



Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik Prof. dr hab. n. med. Aneta Gawlik

Katowice 17.05.2021r.

### ***Recenzja rozprawy doktorskiej***

***pt. „Ciśnienie tętnicze u dzieci z nadmiarem masy ciała”***

***Mgr Aleksandra Gac***

### **Wstęp**

Obecnie dynamika zapadalności na otyłość u dzieci przybrała skalę opisywaną jako „epidemia XXI wieku”. Otyłość dziecięca to nawet w 60% otyłość dorosłych i związane z nią powikłania kardiometaboliczne prowadzące do zwiększonego ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Za rozwój tych powikłań w dużej mierze odpowiedzialne jest nadciśnienie tętnicze coraz częściej współwystępujące u dzieci z otyłością. Ponadto, biorąc pod uwagę obecną sytuację powiązaną z pandemią COVID-19 problem otyłości u dzieci i młodzieży oraz związanych z nią powikłań (w tym nadciśnienia tętniczego) będzie narastał. Jedyną możliwością poprawienia tej sytuacji wydają się być zakrojone na skalę populacyjną zintegrowane i skoordynowane działania profilaktyczne oraz wczesne leczenie prowadzona w oparciu o wielodyscyplinarne długotrwałe programy interwencyjne. Drugą kwestią pozostaje właściwy monitoring antropometryczny zmian w zakresie stanu odżywienia pacjentów i jego korelacja z ryzykiem wystąpienia lub poprawą w zakresie występowania powikłań otyłości w tym nadciśnienia tętniczego. Dlatego podjęcie tematu badawczego zakończonego rozprawą doktorską pt. „Ciśnienie tętnicze u dzieci z nadmiarem masy ciała” jest jak najbardziej zasadne i zasługuje na uznanie.

### **Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej**

Przedłożona do recenzji praca doktorska liczy wraz z załącznikami 94 stron i ma typowy układ dla tego typu prac naukowych. Rozprawa składa się z dwóch głównych rozdziałów tj. wprowadzenia i części badawczej, spisem treści, wykazem skrótów i krótkim wstępem. Na końcu pracy umieszczono streszczenie, wykaz piśmiennictwa, spisy tabel, wykresów, schematów i rysunków. Taki układ gdy cel pracy, materiał i metody, wyniki oraz dyskusja nie są osobnymi rozdziałami ale podrozdziałami części badawczej nie jest zbyt typowy ale nie przeszkadza w śledzeniu toku pracy doktorskiej. Rozdział 1. został poprzedzony krótkim

wstępem, w którym autorka przedstawia podstawowe zagadnienia dotyczące metod oceny antropometrycznej, zasad pomiaru ciśnienia tętniczego u dzieci oraz definiuje punkty odcięcia dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego w populacji pediatrycznej. Pierwsza zasadnicza część pracy czyli „Wprowadzenie” zostało podzielone na 9 podrozdziałów i jest to klasyczny przegląd podstawowych zagadnień dotyczących nadciśnienia tętniczego jako choroby, który zawiera dane dotyczące rysu historycznego pomiarów ciśnienia tętniczego, wytycznych diagnostycznych zarówno u dorosłych jak i dzieci i młodzieży, techniki pomiaru, epidemiologii choroby, jej korelacji z parametrami antropometrycznymi, związków nadciśnienia tętniczego z otyłością w populacji pediatrycznej i metod niefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego. Wprowadzenie kończy podrozdział opisujący założenia programu zdrowotnego „6-10-14 dla Zdrowia” i stanowi niejako pomost wprowadzający do Części badawczej rozprawy. Należy podkreślić, że Doktorantka w pierwszej części pracy bardzo swobodnie porusza się w prezentowanych zagadnieniach, sprawnie przechodzi do omówienia poszczególnych tematów i przystępnie prezentuje dane z piśmiennictwa. Zamieszczone w tej części tabele, schematy i ryciny podnoszą jej wartość merytoryczną.

W podrozdziale 2.1 Doktorantka zaprezentowała następujący cel główny i hipotezę badawczą pracy:

**Cel główny:** Ocena wpływu zmian BMI i obwodu talii na zmiany ciśnienia tętniczego krwi u dzieci i młodzieży z nadmiarem masy ciała, biorących udział w interwencyjnym programie zdrowotnym.

**Hipoteza badawcza:** Założenie, że istnieje istotna różnica między wpływem zmiany BMI a wpływem zmiany obwodu talii na zmianę wartości ciśnienia tętniczego krwi u dzieci i młodzieży z nadmiarem masy ciała.

Następnie Doktorantka formułuje cztery szczegółowe pytania/cele badawcze:

1. Jaka korelacja zachodzi między ciśnieniem tętniczym krwi a BMI i obwodem talii?
2. Redukcja którego z czynników – BMI czy obwodu talii – odgrywa większą rolę w redukcji poziomu ciśnienia tętniczego krwi?
3. Czy wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienia tętniczego krwi zależy od płci i wieku?
4. Czy wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienia tętniczego krwi zależy od czasu, przez jaki uczestnik brał udział w programie interwencyjnym?

W podrozdziale 2.2. Materiał i metody badawcze Doktorantka charakteryzuje populację badaną. Badanie zostało przeprowadzone Do badania włączeni zostali pacjenci biorący udział programie zdrowotnym w zakresie prewencji i wczesnego wykrywania chorób cywilizacyjnych u dzieci i młodzieży „6-10-14 dla Zdrowia”. Program ukierunkowany był na redukcję masy ciała u dzieci z nadwagą i otyłością, będących mieszkańcami Miasta Gdańsk lub uczęszczających do jednej ze szkół na terenie Miasta Gdańsk.

W badaniu przesiewowym, prowadzonym na terenie szkół od września 2011 r. do grudnia 2017 r., wzięło udział łącznie 46 333 osób w wieku 6-15 lat. Następnie na podstawie BMI na

poziomie  $\geq 85$ . centyla w latach 2011-2013 i na poziomie  $\geq 90$ . centyla w latach 2014-2017 wyłoniono dzieci z nadmierną masą ciała i zaproszono do części interwencyjnej programu, na którą składały się 4 wizyty wielodyscyplinarne (lekarz, specjalista aktywności fizycznej, dietetyk, psycholog). Do analizy Doktorantka włączyła tę grupę dzieci dla których uzyskano pełne dane metryczkowe i antropometryczne podczas pierwszej wizyty interwencyjnej co stanowiło ostatecznie grupę 2942 dzieci. Do analizy włączono dane uczestników, którzy wzięli udział w 1.-4. interwencjach oraz mieli wykonany i prawidłowo zapisany w dokumentacji pomiar ciśnienia tętniczego, BMI i obwodu talii oraz prawidłowo podany wiek i płeć. Wskazane parametry antropometryczne oznaczane były podczas każdej interwencji. Pomiar ciśnienia tętniczego przebiegał zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz aktualnymi polskimi wartościami referencyjnymi (wypracowanymi w ramach projektu OLAF 2010). W celu określenia kategorii ciśnienia tętniczego obliczano średnią z 2. i 3. pomiaru, a następnie wynik zamieniano na centyle ciśnienia tętniczego obliczane dla płci i wieku. Kategorie ciśnienia tętniczego krwi, masy ciała oraz obwodu talii obliczono zgodnie z aktualnymi polskimi wartościami referencyjnymi a kategorie masy ciała dla BMI oceniano na podstawie standardów IOTF.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono z wykorzystaniem bardzo dobrze dobranego i rozbudowanego pakietu testów statystycznych.

W podrozdziale 2.3 Doktorantka prezentuje uzyskane wyniki badań:

1. Prawidłowe ciśnienie tętnicze stwierdzono u 55% uczestników, wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze – u 12%, ciśnienie tętnicze o charakterze nadciśnienia – u 33%, w podobnych proporcjach u chłopców i dziewcząt.
2. Kategoryzacja masy ciała przy użyciu BMI i obwodu talii była zbieżna. Średnie wartości Z-score dla BMI i obwodu talii różniły się istotnie w poszczególnych grupach wiekowych oraz były zależne od płci. Znamienne wyższą wartość Z-score obwodu talii zaobserwowano u chłopców, bez względu na grupę wiekową.
3. Stwierdzono znamienne poprawę w zakresie redukcji masy ciała ocenianej zarówno za pomocą wskaźnika BMI jak i obwodu talii (pomiędzy 1 i 4 interwencją), znamienność ta była bardziej widoczna w grupie chłopców.
4. Wartości ciśnienia tętniczego oznaczone podczas pierwszej interwencji istotnie korelowały z BMI i obwodem talii uczestników zarówno podczas 1 jak i ostatniej interwencji.
4. Podczas czwartej interwencji liczba uczestników z ciśnieniem tętniczym o charakterze nadciśnienia była niższa niż podczas pierwszej interwencji o 19% w przypadku chłopców i o 1% w przypadku dziewcząt. W kategorii prawidłowego ciśnienia tętniczego była zaś wyższa o 9% w przypadku chłopców, a w przypadku dziewcząt nie uległa zmianie.
5. Uzyskano znamienne poprawę w zakresie wartości z-score skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego między interwencją 1. a 4. wyniosła kolejno 0,14 ( $p = 0,0003$ ) i 0,1 ( $p = 0,0117$ ) z-score,

6. Podobną znamiennej redukcję w zakresie z-score dla skurczowego i rozkurczowego nadciśnienia tętniczego stwierdzono w odstępie pierwszych 3 miesięcy 1 vs. 2 wizyta interwencyjna, jednak efekt ten był znamiennej gorszy od zyskanego gdy pacjent pozostawał w programie na przestrzeni pełnych 4 interwencji.

7. istotnym czynnikiem zaburzającym efektywność poprawy ciśnienia tętniczego był wiek. Doktorantka wykazała, że każdy dodatkowy rok życia (począwszy od 6 r.ż.) powodował zmniejszenie wpływu redukcji masy ciała na redukcję wartości zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

8. Niekorzystny prognostycznie czynnikiem dla uzyskania poprawy w zakresie wartości ciśnienia tętniczego była wysoka wartość wskaźnika Z-score obwodu talii: każdy 1 z-score więcej w obwodzie talii podczas pierwszej interwencji wpływał na zmniejszenie redukcji RCT o 0,25 z-score ( $p = 0,0059$ ). Podobnie każdy 1 z-score więcej w obwodzie talii podczas pierwszej interwencji wpływał na zmniejszenie redukcji SCT o 0,16 z-score ( $p = 0,0459$ ).

9. U dzieci które uzyskały poprawę w zakresie wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono znamiennej wyższą poprawę w zakresie zmiany wskaźników z-score dla BMI i obwodu talii niż w grupie dzieci u których doszło do wzrostu ciśnienia tętniczego na przestrzeni interwencji.

10. Największy sukces w redukcji ciśnienia tętniczego odnotowano między interwencjami 1. i 3. Podczas gdy pomiędzy interwencją 3. a 4. dochodziło do ponownego podwyższenia ciśnienia tętniczego. Sumarycznie jednak również między interwencją 1. a 4. obserwowano uśrednioną poprawę ciśnienia tętniczego u uczestników. Zmiana dotyczyła zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Wszystkie zmiany były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).

11. Zarówno zmiana z-score BMI, jak i zmiana z-score obwodu talii były związane ze zmianą z-score SCT i RCT, jednak zmiana o 1 z-score BMI miała znacznie większy wpływ na zmianę ciśnienia niż analogiczna zmiana o 1 z-score obwodu talii. Zmiana BMI o 1 z-score spowodowała średnio zmianę SCT o 0,55 z-score i RCT o 0,53 z-score ( $p < 0,0001$ , w obu przypadkach). Zmiana o 1 z-score w obwodzie talii spowodowała zaś zmianę SCT o 0,14 z-score ( $p = 0,0331$ ), natomiast RCT o 0,15 z-score ( $p = 0,0321$ ).

12. Nie stwierdzono znamiennej wpływu płci dziecka na różnice w redukcji poziomu ciśnienia tętniczego krwi ( $p > 0,05$ ).

Wyniki badań Doktorantka prezentuje w sposób bardzo przejrzysty nie tylko w formie opisowej ale także przy wykorzystaniu licznych tabel i wykresów co ułatwiło swobodne odczytywanie danych.

W podrozdziale 2.4. Dyskusja Doktorantka dokładnie omawia wyniki swoich badań i konfrontuje je z wynikami z piśmiennictwa. Forma dyskusji wskazuje na bardzo dobre i rzetelne merytoryczne przygotowanie Doktorantki do podejmowania polemiki naukowej. Podział tej części na mniejsze podrozdziały był bardzo dobrym zabiegiem, który porządkuje dyskusję i pomaga w śledzeniu jej toku.

W oparciu o uzyskane wyniki Doktorantka sformułowała następujące wnioski, które mają być odpowiedzią na postawione sobie pytania badawcze:

1. Wysokość ciśnienia tętniczego krwi u uczestników Programu istotnie i dodatnio koreluje z BMI i obwodem talii.
2. Redukcja BMI w porównaniu z redukcją obwodu talii odgrywa większą rolę w redukcji wysokości ciśnienia tętniczego krwi.
3. Wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienie tętniczego krwi nie jest zależny od płci.
4. Wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienie tętniczego krwi jest zależny od wieku – im wyższy wiek, tym słabszy wpływ.
5. Wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienia tętniczego krwi zależny jest od czasu, jaki uczestnik spędził w Programie. Im dłuższy udział w programie, tym większy wpływ.

Piśmiennictwo liczy 133 aktualnych pozycji, które zostały dobrze dobrane i w większości przypadków dobrze zacytowane.

Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazy tabel, wykresów rycin.

### **Uwagi do pracy**

Pomimo, że oceniana rozprawa doktorska ma wysoki poziom merytoryczny i stanowi oryginalny i rzetelny wkład w rozwój wiedzy na temat efektywności programów interwencyjnych z zakresu otyłości na nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży chciałbym z obowiązku recenzenta zwrócić uwagę na kilka elementów.

1. Wstęp:
  - a) wydaje się, że w kilku miejscach tekstu zabrakło odnośników do piśmiennictwa np.: strona 8 cyt. „...możliwością skonfrontowania uzyskanych wyników z wynikami badań prowadzonych w oparciu o analogiczne programy [ ]. Kategorie masy ciała zastosowane w badaniu ustalono w oparciu o centyle BMI i standardy Międzynarodowego Zespołu Roboczego ds. Otyłości (ang. International Obesity Task Force; IOTF), zwane też metodą Cole’a [ ]. ...Choć jej zastosowanie ma ograniczenia (opisane szerzej w dyskusji), to stosowana była w większości dostępnych badań o zbliżonej tematyce [ ]. ... Nadciśnienie tętnicze diagnozowane jest, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [ ],... Po opublikowaniu w 2017 r. wytycznych Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej [ ] termin ten stał się mylący. W niniejszej pracy analiza i klasyfikacja pomiarów ciśnienia tętniczego oparta została na polskich wytycznych [ ].
2. Wprowadzenie:
  - a) jw. np.: str. 10 wers 19, str. 11 wers 1, 2 i 9, str. 27 wers 13 i 14.
  - b) Pojedyncze błędy językowe, stylistyczne (np. nadwykrywalności, podejmowanie procesów terapeutycznych str. 14, jednorazowa wizyta nie jednokrotna str. 28) i terminologiczne (np. badana nie badawcza str. 12 wers 14).

- c) Rys. 1 jest w mojej ocenie zbędny, po pierwsze jest opisany w całości w języku angielskim ponadto Rys. 2 w wystarczający sposób obrazuje metodologię właściwego pomiaru ciśnienia tętniczego.
- d) Zdanie w podrozdziale 1.5 cyt. „Warto w tym miejscu wspomnieć, że odsetek dzieci z nadciśnieniem tętniczym ocenianym przy pomocy siatek centylowych, dla danej populacji powinien wynosić 5%. Wynika to z rozkładu normalnego, zgodnie z którym siatki są ustalane.” jest nieprawdziwe. Ciśnienie tętnicze z uwagi na istotne uwarunkowania środowiskowe nie charakteryzuje się rozkładem normalnym w populacji, podobnie jak BMI czy obwód talii, dlatego też nie można zakładać że np. gdy BMI powyżej 85 centyla to nadwaga to powinniśmy mieć w populacji 15% osób z nadwagą i otyłością.
3. Metodyka:
- a) Str. 33 cyt. „W badaniu przesiewowym, prowadzonym na terenie szkół od września 2011 r. do grudnia 2017 r., wzięto udział łącznie 46 333 osób w wieku 6-15 lat. U 5005 spośród nich (7,2%)...” powinno być (10,8%);
- b) str. 39 cyt. „...z-score = 0 oznacza średni wynik...” powinno być medianę.
4. Następne uwagi dotyczą rozdziału wyniki:
- a) Pierwsza uwaga dotyczy sytuacji gdy w momencie 1 interwencji u 3% stwierdzono prawidłową masę ciała. Czy z uwagi na tytuł pracy nie należałoby tej grupy wyłączyć z dalszej analizy?
- b) Wykres 2.: należałoby zamieścić wartości (p) dla różnic w zakresie poszczególnych kategorii BMI. Tabela 11. Myślę, że dobrym uzupełnieniem tej tabeli byłoby dodanie liczby (N) dzieci które zmieniły kategorię CT w okresie od 1 do 4 interwencji nie tylko bezwzględne liczby dzieci w poszczególnych kategoriach.
5. Dyskusja: Nieliczne błędy stylistyczne i językowe (np. powinno być litewskich nie litwińskich str. 61, 62)
6. Wnioski: Wniosek 3. Cyt. „Wpływ zmiany BMI i obwodu talii na zmianę ciśnienia tętniczego krwi nie jest zależny od płci.” Wydaje się być w świetle wyników doktorantki dość kontrowersyjny. Z jednej strony dane zamieszczone w Tabeli 11 ewidentnie wskazują na fakt, że w grupie chłopców nastąpiło istotniejsze przeszerogowanie kategorii CT niż w grupie dziewcząt, natomiast Doktorantka Swój wniosek oparła na analizie uśrednionej deltaCT z-score dla obu płci. Myślę jednak, że z klinicznego punktu widzenia istotniejsza jest zmiana zaszeregowania pacjenta z grupy np. z prawidłowym wysokim CT do grupy z prawidłowym CT niż średnia wartość deltaCT score dla całej grupy badanej.

Należy jednakże podkreślić, że Doktorantka ma pełną świadomość ograniczeń dotyczących przeprowadzonych badań co zawarła w podrozdziale „Ograniczenia badania i projekcja kolejnych analiz” poza tym słusznie wskazuje na dalsze kierunki kontynuacji Swoich badań.

Mimo poczynionych uwag, oceniam rozprawę pozytywnie i uważam, że może stanowić ona punkt wyjścia dla kilku bardzo ciekawych publikacji oryginalnych.

Podsumowując należy podkreślić, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska stanowi istotny przyczynek w dyskusji nad wpływem długofalowych programów interwencyjnych na poprawę ryzyka kardiometabolicznego u dzieci ze współistniejącą otyłością i nadciśnieniem

tętnicznym. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki potwierdzają, że skuteczność tego typu działań jest tym większa im wcześniej zostaje wprowadzona i im dłużej pacjenci są poddani interwencji i nadzorowi.

### **Wniosek końcowy**

Magister Aleksandra Gac samodzielnie zaprojektowała badanie. Postawiła sobie jasne cele, które zrealizowała przez rzetelną analizę uzyskanych wyników oraz prawidłowo przeprowadzoną ich interpretację, poddając swoje wyniki konfrontacji z odstępną literaturą medyczną w tym zakresie.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską mgr Aleksandry Gac pt. "Ciśnienie tętnicze u dzieci z nadmiarem masy ciała" oceniam pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 nr 65 poz. 595. z póź. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Aleksandry Gac do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Adiunkt habilitowany

w Katedrze i Klinice Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



Dr hab. n. med. Paweł Matusik