



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
III Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
20-093 Lublin, ul. Prof. A.Gębali 6

81 71 85 420

81 74 31 353

e-mail: gastro@dsk.lublin.pl



Dr hab.n.med. Elżbieta Pac-Kożuchowska, prof. nadzw.
Kierownik Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, dnia 27 maj 2018r.

PRÓDZIEKAN
Wydział, Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Jacek Dürmaja

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Beaty Kaźmierczak-Pilch

pt.: „Występowanie czynników ryzyka miażdżycy u dzieci i młodych dorosłych z uwzględnieniem masy urodzeniowej badanych”

Choroby układu sercowo-naczyniowego w dalszym ciągu są jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce. Przeprowadzone badania kliniczne i epidemiologiczne określiły czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi miażdżycy i wiarygodnie wykazały, że można ustalić ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u danego pacjenta. Chociaż poznano już ponad 250 czynników związanych z powstaniem i rozwojem miażdżycy, stale trwają poszukiwania nowych składowych. Duża liczba czynników ryzyka, jak również różny wpływ oddziaływania powodują trudności w ich klasyfikacji. Czynniki klasyczne (stare, tradycyjne) stanowią najważniejszą grupę elementów ryzyka, a wyniki badań dobrze i wiarygodnie dokumentują ich rolę w miażdżycy naczyń wieńcowych (odpowiadają w 50% za epidemię choroby wieńcowej). Możemy wyróżnić tu cechy poddające się i niepoddające się modyfikacji, czyli modyfikowalne i niemodyfikowalne. Czynniki modyfikowalne są zależne od stylu życia, cech biochemicznych i fizjologicznych organizmu, na które mamy wpływ i można je zmienić. Do nich zaliczamy, m.in.: palenie tytoniu, nieprawidłową dietę, małą aktywność fizyczną, dyslipidemię, a także obecność współistniejących chorób, jak: nadciśnienie tętnicze, hiperglikemię/cukrzycę, otyłość, czy obecność choroby naczyniowej na tle miażdżycy. Do czynników niemodyfikowalnych, należą : wiek, płeć, stosunkowo wczesne pojawienie się chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy w rodzinie (u mężczyzn < 55 r.ż , u kobiet < 65 r.ż), oraz predyspozycje genetyczne.

Na te czynniki nie możemy wpłynąć bezpośrednio, natomiast możemy identyfikować osoby zagrożone rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych i objąć je prewencją.

Badania ostatnich lat zwracają uwagę na związek przyczynowo-skutkowy między okresem płodowym a zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia lipidowe, otyłość i cukrzyca typu 2, ujawniającymi się w dalszych okresach życia. Próbując wytłumaczyć zależność między rozwojem płodu („płodowe pochodzenie”; „*fetal origin*”) a rozpoznawanym w wieku dorosłym zespołem metabolicznym postawiono hipotezę „wczesnego programowania metabolicznego” (*metabolic programming*). Twórcą teorii „programowania metabolicznego”, powstałej w tym samym czasie, co teoria brytyjskiego epidemiologa i lekarza Davida Barkera jest Allan Lucas. Uważa się, że w czasie tzw. krytycznych okresów rozwojowych (okres płodowy, noworodkowy i niemowlęcy) programowane są szlaki metaboliczne, zarówno jako połączenia neuroendokrynne, jak i produkcja substancji aktywnie czynnych. Badania dowodzą, że podczas życia płodowego czynniki pochodzące spoza organizmu matki oraz czynniki matczyne nakładają się na genetyczne uwarunkowania płodu, wpływając na dojrzewanie jego układu nerwowego, na wykształcanie się określonych połączeń nerwowych i neuroendokrynnych. W tym okresie programowane są określone reakcje na bodźce oraz ustalane są późniejsze zachowania żywieniowe, apetyt i metabolizm, warunkujące utrzymywanie należytej masy ciała. Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój programowania metabolicznego są w trakcie badań i do chwili obecnej są nadal słabo udokumentowane, ponieważ prowadzenie obserwacji długofalowych jest bardzo trudne i często niemożliwe do realizacji.

Wiele badań wykazuje na istotny wpływ sposobu odżywiania po urodzeniu na metabolizm i zdrowie człowieka w kolejnych etapach życia. Negatywny wpływ niedożywienia na rozwijający się organizm szczególnie zaznacza się w tzw. okresach krytycznych, w których jest szybkie tempo rozwoju oraz największa wrażliwość na czynniki środowiskowe.

Dokładnie zapoznałam się z przedstawioną mi do oceny rozprawą na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Beaty Kaźmierczak-Pilch. Dotyczy ona występowania czynników ryzyka miażdżycy u dzieci i dorosłych z uwzględnieniem urodzeniowej masy ciała badanych.

Praca napisana przez doktorantkę pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Obuchowicz obejmuje 163 stron wydruku komputerowego. Układ pracy jest typowy. Składa się z wykazu używanych skrótów, spisu tabel, ze wstępu, rozdziału wprowadzającego w zagadnienie, z celu pracy, przedstawienia materiału i metod badawczych, części zawierającej wyniki, dyskusji oraz wniosków. W dalszej części znajduje się spis piśmiennictwa, który obejmuje 159 pozycji, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim oraz załączniki (uchwały

Komisji Bioetycznej, kwestionariusz ankiety dla młodych dorosłych oraz kwestionariusz dla rodziców badanych dzieci). W wykazie piśmiennictwa znalazły się opracowania istotne dla tematu rozprawy, w tym w przewadze publikacje z ostatnich lat.

We wstępie pracy Autorka podkreśla jak ważne jest wczesne wykrycie czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi miażdżycy i podjęcie odpowiedniej profilaktyki. Zwraca uwagę na konieczność prewencji w grupie pacjentów z rodzinnym obciążeniem chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wymienia także małą masę urodzeniową jako czynnik ryzyka chorób związanych z miażdżycą naczyń. Autorka podkreśla, że niedożywienie w okresie życia płodowego może mieć odległe następstwa w postaci zwiększonego ryzyka występowania chorób cywilizacyjnych w wieku dorosłym. Omawia czynniki ryzyka wystąpienia małej masy urodzeniowej noworodka oraz przedstawia metody rozpoznawania symetrycznej i asymetrycznej hipotrofii wewnątrzmacicznej. Wymienia również odległe konsekwencje związane z hipotrofią wewnątrzmaciczną. W kolejnym punkcie Wprowadzenia omawia rolę lekarza rodzinnego w profilaktyce miażdżycy u dzieci i młodzieży.

Lektura wstępu pozwala zrozumieć przesłanki do podjęcia tematu, który jest uzasadniony i dotyczy aktualnych oraz ważnych problemów teoretycznych i praktycznych związanych z rolą lekarza rodzinnego w rozpoznaniu czynników ryzyka i wczesnej profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z przyjętymi założeniami Autorka wyznaczyła cele pracy. Pierwszym głównym celem jest ocena częstości występowania czynników zagrożenia miażdżycą u dzieci i osób dorosłych w trzeciej dekadzie życia, którzy urodzili się przedwcześnie lub o czasie, lecz z cechami hipotrofii wewnątrzmacicznej, w porównaniu z urodzonymi o czasie, z prawidłową masą ciała. Drugi cel to zaproponowanie zasad postępowania lekarza rodzinnego z pacjentem urodzonym jako wcześniak lub o czasie, ale z małą masą ciała, w aspekcie profilaktyki chorób cywilizacyjnych. Natomiast cele szczegółowe sformułowano w postaci pytań badawczych: czy istnieje związek aktualnego stanu odżywienia, wartości ciśnienia tętniczego, obecnego składu masy ciała, stężeń cholesterolu, triglicerydów i glukozy u dzieci w wieku przedpokwitaniowym i młodych dorosłych w zależności od wieku płodowego i urodzeniowej masy ciała. Cel szczegółowy czwarty, to wykazanie związku badanych cech u pacjentów z SGA w aspekcie ryzyka miażdżycy. Uważam, że lepiej używać określenia : długość trwania ciąży lub wiek płodowy, a nie „czas porodu”.

Badania przeprowadzono w latach 2013-2016 w Oddziale Klinicznym Pediatrii Wydziału Nauk o Zdrowiu w Szpitalu Specjalistycznym nr 2 w Bytomiu. Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach.

Do badań włączono 113 dzieci (68 dziewczynek i 45 chłopców) w wieku 7-9 lat, po wyrażeniu pisemnej zgody przez rodziców/opiekunów prawnych dziecka i 119 dorosłych w wieku 19-29 lat (112 kobiet i 7 mężczyzn). Grupa dzieci, to dzieci w fazie przedpokwitaniowej: 37 urodzonych z ciąży trwającej krócej niż 37 tygodni, 36 urodzonych o czasie z małą masą ciała oraz 40 urodzonych o czasie z prawidłową masą ciała. Grupa dorosłych to: 38 urodzonych z ciąży trwającej krócej niż 37 tygodni, 39 urodzonych o czasie z małą masą ciała, 42 urodzonych o czasie z prawidłową masą ciała.

Ocenę rozwoju fizycznego po urodzeniu przeprowadzono na podstawie siatek opracowanych przez Villar i wsp. Masa urodzeniowa poniżej 10 centyla określała noworodki jako SGA .

Wywiad zbierano w oparciu o kwestionariusz opracowany dla rodziców i dzieci w wieku 7-9 lat oraz dla dorosłych. U wszystkich badanych oceniono stan odżywienia (BMI, obwód talii i bioder, skład masy ciała) oraz wykonano pomiar ciśnienia tętniczego. Oznaczenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i glukozy wykonano we krwi kapilarnej, na czczo testem paskowym, przy użyciu sprzętu dostępnego w praktyce lekarza rodzinnego (MultiCare-in lub Accu Check Active). Są to nowatorskie systemy służące do oznaczania stężeń wymienionych parametrów biochemicznych w warunkach ambulatoryjnych. Uważam, że szczególnie u pacjentów z podwyższonymi wartościami cholesterolu i triglicerydów, wskazane byłoby oznaczenie stężeń cholesterolu całkowitego i jego frakcji (cholesterolu HDL i LDL) oraz triglicerydów w surowicy krwi, pobranej na czczo i porównanie z normami w zależności od wieku. Uzyskane wyniki Doktorantka odniosła do norm dla dzieci, które są w podręczniku *Pediatrics* pod redakcją Kawalec i wsp. z 2013 roku. Jest to szeroki zakres normy, który nie uwzględnia zmienności wiekowej.

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy poprawnie dobranych testów. Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła w formie LXXXII tabel.

W części 4.1. Doktorantka przedstawiła wyniki dotyczące dzieci w wieku 7-9 lat. Analizowała dane demograficzne, warunki bytowe, wiek i wykształcenie rodziców, stan zdrowia matek w czasie ciąży. Następnie określiła kolejność ciąży z której urodziły się badane dzieci, urodzeniową masę i długość ciała, punktację według skali Apgar, sposób żywienia od urodzenia, aktywność fizyczną, a także choroby przewlekłe w rodzinie. W kolejnych punktach przedstawiła wyniki analizy występowania potencjalnych czynników ryzyka miażdżycy u badanych dzieci. Wykazała dodatnią zależność pomiędzy czynnikami ryzyka u dzieci a otyłością u ich rodziców. W części 4.2 Doktorantka oceniła grupę młodych osób objętych badaniem, uwzględniając wszystkie wymienione wyżej parametry. W tej grupie stwierdziła istotne różnice pomiędzy stężeniem cholesterolu, a mianowicie istotnie wyższe u osób urodzonych przedwcześnie.

Uzyskane wyniki przedstawiła w tabeli LXXI, ale podała nieprawidłowe jednostki cholesterolu i triglicerydów (są to wartości podane w mg/dl, a nie w mmol/l). Analizując występowanie czynników ryzyka u badanych osób, stwierdziła, że tylko 16% nie jest obciążonych żadnym ocenianym czynnikiem. Na podkreślenie zasługuje fakt, że częściej czynniki te występowały u urodzonych przedwcześnie. W podrozdziale 4.3 oceniła wszystkie badane parametry zarówno w grupie badanych dzieci, jak i w grupie młodych dorosłych w zależności od masy urodzeniowej i wieku płodowego. Nie wykazała różnic istotnych statystycznie w stężeniach glukozy, cholesterolu i triglicerydów pomiędzy badanymi grupami.

W tabelach XXXVI, XXXVII, LXXI, LXXII, LXXIII, LXXV, LXXVI, LXXVIII podano nieprawidłowe jednostki cholesterolu i triglicerydów. Przedstawione wartości to wartości w mg/dl, nie w mmol/l.

W punkcie 4.4 Autorka przedstawiła propozycję zasad postępowania lekarza rodzinnego z pacjentami urodzonymi zarówno o czasie jak i przedwcześnie, ale z małą masą ciała w stosunku do wieku płodowego, w aspekcie profilaktyki chorób cywilizacyjnych. Zwraca uwagę na prawidłowe zbieranie wywiadu celem wykrycia potencjalnych czynników zagrożenia miażdżycą oraz systematyczne badania profilaktyczne w grupie urodzonych z cechami hipotrofii wewnątrzmacicznej.

Kolejnym rozdziałem rozprawy jest Dyskusja, w której szeroko omówiono i przedyskutowano zagadnienie będące przedmiotem rozprawy doktorskiej. Autorka podkreśla, że w okresie życia wewnątrzmacicznego programowane są określone reakcje na bodźce oraz kształtują się późniejsze zachowania żywieniowe oraz metabolizm warunkujący utrzymywanie określonej masy ciała. Bardzo ważnym czynnikiem w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego odpowiedzialnym za masę ciała noworodka jest prawidłowe odżywianie. Szczególnie w sytuacji niedożywienia zagrożony płód mobilizuje swoje szanse na przeżycie i tak programuje metabolizm, aby sprostać tym warunkom odżywiania zarówno w życiu płodowym, jak i po urodzeniu. Przy ograniczonej ilości substancji odżywczych, płód zostaje zaprogramowany na maksymalne gromadzenie składników pokarmowych, a szczególnie tłuszczu. Nie poznano jeszcze wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za programowanie przyszłej masy ciała. Szczególnym ryzykiem wystąpienia otyłości u dzieci jest zbyt szybki przyrost masy ciała w okresie wczesnego dzieciństwa, jak również otyłość w rodzinie.

W kolejnych etapach dyskusji Doktorantka omówiła czynniki ryzyka miażdżycy w rodzinie dzieci (otyłość, nadciśnienie, hiperglikemia, cukrzyca) przytaczając dane z dostępnego piśmiennictwa oraz porównując z wynikami własnymi. Na podstawie wyników badań innych

autorów i badań własnych Autorka wnioskuje, że zmiany jakie zachodzą w trakcie rozwoju wewnątrzmacicznego odgrywają pierwszorzędne znaczenie w powstawaniu zaburzeń metabolicznych. Następnie Autorka omówiła czynniki odpowiedzialne za zahamowanie wzrastania płodu. Kolejnym ważnym zagadnieniem omawianym w Dyskusji jest żywienie od urodzenia, które warunkuje prawidłowe wzrastanie, dojrzewanie organizmu oraz stan zdrowia w kolejnych latach życia. Następnie Autorka omawia zaburzenia lipidowe jako istotny czynnik w patogenezie miażdżycy. Zwraca uwagę na konieczność objęcia profilaktyką dzieci z rodzin obciążonych wywiadem rodzinnym. Na podstawie wyników badań własnych i uzyskanych przez innych badaczy stwierdza, że urodzeni z małą masą ciała są grupą szczególnie predysponowaną do zaburzeń gospodarki lipidowej. Następnie omawia rolę cukrzycy w rozwoju schorzeń układu krążenia. Na podstawie uzyskanych wyników z badań własnych oraz informacji z dostępnego piśmiennictwa Doktorantka podkreśla rolę lekarza rodzinnego w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na grupę pacjentów urodzonych jako wcześniaki oraz z małą masą ciała. Według autorki mała liczebność badanej populacji wymusza ostrożność przy wnioskowaniu i wymaga dalszych badań z udziałem większej liczby dzieci.

Jako efekt przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawia trzy wnioski. W streszczeniu pracy umieszczono cztery wnioski. Uważam, że wniosek pierwszy jest niejasno sformułowany. We wniosku trzecim lepiej użyć określenia wiek płodowy lub długość trwania ciąży (nie termin porodu).

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca jest napisana poprawnie, ale z obowiązku recenzenta muszę jednak wnieść pewne uwagi:

- badana grupa pacjentów w wieku 19-29 lat obejmowała 112 kobiet i 7 mężczyzn, jest to nieproporcjonalnie dobrana grupa,
- zastosowana metoda oznaczania cholesterolu i triglicerydów jest metodą przesiewową, która może być używana w gabinecie lekarza rodzinnego. Natomiast u dzieci i dorosłych z podwyższonymi wartościami wskazane jest wykonanie badań cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz triglicerydów w surowicy krwi żyłnej, pobranej na czczo,
- jednostki wartości stężeń cholesterolu i triglicerydów w tabelach należy zmienić z mmol/l na mg/dl lub odpowiednio przeliczyć,
- kontynuując badania u dzieci proponuję porównywać wartości stężeń cholesterolu i triglicerydów do aktualnych norm, z uwzględnieniem zmienności wiekowej,

Są to oczywiście niedociągnięcia nie mające cech obniżających wartość pracy, ale powinny być uwzględnione w przygotowaniu pracy do publikacji. Uwagi te nie mają wpływu na moją końcową ocenę.

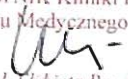
Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa **lek. med. Beaty Kaźmierczak-Pilch pt.: „Występowanie czynników ryzyka miażdżycy u dzieci i młodych dorosłych z uwzględnieniem masy urodzeniowej badanych”**

jest pracą wnoszącą nowe wartości poznawcze i odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady II Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. med. Beaty Kaźmierczak-Pilch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska, prof. UM



KIEROWNIK Kliniki Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



Dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska
profesor nadzwyczajny UM

