



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Lek. med. Maria Dziura

Miejskie Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie, Oddział Wewnętrzny , starszy asystent

Tytuł pracy doktorskiej: „ Kompleksowa analiza pacjentów z otyłością prostą i ich dorosłych potomków”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor: Prof. dr hab. Renata Wąsikowa

Recenzenci: Prof. dr hab. Ida Kinalska , Prof. dr hab. Zygmunt Zdrojewicz

Wrocław, dnia 08.10.2013.r.

1. Życiorys

Maria Dziura ur.16.03.1959 w Bolkowie , woj. Dolnośląskie ,lekarz medycyny

Po ukończeniu szkoły średniej w 1979 roku rozpoczęłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu .Studia ukończyłam w 1985 roku .W 1986 roku podjęłam pracę w Szpitalu Miejskim w Chojnowie ,w Oddziale Chorób Wewnętrznych , gdzie od 1989 roku pełniłam funkcję zastępcy ordynatora . Od 2000 roku pracuję w Miedziowym Centrum Zdrowia S.A. w Lubinie, początkowo w Oddziale Diabetologicznym-od 2001 roku do 2008 na stanowisku zastępcy ordynatora . Od 2009 roku pracuję w Oddziale Chorób Wewnętrznych. W 1989 roku ukończyłam I stopień specjalizację z chorób wewnętrznych a w 1993 roku uzyskałam tytuł specjalisty II stopnia z chorób wewnętrznych . W 2002 roku ukończyłam specjalizację z diabetologii . Ponadto ukończyłam studia podyplomowe w Akademii Ekonomicznej we Wrocławiu, na wydziale „Zarządzanie i marketing w Służbie Zdrowia”. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Polskiego Towarzystwa Lekarskiego Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą oraz Polskiego Towarzystwa Badań na Otyłość.

Dorobek naukowy:

1 publikacja w Endokrynologii Polskiej,, Lipoatrofia po zastosowaniu długo działającego analogu insuliny glarginy u 32- letniej pacjentki z cukrzycą typu 1

STRESZCZENIE:

Otyłość jest schorzeniem wieloczynnikowym. W jej powstawaniu mają udział predyspozycje genetyczne, czynniki metaboliczne, endokrynologiczne i behawioralne. Tkanka tłuszczowa jest aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym o charakterze endokrynnym i parakrynnym, a wydzielane przez nią substancje prozapalne zwane adipokinami, stanowią ważne ogniwo łączące nadmierną masę ciała, oporność na działanie insuliny, miażdżycę i cukrzycę typu 2. W ostatnich latach liczba osób otyłych w wielu krajach gwałtownie wzrosła i określona została mianem epidemii. (194) Otyłość jest źródłem chorób o podłożu miażdżycowym. Jej najpoważniejszą konsekwencją jest cukrzyca typu 2. Liczba chorych na cukrzycę rośnie wraz z narastaniem epidemii otyłości. Do klinicznej oceny otyłości używamy powszechnie znanych w literaturze wskaźników BMI, body mass index i WHR, waist to hip ratio). Wskaźniki te nie charakteryzują w sposób dostateczny rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Dotyczy to w szczególności otyłości brzusznej i jej niekorzystnego związku z występowaniem choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn. (195)(196) W pracy tej utworzono nowe wskaźniki WMI, HMI, HHR, HWR, które pełniej charakteryzują sposób rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Dodatkowo wzięto pod uwagę rolę nieprawidłowego lipidogramu tworząc wskaźnik ZL (nieprawidłowej gospodarki lipidowej), z uwzględnieniem kierunków wpływu na stan zdrowia jego poszczególnych składowych (+). Materiał badawczy stanowiły pomiary 20 cech diagnostycznych pochodzących od 132 rodzin pełnych, spośród 348 osób objętych badaniami w okresie od kwietnia 2008 roku do kwietnia 2010 roku, podzielonych na dwie grupy: grupę kontrolną i grupę badaną. Grupę kontrolną stanowiły 24 rodziny, w której przebadano 11 córek i 20 synów w przedziale wiekowym od 18 do 32 roku życia. W grupie badanej 108 rodzin, w której było 69 córek i 54 synów w przedziale wiekowym od 18 do 49 roku życia. Podjęto próbę ustalenia związku otyłości rodziców z otyłością bądź z predyspozycjami do jej występowania u ich dorosłego potomstwa. Nowe wskaźniki oceny otyłości oraz nieprawidłowego lipidogramu umożliwiły wychycenie nieprawidłowości (np. utratę „smukłości sylwetki”) przed osiągnięciem przez dorosłą osobę nieprawidłowego BMI. Wskaźniki te oraz ewentualne siatki centylowe dla tych wskaźników należałoby wykorzystać do wczesnej prewencji klinicznych konsekwencji otyłości brzusznej u obojga płci.

Wstęp

W krajach Unii Europejskiej 15-25% osób jest otyłych, a u 25-35% stwierdza się nadwagę. W Polsce otyłość, jako problem społeczny jest ciągle niedoceniana. Przewlekły charakter choroby i związane z nim konsekwencje kliniczne oraz psychospołeczne wymagają od chorego, jego rodziny, pracowników ochrony zdrowia oraz instytucji związanych z ochroną zdrowia odpowiednio ukierunkowanych działań w celu zwalczania otyłości i jej powikłań oraz zakrojonej na szeroką skalę profilaktyki. Badania opublikowane w 2004 roku dokumentują dalsze alarmujące narastanie problemu również w USA. W badaniach tych u ponad 67% populacji stwierdzono nadwagę, a u ponad 30% otyłość. (4)(5) U osób tych oprócz otyłości często występowały inne zaburzenia metaboliczne jak: insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia. Osobnym i bardzo ważnym problemem jest wzrost nadwagi i otyłości w wieku dziecięcym. Obecnie jest to również choroba cywilizacyjna tej grupy wiekowej. Najpoważniejszą konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2. Liczba chorych na cukrzycę typu 2 na świecie także zwiększa się także w alarmującym tempie. Osoby otyłe częściej niż w populacji ogólnej

są leczone z powodu nowotworów , nadciśnienia tętniczego, bezdechu sennego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, kamicy pęcherzyka żółciowego, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, chorób naczyń żylnych, zmian związanych ze zwyrodnieniem stawów i zaburzeniami statyki kręgosłupa Ryzyko rozwoju chorób związanych z otyłością zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale również od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej .Już 5-10% redukcja masy ciała poprawia rokowanie w zakresie powikłań otyłości.

Cel pracy

Większość działań profilaktycznych w walce a otyłością jest skierowana do dzieci w młodszych grupach wiekowych. Niedoceniany jest fakt, że znaczna część otyłych dorosłych nie była otyła w dzieciństwie. Kompleksowa ocena tej grupy wiekowej ma szczególne znaczenie z powodu możliwości modyfikacji czynników środowiskowych przez dorosłe potomstwo oraz wywierania świadomego wpływu na istniejące zagrożenie otyłością, jej konsekwencje kliniczne i metaboliczne.

Celem pracy było:

Zbadanie częstości występowania otyłości u potomstwa osób otyłych w zależności od faktu, czy tylko jedno z rodziców, czy oboje są otyli, z uwzględnieniem nowego parametru tzw. otyłości całkowitej.

Określenie czy otyłość matki ma wpływ na wystąpienie otyłości u potomstwa płci żeńskiej.

Określenie czy otyłość matki ma wpływ na wystąpienie otyłości u potomstwa płci męskiej.

Ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości u ojca a jego dorosłymi córkami.

Ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości u ojca a jego dorosłymi synami.

Zbadanie zależności pomiędzy otyłością ojców a zagrożeniem wystąpienia otyłości brzusznej u badanych synów.

Zbadanie zależności pomiędzy otyłością ojców a zagrożeniem wystąpienia otyłości brzusznej u badanych córek.

Zbadanie wpływu otyłości rodziców na występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej u potomstwa z podziałem na płeć.

Określenie czy występują istotne różnice w rozwoju insulinooporności w grupie badanej i kontrolnej.

Materiał i metody

W okresie od kwietnia 2008 r. do kwietnia 2010 roku badaniami objęto łącznie 348 osób. 7 osób nie ukończyło badania ze względu na brak możliwości wykonania pełnej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej (nie wykonali krzywej cukrowej zgodnie z wytycznymi diagnostyki cukrzycy wg standardów PTD).

Badaniem objęto 132 pełne rodziny, które podzielono na dwie grupy: grupę kontrolną i grupę badaną. W grupie kontrolnej przebadano 24 rodziny, w których oceniono 11 córek i 20 synów w przedziale wiekowym od 18-tego do 32 roku życia. Grupę badaną stanowiło 108 rodzin, w której było 69 córek i 54 synów w przedziale wiekowym od 18 tego do 49 roku życia. Z tej grupy wydzielono jednorodną pod względem wieku z grupą kontrolną podgrupę 80 rodzin mających łącznie 49 córek i 43 synów w przedziale wiekowym od 18 tego do 34-tego roku życia.

Badane dorosłe potomstwo podzielono na 7 grup wiekowych.

Ocenę parametrów laboratoryjnych i antropometrycznych wykonano u 123 osób z grupy badanej oraz u 31 potomków w grupie kontrolnej. Wśród 20 cech diagnostycznych 11 zmierzono bezpośrednio. Są to pomiary: ciśnienia tętniczego RR skurczowego i rozkurczowego, 4-ech wielkości antropometrycznych obejmujących wzrost, wagę, obwód w talii i obwód bioder, oraz 5-ciu cech biochemicznych: poziomu glukozy w surowicy i 4-ech cech gospodarki lipidowej: TCH, HDL, TGD i LDL. Pozostałe cechy diagnostyczne stanowią wielkości pochodne utworzone z cech bezpośrednio mierzonych typu wskaźnik takie jak klasyczne BMI czy WHR oraz wprowadzone w pracy HHR, HWR, WMI i HMI oraz wielkości wyprowadzone z realizacji modelu statystycznego syntetycznego poziomu otyłości całkowitej Z_{OT} i Z_{OT4} oraz poziomu nieprawidłowej gospodarki lipidowej Z_L .

Wyniki:

Analizowano wyniki badań biorąc pod uwagę:

ocenę porównawczą wskaźników BMI , WHR w grupie badanej i kontrolnej- określono częstość występowania otyłości u matek, ojców i dorosłego potomstwa w obu badanych grupach; badano częstość występowania zaburzeń gospodarki lipidowej, porównując członków rodzin z otyłością z grupą kontrolną;

badano dynamikę rozwoju otyłości w poszczególnych grupach wiekowych

podjęto próbę oceny związku stwierdzanych odchyłań w badaniach antropologicznych i biochemicznych z płcią badanego potomstwa

badano możliwość występowania otyłości potomstwa w zależności od stwierdzanej otyłości u ojca lub matki

przeprowadzono analizę predyspozycji do zaburzeń gospodarki węglowodanowej posługując się poziomem glukozy i wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR;

WNIOSKI

- 1.Otyłość rodziców wpływa na większe zagrożenie otyłością i jej konsekwencjami wśród potomstwa.
- 2.W rodzinach, gdzie, co najmniej jedno z rodziców ma BMI powyżej 30 otyłość jest znacznie częstszym zjawiskiem.
- 3.Rodzice w grupie badanej są bardziej otyli od swojego potomstwa.
- 4.Poziom otyłości istotnie narasta wraz z wiekiem badanego potomstwa.
- 5.Potomstwo płci męskiej jest bardziej otyłe niż potomstwo płci żeńskiej.
- 6.Wraz z narastaniem otyłości obserwuje się wzrost poziomu insuliny na czczo i wskaźnika insulinooporności HOMA oraz wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego.
- 7.Pierwotne w stosunku do narastania otyłości są zaburzenia lipidowe, które wyprzedzają wystąpienie otyłości
- 8.W nowym modelu „nieprawidłowego lipidogramu” ZL największy wpływ na jego wartość ma poziom trójglicerydów a najmniejszy wpływ poziom cholesterolu HDL.
- 9.W celu pełniejszej oceny charakteru otyłości należałoby dołączyć, oprócz BMI i WHR, nowe wskaźniki HHR (Heihgt to Hip Ratio) i HWR(Height to Waist Ratio) i utworzyć dla nich siatki centylowe.
10. Dla całościowej oceny charakteru otyłości należy również wykorzystać utworzone wskaźniki otyłości całkowitej ZOT i ZOT4 .
- 11.Potomstwo osób otyłych należy objąć systematycznymi badaniami profilaktycznymi, aby skutecznie zapobiegać rozwojowi otyłości w tych grupach.

WNIOSKI OGÓLNE

Pojawia się coraz więcej doniesień naukowych przemawiających za tym, że podłożem wszystkich zmian zaliczanych do tego zespołu jest najprawdopodobniej trzewna tkanka tłuszczowa i jej aktywność prozapalna. W obecnej pracy przeprowadzono analizę wpływu otyłości rodziców na konsekwencje kliniczne i metaboliczne u ich potomstwa. Porównano potomstwo z grupy kontrolnej, w której zarówno ojcowie jak i matki miały wskaźnik BMI poniżej 30 z potomstwem grupy badanej, w której co najmniej jedno z rodziców miało wskaźnik BMI powyżej 30. Wprowadzono w tej pracy nowe wskaźniki, uznając, że dostępne w literaturze – BMI, WHR i obwód pasa nie w pełni charakteryzują opisywany problem. Utworzono wskaźnik „szcupości” (WMI-Waist Mass Index) i wskaźnik „smukłości sylwetki” (HMI-Hip Mass Index), oraz wskaźniki HWR (Height to Waist Ratio) oraz HHR (Height to Hip Ratio) WMI (Waist Mass Index) i HMI (Hip Mass Index) określone wzorami (2) i (3) w podobny sposób jak BMI charakteryzują odpowiednio otyłość brzuszna i otyłość biodrową. Dla zmiennej BMI istnieją już odpowiednie siatki centylowe, które należałoby utworzyć również dla WMI i HMI aby móc określić stadia „rozwoju” otyłości brzusznej i biodrowej. Podobne próby pełniejszej charakterystyki otyłości ukazały się w doniesieniach z ostatnich dwóch lat. Najnowszym wskaźnikiem oceniającym odsetek tkanki tłuszczowej, zaproponowanym w marcu 2011 roku przez Bergmana i wsp., jest Body Adiposity Index (BAI).

W niniejszej pracy wzięto również pod uwagę konsekwencje zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości, bądź wyprzedzających jej powstawanie, w związku z czym w pracy tej utworzono nowe wskaźniki „otyłości całkowitej” ZOT (utworzony ze wskaźnika „szcupości sylwetki-HWR oraz BMI i WHR) i ZOT4 (utworzony z czterech cech bazowych: waga, wzrost, obwód talii, obwód bioder) oraz wskaźnik nieprawidłowej gospodarki lipidowej ZL. Pozwoliły one analizować wpływ poszczególnych cech wynikających z badań antropometrycznych na problem całościowej oceny otyłości oraz powiązania otyłości rodziców z nieprawidłowymi parametrami u ich potomstwa. Niekorzystne zmiany profilu lipidowego ściśle wiążą się ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym. W pracy własnej zwrócono również uwagę na nieprawidłowości lipidogramu. Model nieprawidłowej gospodarki lipidowej ZL został utworzony z czterech podstawowych frakcji lipidogramu (cholesterol całkowity-TCh, cholesterol-HDL, trójglicerydy, cholesterol LDL) z uwzględnieniem kierunków wpływu wchodzących do modelu cech na ten poziom nieprawidłowej gospodarki lipidowej (np. frakcja cholesterolu HDL- wpływ dodatni a pozostałe składowe badanego lipidogramu- wpływ ujemny). Badając ich wzajemne powiązania rodziców i dorosłego potomstwa w grupie badanej wykazano że wskaźnik otyłości całkowitej ZOT1 (wskaźnik otyłości całkowitej badanych dzieci) jest powiązany ze wszystkimi

pozostałymi wskaźnikami, a w szczególności z BMI, WHR i HWR – z których został wyznaczony. Znamiennym jest fakt, że otyłość całkowita ZOT41 (wskaźnik otyłości całkowitej badanych dzieci utworzony z czterech podstawowych parametrów: waga, wzrost, obwód talii i bioder) istotnie silniej jest związana ze wskaźnikiem smukłości HHR niż z WHR. Wynika to z faktu, że w badanej populacji narastaniu otyłości mierzonej wskaźnikiem BMI towarzyszy na ogół jednoczesna „utrata” smukłości oraz szczupłości.