136

prof. J. Chojnacki

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Medycyny Wewnętrznej
KLINIKA GASTROENTEROLOGII
90-647 Łódź, Pl. Hallera 1
tel./fax 42 639-30-49

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Marcina Kosmalskiego

pt "Związek pomiędzy ultrasonograficznymi cechami niealkoholowego stłuszczenia wątroby a czynnikami ryzyka kardiometabolicznego u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2"

Pojęcie niealkoholowego stłuszczenia wątroby(ang. Non-alcoholicfattyliverdisease – NAFLD) wprowadzono w latach 60-tych ubiegłego stulecia. Przesłanką do tego były m.in. wyniki coraz bardziej rozpowszechnionych badań ultrasonograficznych. W następnych dekadach wprowadzono ultrasonografy o dużej rozdzielczości, co zapewniło dokładną ocenę struktury wątroby i utrwaliło przekonanie, że stan taki nie tylko istnieje, ale występuje dość często. Obecnie sugeruje się, że dobra ocena ultrasonograficzna może zastąpić badanie histopatologiczne bioptatów wątroby, ale dotychczas nie uzgodniono powszechnie obowiązujących kryteriów rozpoznania tej patologii. Nadal prowadzone są badania nad przyczynami i następstwami tej choroby. Jedną z przyczyn pierwotnej formy stłuszczenia wątroby może być insulinoooporność . Natomiast wtórna postać NAFLD jest wynikiem działania wielu czynników hepatotoksycznych. Zwraca się również uwagę, że NAFLD występuje bardzo często u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Doktorant w swojej kilkuletniej praktyce lekarskiej zaobserwował , że cechy stłuszczenia wątroby w obrazie USG występują często u osób z cukrzycą typu 2; nie wiadomo czy są to zmiany niezależne czy pierwotnie współistniejące. W związku z tym doktorant podjął badania własne, których głównym celem było określenie częstości występowania NAFLD w początkowym okresie rozwoju T2DM, wykorzystując ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej. Dodatkowymi celami była analiza związku pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego a:

- cechami antropometrycznymi
- skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym
- wynikami rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych określających wydolność wątroby
- wybranymi parametrami biochemicznymi związanymi z ryzykiem chorób układu krążenia

- stopniem wyrównania metabolicznego cukrzycy
- występowaniem retinopatii cukrzycowej oraz cech niewydolności nerek
- obciążeniem rodzinnym występowania cukrzycy typu 2

Doktorant założył, że uzyskane wyniki pozwolą odpowiedzieć na następujące pytania o istotnym znaczeniu klinicznym:

1. Jaka jest częstość występowania NAFLD wśród chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM?
2. Czy wiek i płeć mają związek z obecnością ultrasonograficznych cech NAFLD?
3. Czy istnieje związek pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego a wskaźnikami antropometrycznymi, biochemicznymi wykładnikami uszkodzenia wątroby i markerami metabolicznego wyrównania cukrzycy?
4. Czy występuje związek pomiędzy wynikiem badania ultrasonograficznego wątroby aniektórymiczynnikamiryzyka chorób sercowo-naczyniowych?
5. Jakie są graniczne wartości ocenianych parametrów, przy których wzrasta ryzyko wystąpienia ultrasonograficznych cech stłuszczenia wątroby?
6. Czy dodatni wywiad w kierunku T2DM wpływa na częstość występowania NAFLD?

Badaniem objęto łącznie 100 chorych (w tym 34 kobiety i 66 mężczyzn) w wieku od 24 do 91 lat (średnio 55,64 ± 13,42 lat) przyjętych z różnych przyczyn do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2007-2009. U każdego chorego stwierdzono cukrzycę typu 2, przy czym chorobę tę rozpoznano po raz pierwszy tuż przed hospitalizacją lub w czasie jej trwania. Podstawę rozpoznania stanowiło wypełnienie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia.

Na podstawie otrzymanego wyniku USG wątroby pacjentów przydzielono do dwóch grup:

I. grupa osób chorych na T2DM z ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia wątroby (71 osób, w tym 23 kobiety i 48 mężczyzn)

II. grupa osób chorych na T2DM bez cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym (29 osób, w tym 11 kobiet i 18 mężczyzn)

Po zakwalifikowaniu do badania od każdego chorego zebrano dokładny wywiad dotyczący objawów klinicznych sugerujących cukrzycę oraz danych wskazujących na występowanie tej choroby w rodzinie. Wywiad ten był również prowadzony pod kątem

występowania chorób internistycznych oraz przyjmowanych przez pacjenta leków związanych z ryzkiem wystąpienia stłuszczenia wątroby.

Następnie przeprowadzano dokładne badanie przedmiotowe pacjenta obejmujące również pomiar masy ciała, wzrostu, obwodu w pasie i bioder.

Na podstawie pomiarów masy ciała i wzrostu obliczono wskaźnik BMI wg wzoru:

BMI = masa ciała (kg) / [wzrost (m)]^2

Wartości pomiarów obwodów w pasie i biodrach posłużyły do obliczania wskaźnika talia/biodro (WHR) wg wzoru:

WHR = obwód w pasie (cm) / obwód bioder (cm)

U każdego pacjenta na czczo pobierano krew żylną w surowicy i oznaczano:

- wskaźnik sedymentacji erytrocytów
- stężenie białka C-reaktywnego
- stężenie aminotransferazy alaninowej
- stężenie aminotransferazy asparaginowej
- stężeniegammaglutamylotranspeptydazy
- stężenie bilirubiny całkowitej
- stężenie białka całkowitego
- stężenie mocznika
- stężenie kreatyniny
- poziom glikemii
- odsetek hemoglobiny glikowanej
- stężenie insuliny
- stężenie kwasu moczowego
- stężenie cholesterolu całkowitego, HDL i LDL cholesterolu oraz triglicerydów

Obliczono również następujące wskaźnik filtracji kłębuszkowej nerek (GFR) oraz insulinooporność (HOMA-IR) ze wzoru

$$\textbf{HOMA-IR} = \frac{\textbf{stężenie insuliny na czczo (µIU/ml) x stężenie glukozy na czczo (mmol/l)}}{\textbf{22,5}}$$

Strukturę wątroby oceniano przy użyciu ultrasonografu Medison ACCU v/x V10.

Analizę statystyczną wykonano z wykorzystaniem pakietu STATISTICA PL 7.1

Analiza parametrów wyrównania metabolicznego u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą i stłuszczeniem wątroby wykazała istotne zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Średnie stężenie stężenie glukozy wynosiło 16.05±8.78 mmol/l, a średni odsetek hemoglobiny glikowanej – 9.45±2.50 %. Średnie stężenie insuliny na czczo mieściło się w granicach norm laboratoryjnych, ale wskaźnik HOMA – IR świadczył o zwiększonej insulinooporności (8.02±6.19).

W badanej grupie podwyższone były również : stężenie cholesterolu całkowitego (5.49±2.25 mmol/l) oraz jego frakcji LDL (3.18±1.18mmol/l) i triglicerydów (3.35±3.70mmol/l) przy niskim stężeniu frakcji HDL (1.08±0.52mmol/l).

Podwyższona była także zawartość enzymów wątrobowych – ALAT (46.50±51.87 U/L) ASPAT (33.65±31.48 U/L) i GGTP (89.45) oraz stężenie CRP (0.89±1.07 mg/dl – przy normie < 0.5mg/dl).

Pozostałe badane parametry , w tym funkcji nerek, nie odbiegały istotnie od przyjętych norm,

Grupa chorych z cukrzycą i NAFLD w porównaniu z chorymi bez stłuszczenia wątroby wykazywała następujące różnice:

- wyższa masa ciała
- wyższy wskaźnik BMI
- większy obwód talii i bioder
- wyższe stężenie CRP
- wyższa aktywność ALAT, ASPAT i GGTP
- wyższe stężenie cholesterolu i triglicerydów.

Natomiast stężenie glukozy, insuliny na czczo, odsetek hemoglobiny glikowanej oraz wskaźnik HOMA – IR były podobne w obu badanych grupach.

Analiza statystyczna krzywych ROC wykazała, że obwód w pasie, obwód bioder, stężenie HDL-CH oraz aktywność GGTP są parametrami, które w sposób zadowalający różnicują pacjentów z obu porównywalnych grup. Pozostałe parametry różnicują w/w pacjentów w sposób dostateczny.

Krzywe ROC wykorzystano również do obliczenia punktów odcięcia dla poszczególnych parametrów, przy których wzrasta ryzyko stłuszczenia wątroby, który wynosił dla :

- masy ciała ≥ 80,5 kg
- wskaźnika BMI ≥ 27,9 kg/m^2
- obwodu w pasie ≥ 101,5 cm
- obwodu bioder ≥103,5 cm

- wskaźnika WHR ≥ 0,9553
- stężenia CRP ≥ 0,48 mg/dl
- stężenia AlAT ≥ 24,5 U/l
- stężenia AspAT ≥ 19,5 U/l
- stężenia GGTP ≥ 47,41U/l
- stężenia TCH ≥ 4,75 mmol/l
- stężenia HDL-CH ≤ 1,105 mmol/l
- stężenia TG ≥ 1,88 mmol/l

Określono również czułość, swoistość, dodatnia i ujemną wartość predykcyjną oraz szansę wyniku fałszywie dodatniego i fałszywie ujemnego dla wyliczonych punktów odcięcia. Najwyższą wartość diagnostyczną (około 70%) charakteryzowały się wartości: wskaźnika BMI≥27.9 kg/m2, obwodu bioder ≥ 103.5cm, obwodu w pasie ≥ 101.5cm, a także stężenie GGTP ≥47.41 U/L i HDL-CH ≤ 1.105 mmol/l. Najwyższą swoistość diagnostyczną (około 70%) , osiągnęły punkty odcięcia dla stężenia TCH ≥4,75 mmol/l, HDL-CH ≤ 1.105 mmol/l i TG ≥ 1.88 mmol/l. Wyliczone punkty odcięcia charakteryzują się wysoką dodatnią wartością predykcyjną.

Wykazano, że najwyższą wartość predykcyjną ma stężenie HDL-CH ≤ 1.105 mmol/l, zwiększające około 5-krotnie ryzyko wystąpienia NAFLD, a następnie wskaźnik BMI ≥ 27.8 kg/m2 (OR 4.87), obwód w pasie ≥101.5 cm (OR 4.52) oraz obwód bioder ≥103.3 cm (OR 4.17). Natomiast najmniejszą wartość predykcyjną wykazano w stosunku do wartości wskaźnika WHR ≥ 0.95, przy której ryzyko wystąpienia NAFLD wzrasta dwukrotnie. Wzrost aktywności GGTP i pomiaru obwodu w pasie u osób w sposób niezależny wiąże się z ze wzrostem ryzyka wystąpienia NAFLD, natomiast wzrost stężenia frakcji HDL niezależnie od innych czynników zmniejsza to ryzyko.

Doktorant z pracy wyciągnął poniższe wnioski:

1. Ultrasonograficzne cechy stłuszczenia wątroby stwierdza się u większości chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2.
2. Częstość występowania NAFLD nie zależy od wieku i płci.
3. Obecność NAFLD u chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM jest częstsza u osób charakteryzujących się dużą masą ciała, wysoką wartością wskaźnika BMI, obwodu bioder i w pasie oraz wskaźnika WHR.
4. U chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM stwierdza się dodatnią korelację pomiędzy

ultrasonograficznymi cechami stłuszczenia wątroby a biochemicznymi wykładnikami uszkodzenia tego narządu.

5. U chorych ze świeżo rozpoznaną T2DM nie stwierdza się korelacji pomiędzy wynikiem badania USG wątroby a stężeniem glukozy na czczo i odsetkiem HbA_{1c}.
6. Obecność NAFLD koreluje dodatnio z niektórymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.
7. Uzyskane wyniki sugerują, że obwód w pasie, stężenie HDL cholesterolu i GGTP są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia stłuszczenia wątroby.
8. Zebrane dane umożliwiają zaproponowanie punktów odcięcia wartości wybranych parametrów antropometrycznych i biochemicznych, których przekroczenie zwiększa ryzyko wystąpienia NAFLD.
9. Badanie ultrasonograficzne może być wykorzystane w codziennej, pozaszpitalnej praktyce lekarskiej w poszukiwaniu osób z cechami stłuszczenia wątroby i tym samym zagrożonych wystąpieniem chorób kardiometabolicznych.

W mojej ocenie największym osiągnięciem Doktoranta było wykazanie związku między stłuszczeniem wątroby i cukrzycą typu 2 oraz zaburzeniami gospodarki lipidowej. Uczynił to w sposób bardzo przekonywający, gdyż badania przeprowadził na dużej starannie dobranej grupie chorych. Uwzględnił przy tym ich stan psychosomatyczny, w tym stan odżywienia oraz najważniejsze wykładniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Te wykładniki, które odgrywają główną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, ale i stanowią czynniki ryzyka wystąpienia stłuszczenia wątroby. Zrealizował przy tym inny ważny cel swoich badań, mianowicie wykazał przydatność badania ulytasonograficznego do oceny stłuszczenia wątroby i stopnia jej uszkodzenia, wyrażonym wzrostem AST, ALT i GGTP. Wyniki badań poddał wnikliwej analizie statystycznej, z użyciem dobrze dobranych testów, które umożliwiły uzyskanie wiarygodnych dowodów na związek przyczynowy badanych parametrów oraz ustalenie ich czułości i swoistości.
Wszystko to stanowi o dużej wartości pracy i jej walorach poznawczych.

Praca była dobrze zaplanowana, a postawione zadanie Doktorant w pełni zrealizował. Własne wyniki skonfrontował z doniesieniami innych badaczy w bieżącej literaturze

światowej. Było to możliwe dzięki posiadanej głębokiej wiedzy w tej dziedzinie. Wyniki badań przedstawił w sposób przejrzysty, przestrzegając zasad dobrej polszczyzny.

Praca jest również bardzo dobrze opracowana pod względem edytorskim, liczy 86 stron, zawiera 10 tabel i 35 rycin.

Z drobnych uchybień wymieniłbym używanie określenia „stężenie AST, ALT, GGTP" zamiast „aktywność" wymienionych enzymów oraz „ korelacja" zamiast „ zależność „ przy ocenie cech niemierzalnych.

Ponadto, w pracy Doktorant słabo podkreślił udział własny w ocenie ultrasonograficznej struktury wątroby.

Uwagi te nie mają żadnego wpływu na ocenę merytoryczną pracy.

Stwierdzam więc, że rozprawa pt. „ Związek pomiędzy ultrasonograficznymi cechami niealkoholowego stłuszczenia wątroby a czynnikami ryzyka kardiometabolicznego u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2" jest samodzielnym i bardzo wartościowym opracowaniem Doktoranta.

Praca spełnia wszystkie merytoryczne i formalne warunki stawiane rozprawom doktorskim.

Ze względu na wysokie w/w walory naukowe i kliniczne proponuję jej wyróżnienie i przedstawiam Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Mariusza Kosmalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łodź 29 03 2011

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Jan Chojnacki