

**lek. Dorota Artemniak-Wojtowicz**

**Ocena wykładników immunologicznych  
i biochemicznych stanu zapalnego  
u dzieci z otyłością prostą**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab.n.med. Anna M. Kucharska

Klinika Pediatrii i Endokrynologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

## Streszczenie

W ostatnich dekadach otyłość stała się chorobą cywilizacyjną o zasięgu globalnym. Stanowi również coraz większe zagrożenie w populacji dziecięcej i dotyczy coraz młodszych pacjentów. Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych, układu sercowo-naczyniowego i nowotworów oraz pogarsza jakość życia chorego. Większość z tych powikłań jest konsekwencją niskiego stopnia uogólnionego przewlekłego stanu zapalnego indukowanego otyłością. W eksperymentach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, jak i w badaniach u ludzi, udowodniono aktywność hormonalną tkanki tłuszczowej i jej udział w rozwoju i podtrzymaniu uogólnionego stanu zapalnego. Narastająca otyłość prowadzi do przebudowy tkanki tłuszczowej i zmian w jej mikrośrodowisku; zmienia się ilość i skład komórek układu odpornościowego. Wśród nich główną rolę odgrywają makrofagi i limfocyty T.

Głównym założeniem przeprowadzonego badania, było występowanie związku między otyłością, a wskaźnikami immunologicznymi i biochemicznymi stanu zapalnego oraz zaburzeniami metabolicznymi u dzieci z otyłością prostą. Do analizy zakwalifikowano dzieci w wieku 8-18 lat, bez alergii i chorób przewlekłych. Grupę badaną stanowiło 27 dzieci z nadwagą ( $> 1 \text{ BMI SDS} < 2$ ) lub otyłością ( $\text{BMI SDS} > 2$ ), a grupę kontrolną 15 dzieci z prawidłową masą ciała ( $-1 < \text{BMI SDS} < 1$ ).

W pracy „Obesity and chronic inflammation crosslinking” przeanalizowano dane literaturowe opisujące przewlekły stan zapalny indukowany otyłością oraz czynniki i mechanizmy związane z jego rozwojem.

W przewlekłym uogólnionym stanie zapalnym indukowanym otyłością występują zmiany w morfologii i profilu immunologicznym krwi obwodowej. Obserwuje się również wzrost stężenia wskaźników ostrej fazy. W pracy „The changes of complete blood counts in correlation to Th17 lymphocytes and C-reactive protein levels in overweight and obese children” oceniano różnice między parametrami morfologii krwi obwodowej, odsetkiem limfocytów Th17 i stężeniem CRP u dzieci z nadmierną masą ciała w porównaniu do rówieśników z prawidłową masą ciała oraz ich wzajemne korelacje. W grupie dzieci z nadwagą i otyłością stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie leukocytów (odpowiednio 7,14 tys./ $\mu\text{l}$  vs 6,0 tys./ $\mu\text{l}$ ,  $p = 0,04$ ), które korelowało dodatnio z antropometrycznymi markerami otyłości (BMI, WC, WC SDS i WHtR). Stężenie

monocytów również było wyższe we krwi dzieci z nadwagą i otyłością, niż u dzieci z prawidłową masą ciała (0,57 tys./ $\mu$ l vs 0,41 tys./ $\mu$ l,  $p = 0,03$ ) i korelowało dodatnio z WC SDS ( $p = 0,02$ ,  $r = 0,37$ ). Wykazano także zależność między stężeniem monocytów a CRP ( $p = 0,047$ ,  $r = 0,31$ ). Badanie ujawniło wyraźną korelację między odsetkiem niedojrzałych neutrofilii, a stężeniem CRP ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,33$ ) i odsetkiem komórek Th17 ( $p = 0,03$ ,  $r = 0,34$ ) oraz wskaźnikami antropometrycznymi: BMI, BMI SDS i WHtR. Również odsetek prozapalnych limfocytów Th17 był wyższy we krwi dzieci z nadwagą i otyłością, niż u dzieci z prawidłową masą ciała (0,097% vs 0,041%,  $p = 0,048$ ), a jego wartości korelowały z parametrami antropometrycznymi (BMI SDS, WC SDS, WHR, WHtR). Wyniki te potwierdzają wyraźnie występowanie typowych zmian w morfologii krwi obwodowej i prozapalnego profilu immunologicznego u dzieci z nadmiarem masy ciała. Dotyczy to nie tylko krwinek białych. Analizując zależności między prozapalnymi limfocytami Th17 a składnikami morfologii krwi obwodowej stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację z liczbą erytrocytów ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,38$ ). U dzieci z nadwagą i otyłością stężenie erytrocytów (5,13 mln./ $\mu$ l vs 4,7 mln./ $\mu$ l,  $p = 0,00002$ ) i hemoglobiny (14,0 g/dl vs 13,0 g/dl,  $p = 0,005$ ) było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wynika z tego, że stan zapalny w przebiegu otyłości wpływa nie tylko na układ białokrwinkowy, ale też na erytropoezę.

Celem kolejnej pracy oryginalnej „Changes of peripheral Th17 cells subset in overweight and obese children after body weight reduction” była ocena limfocytów Th17 oraz ich związku z biochemicznymi i metabolicznymi parametrami otyłości u dzieci. Badanie obejmowało także analizę zmian po redukcji masy ciała u otyłych dzieci. Wyniki badania dowiodły, że odsetek limfocytów Th17 we krwi obwodowej był wyższy w grupie dzieci z nadwagą i otyłością, niż w grupie dzieci z prawidłową masą ciała (0,097% vs 0,041%,  $p = 0,048$ ) i korelował istotnie z parametrami gospodarki węglowodanowej (glukoza na czczo ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,39$ ), HOMA-IR ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,38$ ), QUICKI ( $p = 0,015$ ,  $r = - 0,37$ ), a w grupie dzieci z nadwagą i otyłością również z glukozą i insuliną po 2 godzinach OGTT (odpowiednio,  $p = 0,017$ ,  $r = 0,45$ ;  $p = 0,006$ ,  $r = 0,52$ ). Ponadto badanie wykazało istotną statystycznie korelację między odsetkiem limfocytów Th17, a wskaźnikami gospodarki lipidowej: stężeniem HDL-cholesterolu ( $p = 0,046$ ,  $r = - 0,31$ ) i triglicerydów ( $p = 0,027$ ,  $r = 0,35$ ) oraz wskaźnikiem TG: HDL-C ( $p = 0,015$ ,  $r = 0,38$ ). Wyniki te mogą sugerować związek przyczynowo-skutkowy między stanem zapalnym występującym w otyłości, a rozwojem zaburzeń metabolicznych już w okresie dziecięcym.

Co ciekawe, u 12 dzieci z grupy badanej, u których podczas badania kontrolnego po 3 miesiącach od interwencji stwierdzono redukcję BMI SDS ( $-0,4 \geq \Delta \text{BMI SDS} \geq -0,1$ ), odsetek limfocytów Th17 zmniejszył się istotnie statystycznie (0,210% vs 0,039%,  $p = 0,004$ ), do poziomu zbliżonego jak u dzieci z prawidłową masą ciała (0,041%). Zaobserwowano też redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (161,6 mg/dl vs 148 mg/dl,  $p = 0,01$ ) oraz LDL-cholesterolu (90,9 mg/dl vs 83,5 mg/dl,  $p = 0,04$ ).

Uzyskane wyniki wskazują, że w otyłości wieku dziecięcego nawet dość krótkotrwała zmiana stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała powoduje ustępowanie stanu zapalnego i zmian metabolicznych, co sugeruje, że u dzieci ten proces może być stosunkowo łatwo odwracalny.