latach 2013 - 2016. Autorka odnosi się również do badań innych autorów sprzed wielu lat. W pozycji 179 Doktorantka podaje stronę internetową jako możliwość dostępu do kalkulatora IGF i IGFBP3, nie podając autorów i roku wydania.

Język i styl pracy są poprawne. Specjalnego podkreślenia wymaga strona edytorska pracy, liczne wykresy i tabele zostały bardzo starannie przygotowane, a zastosowanie kolorów znacznie zwiększa przejrzystość prezentowanych wyników.

Wykorzystany w pracy do obliczeń program statystyczny STATISTICA w wersji 12 firmy StatSoft wystarczająco pozwolił na zobiektywizowanie uzyskanych wyników badań. Dodatkowo przedstawienie wyników badań, zależnych od wieku, w wartościach z-score, umożliwiło ich porównywanie bez względu na wiek badanej osoby.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Marii Gertig-Kolasa pt.: „Oś GH-IGF1 u dzieci i młodzieży z otyłością” spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej zawarte w Ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. i uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Anny Marii Gertig-Kolasa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie **wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej**. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań wnoszą nowe spojrzenie na problemy otyłości u dzieci i młodzieży. Mogą stanowić podstawę do opracowania nowych zaleceń medycznych w postępowaniu z dziećmi z otyłością w celu zapobieganiu metabolicznym następstw otyłości, szczególnie wzrostowi ryzyka sercowo-naczyniowego i występowania niektórych nowotworów.

1 maja 2017 r.

Dr hab. Ewa Barg



dr hab. n. med. EWA BARG
specjalista endokrynolog
specjalista endokrynolog
i diabetolog dziecięcy
specjalista pediatra
2718129