

Dr hab. n. med. Andrzej Kędzia Prof. UM

Poznań 25.04.2017.

Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrycznego,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

ul. Szpitalna 27-33

Recenzja

pracy doktorskiej lek. med. Anny Marii Gertig-Kolasy pt.: „Oś GH-IGF-1 u dzieci i młodzieży z otyłością”.

Praca została wykonana w Klinice Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. n. med. Piotra Fichny.

Praca obejmuje 120 stron tekstu, 20 tabel, 29 rycin oraz 272 pozycje literatury, zamieszczone w kolejności cytowań. Układ pracy jest typowy, zgodny z ogólnie przyjętymi zasadami; na końcu zamieszczone jest streszczenie polskie i angielskie.

W swojej pracy doktorskiej autorka podjęła się opracowania tematu funkcjonowania osi hormon wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu-1 u dzieci i młodzieży z otyłością. Zagadnienie to pojawiło się w piśmiennictwie dopiero w ciągu ostatnich kilku lat i stopniowo jest poznawane, głównie u dorosłych. U dzieci i młodzieży takich badań praktycznie dotychczas nie prowadzono. Dlatego też wyniki tych badań stanowią bardzo ciekawy przyczynek naukowy ale także wydają się mieć duże znaczenie praktyczne i kliniczne.

Oś GH – IGF-1 odpowiada przede wszystkim za procesy wzrostowe organizmu. Głównym czynnikiem zaangażowanym w te działania jest insulinopodobny czynnik wzrostu-1. Jego nazwa związana jest z 50 % homologią budowy strukturalnej z insuliną. Wykazuje on działanie mitotyczne, wskutek czego stymuluje podziały komórkowe, prowadząc w konsekwencji do procesów wydłużania kości i wzrostu tkanek. Działanie to sprawia, że nazywany jest niekiedy „rzeczywistym hormonem wzrostu”. Produkcja IGF-I jest kontrolowana przez hormon wzrostu ale podlega także silnej zależności od stopnia odżywiania organizmu. Sam hormon wzrostu oprócz kontrolowania procesów wzrostowych, wpływa także na gospodarkę węglowodanową, wywierając działanie hiperglikemizujące oraz na przemiany białkowe i lipidowe. Takie

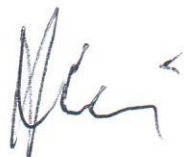


wzajemne oddziaływanie osi wzrostowej z osią żywieniową stało się bardziej zrozumiałe od chwili odkrycia przez Kojimę w 1999 roku greliny, substancji produkowanej w głównie w żołądku ale także w wielu innych narządach, wpływającej na przyjmowanie pokarmów ale także silnie stymulującej sekrecję GH. Odkrycie tej zależności wywołało duże zainteresowanie powiązaniem procesów wzrostowych i odżywiania, dając początek badaniom w tym temacie. W ten nurt wpisuje się także praca doktorantki, w której próbuje podejść do zagadnienia z nieco innej perspektywy, oceniając wzajemny wpływ „hormonów obwodowego ramienia osi somatotropinowej” na homeostazę metaboliczną ustroju u otyłych osób w wieku rozwojowym. Zagadnienie jest o tyle ważne, że od dawna znany jest negatywny wpływ otyłości na zaburzenia sercowo-naczyniowe z wszystkimi jej chorobowymi konsekwencjami.

W otyłości obserwuje się obniżoną sekrecję hormonu wzrostu przebiegającą z tendencją do tłumienia rytmu dobowego. Trudno jednoznacznie określić, czy jest to rzeczywisty deficyt somatotropinowy zaburzający procesy wzrostowe, czy też próba sprzężonej reakcji metabolicznej na zwiększoną masę ciała. Ponadto wydaje się, że to oddziaływanie metaboliczne nie dotyczy wyłącznie hormonu wzrostu ale także odbywa się poprzez wpływ na stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 i jego białek wiążących, głównie IGFBP-3. Jak bardzo jest to skomplikowana zależność, świadczy fakt, że w piśmiennictwie stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w otyłości, są bardzo różnie oceniane, jako podwyższone, obniżone czy nawet prawidłowe. To zagadnienie znalazło się także w zainteresowaniach doktorantki, która podjęła próbę wyjaśnienia tych wątpliwości.

W okresie życia płodowego procesy wzrostowe regulowane są inaczej niż po urodzeniu. Głównym wewnątrzmacicznym czynnikiem wzrostowym jest insulina, przy mniejszym oddziaływaniu IGF-1 i IGF-2. Okazuje się, że homologia budowy insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostowych, pozwala do pewnego stopnia wpływać insulinie na receptor dla IGF-ów, wywołując tym samym efekt wzrostowy. Po urodzeniu rolę tę stopniowo przejmuje GH-IGF-1. Ten wcześniejszy mechanizm nie zanika jednak i insulina nadal może stymulować wątrobową sekrecję IGF-1 a także wpływać na ekspresję receptora dla hormonu wzrostu na hepatocytach, warunkując w ten sposób możliwość stymulowania syntezy IGF-1 przez hormon wzrostu. Ponadto, insulina jest także negatywnym regulatorem stężeń białka wiążącego IGFBP-1 i pozytywnym dla głównego białka nośnikowego IGF-1, tj. IGFBP-3.

Otyłość stanowi jedno z największych zagrożeń cywilizacyjnych ostatnich lat. Światowa Organizacja Zdrowia od dawna uważa, że gwałtowny wzrost populacji ludzi otyłych ma charakter epidemii. Problem ten dotyczy zwłaszcza krajów osiągających lepszy status ekonomiczny, jak na przykład w ubiegłych latach Polska, gdzie obserwuje się gwałtownie narastający problem nadwagi i otyłości, zwłaszcza wśród dzieci i młodzieży. Jest to ważny problem w kontekście przede wszystkim powikłań tego stanu. Z otyłością związana jest bowiem patogeneza chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu II. Z tych względów, podjęty przez Doktorantkę temat jest ważny, wymagający szczegółowych badań i poznania wzajemnych zależności pomiędzy czynnikami wpływającymi na regulację



zachodzących przemian. Ponadto czynniki takie jak IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3 mogą stanowić doskonałe markery zachodzących zmian, w tym postępu choroby.

Układ całości pracy doktorskiej lek. med. Anny Marii Gertig-Kolasy jest zgodny z powszechnie przyjętymi dla tego typu prac kryteriami. Wstęp został napisany starannie i wyczerpująco. Poruszono w nim wszystkie najważniejsze aspekty związane z osią hormonu wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu-1 oraz z nadwagą i otyłością. Starannie opisano też poznane już, wzajemne oddziaływania osi wzrostowej i insulinowej. Stanowi to dobre wprowadzenie do tematu badań. Z wad dotyczących tej części pracy, pragnę tylko zwrócić uwagę na pewne drobne nieścisłości. Na stronie 9 podano, że „fizjologia osi somatotropinowej opiera się głównie na ... utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu”. Uważam, że określenie głównie jest tu nie na miejscu. Nie spotkałem się dotychczas także z określeniami „oś IGF-1 – IGFBP-3” oraz z „hormonami obwodowego ramienia osi somatotropinowej”. W zamieszczonym na stronie 11 schemacie przedstawiającym oś somatotropinową, myślę że warto uwzględnić także białka wiążące IGFy, chociażby przynajmniej IGFBP-3. Na stronie 12 podano, że „niskie stężenie GHBP jest w stanach oporności na działanie GH”. Otóż w tych stanach, w niektórych przypadkach takiej oporności na GH, stężenie GHBP może być prawidłowe a nawet podwyższone. Ponadto, wydaje się, że we wstępie nie do końca zauważono rolę lokalnej, tkankowej produkcji IGF-1 i dlatego nie poświęcono jej zbyt dużo miejsca. Uwagi te nie wpływają na pozytywną ocenę tej części pracy.

Założenia pracy i jej cele zostały przedstawione w sposób precyzyjny i przemyślany. Założenia poprzedzono bardzo krótkim podsumowaniem najważniejszych faktów dotyczących osi GH-IGF i osi insulinowej i ich wzajemnych zależności. Przedstawione w oparciu o te założenia cele pracy, wydają się prawidłowo zaplanowane i logiczne.

W rozdziale pacjenci i metody przedstawiono zasady doboru pacjentów do badań. Według autorki do badań włączono 206 pacjentów, w tym 26 z nadwagą i 165 z otyłością, co daje jednak inną sumę badanych. W rozdziale przedstawiono także metody prowadzenia badań, w tym także laboratoryjnych. Na uznanie zasługuje fakt poprawnego dobrania wiekowej grupy badanych pod względem prowadzonych oznaczeń stężeń, przede wszystkim IGF-1. Wiek powyżej 7 lat pozwala na uniknięcie wykonywania oznaczeń stężeń IGF-1 w wiekowym zakresie znanym ze słabej powtarzalności wyników. Pozwoliło to na bardziej precyzyjne wyznaczenie miary wolnego czynnika insulinopodobnego typu 1.

Wyniki podano w sposób bardzo staranny i czytelny, wzbogacony o wykresy i tabele. Ułatwiło to, w znaczący sposób, zrozumienie skomplikowanych zależności pomiędzy analizowanymi parametrami. Szczególna pochwała należy się tu dobrze dobranym i umiejętnie zastosowanym metodom statystycznym, które pozwoliły na precyzyjną ocenę występujących zależności. Pewne moje wątpliwości budzi jedynie użycie sformułowań „średnie tętno maksymalne”, czy „ocena kontrastów wartości IGFBP-3 i IGF-1/IGFBP-3”.



W swojej pracy doktorantka postanowiła zbadać wzajemne zależności pomiędzy osią GH-IGF-1 a otyłością u dzieci i młodzieży. Już sam cel w postaci przeanalizowania wpływu otyłości na funkcjonowanie osi wzrostowej nie jest łatwy do przeprowadzenia. Sam pomysł wykonania tego badania w grupie pacjentów znajdujących się w okresie rozwojowym, znacznie utrudnił to porównanie. Jak wiadomo taka grupa wiekowa charakteryzuje się mnogością zachodzących zmian i stwarza konieczność dzielenia badanych, pod różnymi aspektami, na podgrupy. Konsekwencją tego jest wymóg tworzenia bardzo licznych porównań, tabel i wykresów, w które obfituje praca. Świadczy to o znaczącym wysiłku jaki poświęcono na jej przygotowanie ale także o bardzo dobrej znajomości, nie tylko zachodzących zmian i zależności pomiędzy zmiennymi, ale także na znajomości fizjologii badanej grupy wiekowej.

W dyskusji połączonej z omówieniem wyników, doktorantka dokonała pełnego przeglądu danych otrzymanych z badań własnych z jednoczesną analizą dostępnego światowego piśmiennictwa. Wykazała między innymi, że otyłość związana jest z obniżeniem podstawowego i stymulowanego uwalniania GH, co jest zgodne z wcześniejszymi wynikami badań u dorosłych i co wskazuje na istotną rolę leptyny w tym procesie. Także badania dotyczące wpływu wysiłku na sekrecję hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością potwierdziły zmniejszenie uwalniania GH. Jest to ważna obserwacja, ponieważ tego zagadnienia nie badano wcześniej w populacji wieku rozwojowego. Dodatkowo u otyłych chłopców, doktorantka wykazała, że wzrastające, podczas wysiłku, stężenie wolnych kwasów tłuszczowych hamuje sekrecję GH. Kolejną, bardzo ważną obserwacją jest stwierdzenie, że u chłopców z otyłością w porównaniu do szczupłych, występuje wyraźnie wyższe stężenie insuliny. Może to wskazywać na zależność wydzielania hormonu wzrostu od insulinooporności. Najważniejsze jednak jest to, że Pani lek. med. Anna Maria Gertig-Kolasa nie ograniczyła się jedynie do oceny sekrecji GH u otyłych, ale badaniami objęła także dalsze etapy transdukcji sygnału wzrostowego w postaci czynników takich jak IGF-1 i IGFBP-3. Co więcej podjęła się oceny wpływu wolnego IGF-1 na proces wzrastania u otyłych. Przedstawione badania są jednymi z nielicznych opracowań światowych, dotyczących kompleksowej analizy działania całej osi GH – IGF-1, z uwzględnieniem także IGF-1 – IGFBP-3 u otyłych pacjentów w wieku rozwojowym. W pracy doktorskiej wykazano, że stężenia IGF-1 wzrastały zgodnie ze wzrostem BMI u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością I stopnia; dalsze narastanie otyłości wpływało negatywnie na z-score IGF-1. Obserwacje takie przeprowadzono u dorosłych, jednak w populacji wieku rozwojowego stanowią całkowitą nowość. Dodatkowym atutem, jest wykazanie zależności stężeń białka wiążącego IGFBP-3 od insulinooporności. Kolejnym ważnym odkryciem, jest udowodnienie, że stężenia obu czynników tj. IGF-1 i IGFBP-3 zależą od zawartości komponenty tłuszczowej organizmu, co może wskazywać na związek z wpływem osi płciowej. Ocena zachowania tych białek u pacjentów w wieku rozwojowym z nadmierną wagą ciała ma znaczenie nie tylko naukowe ale także praktyczne. Fakt zależności pomiędzy IGF-1, IGFBP-3 a insulinoopornością, zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2 nabiera znaczenia diagnostycznego w aspekcie potencjalnych markerów rozpoznawania i oceny zaawansowania tych chorób. Doktorantka wykazała również, że pomimo braku wpływu białek IGF-1 i IGFBP-3 na patofizjologię niealkoholowego



stłuszczenia wątroby u otyłych dzieci i młodzieży, oba parametry mogą odgrywać rolę jako markery tej choroby. Jest to kolejne ważne odkrycie.

Podsumowując, w dyskusji doktorantka dokonała pełnego i zarazem krytycznego omówienia otrzymanych wyników własnych z jednoczesną analizą dostępnego światowego piśmiennictwa. W oparciu o te omówienie, zostały sformułowane logiczne i ściśle wynikające z przeprowadzonych badań wnioski.

Z obowiązku recenzenta muszę jednak także zwrócić uwagę na pewne niedogodności wynikające z przeprowadzonych badań. Problemem jest mała liczebność pacjentów w grupach dzieci szczupłych i z nadwagą. Użycie wartości referencyjnych w stosunku do stężeń IGF-1, IGFBP-3 i ilorazu IGF-1/IGFBP-3 powoduje, że z-score dla grupy kontrolnej nie wydaje się być poprawnym, bowiem wypada nieco poniżej zera. Także obserwowana w prowadzonych badaniach duża różnica, w stosunku do danych z piśmiennictwa, w częstości występowania stłuszczenia wątroby u szczupłych, jak się wydaje wynika przede wszystkim z małej liczebności badanych w tej grupie.

Ponadto, przed planowanym drukiem pracy, proponuję przejrzeć ponownie kolejność cytowanych pozycji piśmiennictwa oraz uzupełnić wykaz używanych w pracy skrótów. Dodatkowo, skrót IR, opisany w wykazie jako receptor insulinowy w dalszych częściach pracy używany jest jako symbol insulinooporności. Do rozważenia pozostawiam także użycie w tytule pracy całych nazw hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 a nie skrótów.

Uwagi te nie umniejszają w żadnym stopniu pozytywnej opinii o pracy.

Lek. med. Anna Maria Gertig-Kolasa zaprezentowała rozległą wiedzę naukową, co w połączeniu z dojrzałością klinicystki, pozwoliło na przeprowadzenie bardzo interesujących i potrzebnych z punktu widzenia klinicznego, badań. Doktorantka udowodniła, że potrafi logicznie zaplanować i przeprowadzić badania i rozważania naukowe, wprawnie posługując się narzędziami badawczymi i umiejętnie korzystając z piśmiennictwa. Świadczy to o dużym doświadczeniu i ugruntowanej wiedzy.

Podsumowując całość pracy przedstawionej do recenzji, uważam że jest ona bardzo dobrze przygotowana. Stanowi znaczący udział w zdobywaniu wiedzy na temat nadwagi i otyłości w wieku rozwojowym a także w ocenie wpływu nieprawidłowo dużej masy ciała na procesy wzrostowe i stan zdrowia tych pacjentów. Wnosi ona nie tylko wkład naukowy ale także stanowi przyczynek do praktycznego zastosowania otrzymanych wyników badań, jak na przykład stężeń IGF-1 i proporcji IGF-1/IGFBP-3 jako markerów insulinooporności czy rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Także w monitorowaniu przebiegu niealkoholowego stłuszczenia wątroby, stężenia IGF-1 i IGFBP-3 mogą odgrywać rolę markerową.