



Dr hab. n. med. Maria Klatka  
Klinika Endokrynologii  
i Diabetologii Dziecięcej  
UM w Lublinie

Lublin 30.12.2021 r.

## O C E N A

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobylińskiej

pt. „Ocena zmian sprawności fizycznej chorych z somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczonych rekombinowanym hormonem wzrostu”.

Wzrastanie jest najczulszym wskaźnikiem stanu zdrowia dziecka. Zwolnienie tempa wzrastania niejednokrotnie wyprzedza o miesiące lub lata pojawienie się objawów poważnych zaburzeń, między innymi chorób przewlekłych czy zmian strukturalnych OUN. Niedobór wzrostu jest poważnym problemem w życiu każdego człowieka. Szczególnie emocjonalnie jest to odbierane w dzieciństwie i może prowadzić do przewlekłej frustracji i poczucia własnej niepełnowartościowości.

Niski wzrost to nie zawsze choroba- wśród dzieci zgłaszających się do lekarza z powodu niedoboru wzrostu większość to dzieci zdrowe, nie wymagające leczenia, które jako osoby dorosłe osiągają wzrost średni lub niski, ale mieszczący się w granicach szerokiej normy. Niskorosłość spowodowana przyczynami endokrynnymi obejmuje około 5% niskorosłych dzieci a niskorosłość spowodowana zaburzeniami osi somatotropinowej jedynie około 3%. Somatotropinowa niedoczynność przysadki jest najczęstszą przyczyną endokrynną niskorosłości w wieku rozwojowym.

Zmniejszone tempo wzrastania występuje tym wcześniej, im większy jest niedobór hormonu wzrostu. Nie podjęcie leczenia hormonem wzrostu we wczesnym okresie powoduje, że niedobór wzrostu ulega pogłębieniu, prowadząc do skrajnej niskorosłości.

Niedobór wzrostu w zestawieniu z gorszym rozwojem tkanki mięśniowej u pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki może przyczyniać się do ograniczenia sprawności fizycznej w porównaniu do zdrowych rówieśników o prawidłowym wzroście.

W związku z tym, że hormon wzrostu stymuluje rozwój tkanki mięśniowej założono, że u dzieci z SNP w odpowiedzi na leczenie rhGH dojdzie do poprawy sprawności fizycznej.

Niewiele jest danych literaturowych dotyczących omawianych zagadnień.

Dlatego też podjęcie przez Doktorantkę badań w tym zakresie uważam za celowe i w pełni uzasadnione.

Praca doktorska mgr Magdaleny Kobylińskiej liczy 181 stron tekstu, w tym 129 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa ma układ typowy.

Doktorantka w 19-stronicowym Wstępie przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat niskorosłości, somatotropinowej niedoczynności przysadki, rozpoczynając od omówienia fizjologii wzrastania.

W kolejnych podrozdziałach Wstępu Doktorantka podała definicję niskorosłości, omawia jej przyczyny i diagnostykę. W dalszej części Wstępu Autorka w oparciu o najnowsze dane literaturowe przeanalizowała wpływ hormonu wzrostu na organizm a następnie przedstawiła charakterystykę somatotropinowej niedoczynności przysadki, analizując objawy i etiologię. Następnie Doktorantka przechodzi do zasadniczej części, dotyczącej tematyki Jej badań, a mianowicie do omówienia zagadnienia sprawności fizycznej.

Wielu autorów analizuje poziom sprawności fizycznej zarówno wśród dzieci zdrowych, a także wśród dzieci z różnymi dysfunkcjami. Należy zauważyć, że istnieją czynniki, które mogą zaburzać rozwój sprawności dzieci. Można objąć je wtedy wcześniej odpowiednią opieką, w celu zadbania o ich prawidłowy rozwój psychomotoryczny oraz w celu wyrównania dysproporcji między rówieśnikami. Wg Autorki do oceny sprawności fizycznej u dzieci i młodzieży stosuje się szereg testów. Najczęściej spotykane i wykorzystywane zostały wyczerpująco opisane i omówione przez Doktorantkę w dalszej części Wstępu.

Należy podkreślić, że Wstęp został zilustrowany wieloma ciekawymi rycinami, co znacznie ułatwia przekaz informacji zawartych w tekście.

Podsumowując ocenę tej części pracy stwierdzam, że we Wstępie przejrzyste i wyczerpująco zostały przedstawione współczesne dane, dotyczące metod diagnozowania i leczenia SNP. Autorka wykazała się znajomością aktualnych poglądów na ten temat. Świadczy to o dobrej orientacji Doktorantki w opracowywanym temacie. Wszystkie dane zostały poparte licznymi cytowaniami.

W dalszej części Autorka jasno precyzuje założenia i cele swoich badań, zestawiając je w pięciu czytelnych punktach, które są konsekwentnie realizowane w dalszej części badań.

Niedobór wzrostu w zestawieniu z gorszym rozwojem tkanki mięśniowej u pacjentów

z somatotropinową niedoczynnością przysadki może przyczyniać się do ograniczenia sprawności fizycznej w porównaniu do zdrowych rówieśników o prawidłowym wzroście.

W związku z tym, że hormon wzrostu stymuluje rozwój tkanki mięśniowej Doktorantka założyła, że u dzieci z SNP w odpowiedzi na leczenie rhGH dojdzie do poprawy sprawności fizycznej.

Jako cel główny badań autorka podaje analizę sprawności fizycznej u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki i jej zmianę pod wpływem leczenia rhGH w porównaniu do dzieci zdrowych.

Cele szczegółowe pracy zostały czytelnie przedstawione w pięciu punktach:

1. Sprawdzenie, czy pacjenci z somatotropinową niedoczynnością przysadki przed leczeniem rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu prezentują gorszy poziom sprawności fizycznej w porównaniu do zdrowych rówieśników.
2. Przeanalizowanie, czy pacjenci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w trakcie leczenia rhGH prezentują gorszy poziom sprawności fizycznej w porównaniu do zdrowych rówieśników.
3. Sprawdzenie, czy u pacjentów z SNP leczonych 1,5 roku rhGH zmieni się sprawność fizyczna w porównaniu do zdrowych rówieśników.
4. Ocenienie, czy u pacjentów z SNP leczonych ponad 1,5 roku rhGH zmieni się sprawność fizyczna w porównaniu do zdrowych rówieśników.
5. Analiza wpływu wieku dziecka, wzrostu, masy ciała, wieku w którym rozpoczęto leczenie rhGH oraz czasu trwania leczenia rhGH na kształtowanie sprawności fizycznej u pacjentów z SNP.

W pierwszym badaniu wzięło udział 51 dzieci, ze zdiagnozowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki. Grupa składała się z 11 dziewcząt i 40 chłopców, w wieku 7-16 lat. Grupę pacjentów podzielono na podgrupy, według czasu trwania leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu: 10 dzieci było przed rozpoczęciem leczenia rhGH, a 41 pacjentów było w trakcie leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu, z różnym okresem trwania terapii. Po 1,5 roku przeprowadzono badanie ponownie wśród tej samej grupy dzieci, z której udało się przebadać 42 pacjentów (10 dziewcząt i 32 chłopców). Wg Autorki różnica w liczebności grup była spowodowana zakończeniem leczenia rhGH przez niektórych pacjentów, bądź niechęcią rodziców/opiekunów do wzięcia udziału w badaniu.

Grupę kontrolną stanowili zdrowi uczniowie, o prawidłowym wzroście. Przebadana grupa dzieci była w wieku 7-13 lat. W testach wzięło udział w sumie 436 uczniów (215 dziewcząt i 221 chłopców). Test został przeprowadzony jednokrotnie, we współpracy z nauczycielem



wychowania fizycznego, pracującym w tej szkole. W związku z pojawieniem się pandemii, niemożliwe było zebranie grupy kontrolnej w wieku 14-16 lat, gdyż wymagałoby to kontynuowania badań w innej placówce.

Dane charakteryzujące grupę zostały przejrzyście przedstawione w Tab.1, Tab.2, Tab.3.

W dalszej części Doktorantka podała szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia do badań.

Kolejne rozdziały to dalszy, precyzyjny opis zastosowanej metodyki badań oraz użytych testów statystycznych.

Opis wyników badań jest bardzo obszerny (w tekście rozprawy str. 39-124). Przy opisie wyników badań Autorka wzięła pod uwagę rodzaj ocenianych sprawności fizycznych w grupie badanej i kontrolnej w odniesieniu do wieku, okresu leczenia hormonem wzrostu.

Zostało to przedstawione w 51 tabelach oraz 67 wykresach.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, iż pacjenci będący przed rozpoczęciem leczenia rhGH w pierwszym teście EUROFIT wyraźnie lepiej wypadli tylko w próbie postawa równoważna. Najlepsze wyniki w porównaniu do zdrowych rówieśników osiągnęli w próbach siłowych: zaciskanie ręki oraz siady z leżenia. Po 1,5 roku leczenia rhGH poprawa wyników nastąpiła dla prób oceniających gibkość, szybkość ruchów ręki, siłę statyczną, a dla prób oceniających: siłę eksplozywną, równowagę, siłę mięśni tułowia oraz zwinność wyniki pogorszyły się. Pacjenci, którzy w momencie włączenia do badania byli w trakcie leczenia rhGH, również w większości lepiej wypadli w próbie postawa równoważna. W pozostałych próbach większość pacjentów osiągnęła gorsze wyniki od swoich zdrowych rówieśników. Po 1,5 roku kontynuowania terapii nastąpiła poprawa wyników dla prób oceniających: szybkość ruchów ręki, siłę eksplozywną, siłę statyczną, siłę mięśni tułowia oraz zwinność. Pogorszenie wyników nastąpiło dla próby równoważnej oraz próby gibkości. Im dłuższy czas trwania terapii rhGH tym lepsze wyniki pacjenci osiąkali w próbie stukanie w krążki oraz zaciskanie ręki. Im starszy wiek rozpoczęcia terapii rhGH tym pacjenci uzyskiwali lepsze wyniki w testach szybkości ruchów ręki, siły eksplozywnej, siły statycznej, siły mięśni tułowia, zwinności. Wiek, wzrost, oraz masa ciała wpłynęły na kształtowanie wyników 5 prób: stukanie w krążki, skok w dal z miejsca, zaciskanie ręki, siady z leżenia i bieg wahadłowy.

W bardzo obszernej Dyskusji Doktorantka umiejętnie porównuje wyniki własne do uzyskanych przez innych autorów. Wykazuje się dużą wiedzą, logicznie próbuje interpretować uzyskane wyniki, odbiegające czasami od wyników przedstawianych w innych pracach.

W Dyskusji, jak i w pozostałych częściach pracy, wykorzystuje i cytuje 129 pozycji piśmiennictwa, przeważnie anglojęzycznego.

Całość pracy kończy się pięcioma wnioskami, znajdującymi swoje uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Wnioski, stanowiące podsumowanie przeprowadzonych badań sformułowane są ostrożnie, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki. Doktorantka wykazała, że:

1. Dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki są mniej sprawne fizycznie w porównaniu do rówieśników o prawidłowym wzroście.
2. Leczenie hormonem wzrostu u dzieci z SNP powoduje poprawę sprawności fizycznej wraz z długością leczenia, szczególnie w zakresie siły mięśniowej.
3. Dzieci z SNP cechują się gorszą siłą mięśniową.
4. Pacjenci niskorośli z deficytem hormonu wzrostu prezentują lepszą równowagę w porównaniu z rówieśnikami o prawidłowym wzroście.

Wydaje się zasadne, aby opracować zalecenia dotyczące odpowiedniej aktywności fizycznej dzieci z SNP w trakcie leczenia rhGH.

Po szczegółowym zapoznaniu się z każdą rozprawą doktorską przedstawianą mi do recenzji, zazwyczaj nasuwają mi się pewne uwagi krytyczne, które w związku z przysługującym mi prawem wskazuję w podsumowaniu recenzji. Z przyjemnością stwierdzam, że po lekturze tej pracy takich uwag jest niewiele.

Pierwsza uwaga dotyczy ilości osób w grupie badanej- 10 dzieci było przed rozpoczęciem leczenia rhGH a 41 pacjentów było w trakcie leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Grupa dzieci przed rozpoczęciem leczenia rhGH mogłaby być większa.

Mała liczebność grupy dzieci, zwłaszcza przed leczeniem rhGH (10 osób) i w trakcie terapii może być przeszkodą w opublikowaniu tak ciekawej pracy.

Druga uwaga dotyczy braku podrozdziałów w rozdziale VI Wyniki w spisie treści, co znacznie utrudnia czytającemu odnalezienie interesujących go wyników badań.

Wszystkie te powyższe drobne uwagi nie umniejszają ogólnej wartości rozprawy. Reasumując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu nowoczesnych i wiarygodnych metod, głęboką wiedzę Autorki, jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że omawiana rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Kapitulę Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie mgr Magdaleny Kobyliańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze ogromny trud, jaki włożyła Autorka przy przeprowadzeniu badań

i szczegółowym opracowaniu wyników ponad 480 dzieci oraz dużą wartość poznawczą zrealizowanej pracy wnoszę o wyróżnienie przedstawionej mi rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobylińskiej.

dr hab. n. med. MARIA KLATKA  
specjalista endokrynolog  
9170628

