

Recenzja rozprawy doktorskiej lek Agata Bogołowska-Stieblich „Ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego”

Otyłość należy do najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia i niektórych nowotworów a jej rozpowszechnienie w populacji sprawia, że otyłość zalicza się do głównych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Chirurgia bariatryczna jest współcześnie najbardziej skuteczną metodą leczenia zaawansowanej otyłości, zwłaszcza z istniejącymi powikłaniami kardiometabolicznymi. W swojej rozprawie Doktorantka poddała analizie grupę pacjentów kwalifikowanych i poddanych zabiegowi mankietowej gastrektomii. Głównym celem pracy była ocena wpływu zabiegu bariatrycznego na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego do których Doktorantka zaliczyła profil lipidowy oraz glikemii, pomiar ciśnienia tętniczego (gabinetowy i 24-godzinny), zapis EKG (spoczynkowy i 24-godzinny) oraz badanie echokardiograficzne. Parametry antropometryczne zostały uzupełnione oceną składu ciała z zastosowaniem dwuenergetycznej absorcjometrii rentgenowskiej (DXA).

Przedłożona mi do recenzji rozprawa liczy 94 strony tekstu i posiada typowy układ dla pracy doktorskiej, zawiera wstęp, cel pracy, część poświęconą metodyce, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie oraz wykazy rysunków, tabel oraz spis cytowanego piśmiennictwa. Należy podkreślić niezwykłą staranność edytorską i poprawność językową rozprawy.

Jako podstawowy cel pracy Doktorantka określiła:

- Ocenę wpływu otyłości, w tym otyłości brzusznej, na strukturę i czynność sercowo-naczyniowego;
- Ocenę wpływu rękawowej resekcji żołądka na wybrane wskaźniki budowy i funkcji układu krążenia.

Pierwszy cel został zrealizowany poprzez badanie 446 osób z otyłością, które zostały zakwalifikowane do leczenia bariatrycznego, drugi w grupie 155 osób poddanych powtórnej ocenie w 12 miesięcy od zabiegu. U pacjentów dokonywano pomiarów antropometrycznych oraz oznaczano w surowicy krwi stężenia: cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów, glukozy, HbA1c. Badania obejmowały ocenę składu ciała, w tym zawartości tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy

brzuszej techniką dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA), jak również badanie echokardiograficzne oraz 24-godzinne monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego..

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że wraz ze wzrostem masy ciała oraz BMI wzrasta zarówno maksymalna, jak i średnia dobowa częstość serca. U mężczyzn maksymalna częstość serca koreluje ponadto z masą oraz odsetkiem tkanki tłuszczowej w organizmie, a także ze wskaźnikami otyłości brzusznej, takimi jak obwód pasa i stosunek obwodu pasa do obwodu bioder.

Stwierdzono, że wzrostowi masy ciała towarzyszy podwyższenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zarówno w czasie dziennej aktywności, jak i w okresie nocnego wypoczynku. U kobiet wzrostowi masy ciała oraz BMI towarzyszy wzrost jedynie skurczowego ciśnienia tętniczego, podczas gdy u mężczyzn obserwuje się wzrost zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Wykazano, że wartości ciśnienia tętniczego są wprost proporcjonalne do beztłuszczowej masy ciała a odwrotnie proporcjonalne do procentowej zawartości tłuszczu w organizmie. Dowiedziono również, że zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze koreluje dodatnio z ocenianymi wskaźnikami otyłości brzusznej, takimi jak masa tłuszczu brzuszego oraz stosunek ilości tłuszczu brzuszego do całkowitej masy tkanki tłuszczowej.

Wykazano, że całkowita oraz beztłuszczowa masa ciała korelują dodatnio z wymiarem rozkurczowym i skurczowym lewej komory serca, grubością przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory oraz masą lewej komory. Parametry te korelują także dodatnio z wymiarem lewego przedsionka i prawej komory oraz średnicą aorty. Nie stwierdzono natomiast istotnej zależności między zaawansowaniem otyłości a frakcją wyrzutową lewej komory.

Doktorantka wykazała, że narastaniu otyłości brzusznej towarzyszy wzrost wymiarów oraz grubości ścian i masy lewej komory, a także wzrost średnicy prawej komory, lewego przedsionka i aorty oraz obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory i nadciśnienie tętnicze jest dodatkowym czynnikiem wpływającym na masę lewej komory.

W grupie chorych poddanych zabiegowi redukcja masy ciała wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego. Morfologia struktur serca uległa znaczącej zmianie: zmalała grubość przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory, podobnie redukcja dotyczyła masy oraz wskaźnika masy lewej, średnicy aorty.

W badanej grupie Doktorantka zauważyła istotny statystycznie spadek frakcji wyrzutowej lewej komory.

Dyskusję Doktorantka poświęca porównaniu swoich wyników z danymi innych autorów.

Piśmiennictwo, w liczbie 212 pozycji, zostało zestawione w sposób właściwy z uwzględnieniem najważniejszych prac przeglądowych oraz najnowszych doniesień oryginalnych.

Zastrzeżenia i pytania na które oczekuję odpowiedzi w przebiegu publicznej obrony zamieszczam poniżej:

1. We wstępie Doktorantka opisuje epidemiologię, patogenezę zmian w układzie krążenia związanych z otyłością oraz metody leczenia z uwzględnieniem farmakoterapii i różnych zabiegów chirurgicznych. Wydaje się, że ze względu na przedmiot rozprawy bardziej wskazane byłoby szczegółowe opisanie zmian w układzie krążenia związanych z otyłością. Przykładowo, opisując związek nadciśnienia tętniczego z masą ciała, Autorka przypisuje główną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób otyłych zwiększeniu objętości krwi krążącej tym czasem stwierdza się je także u osób otyłych bez nadciśnienia tętniczego (zob. *Schmieder RE, Messerli FH: Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? Circulation. 1993;87:1482*). Patogeneza nadciśnienia tętniczego w otyłości wydaje się mieć złożony mechanizm wynikający z aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, efektu adipokin na regulację układu krążenia czy wpływu tłuszczu podtorebkowego nerki na wchłanianie zwrotne sodu.
2. Doktorantka wielokrotnie w pracy zaznacza, że używana przez nią metoda oceny zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie mierzy objętość tłuszczu trzewnego i podskórnego na przedniej i tylnej powierzchni ciała, pomijając tkankę tłuszczową zlokalizowaną na bokach. Powołuje się na pracę, według której tłuszcz podskórny jest również istotnym miejscem wydzielania aktywnych mediatorów, które wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe co tłuszcz trzewny (*BH Goodpaster, et al. Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat. Diabetes 46:1579-1585, 1997*). Jest to wg Doktorantki argument za znaczeniem tłuszczu podskórnego w rozwoju zaburzeń wynikających z otyłości. W powyższej pracy- przeprowadzonej na małej liczbie pacjentów (n=52) o różnej wartości BMI (19,6 – 41,0 kg/m²), została wykazana zależność pomiędzy insulinowrażliwością (mierzona przy pomocy

normoglikemicznej klamry metabolicznej z podawaniem znakowanej radioizotopem glukozy) a zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej w różnych obszarach, w tym także podskórnej. Jednak wyniki większości opublikowanych prac zdecydowanie wskazują na dominującą rolę tłuszczowej tkanki trzewnej. Do najbardziej przekonujących dowodów należy obserwacja pacjentów poddanych zabiegowi liposukcji, u których usunięcie 9 kg podskórnego tłuszczu nie wpłynęło w sposób znaczący na profil ryzyka sercowo-naczyniowego (Klein S, et al. *Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350:2549-570*).

3. Ocena echokardiograficzna: U jakiej liczby chorych udało się wykonać pełne badanie ECHO pozwalające na ocenę wszystkich analizowanych parametrów? Kto wykonywał badania – sama Doktorantka? Autorka posługuje się kryterium wskaźnika masy lewej komory uwzględniającego wzrost podniesiony do potęgi 2,7 – powołując się na zalecenia ASE. Wytyczne te jednak (tabela 6) zalecają indeksowanie do kwadratu wzrostu i taki wskaźnik stosuje większość badaczy dla oceny przerostu lewej komory serca. . W badanej grupie znajdowali się także pacjenci z upośledzoną frakcją wyrzutową (>40% – str. 40) a redukcja masy ciała wiąże się z istotnym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej. Czy bariatrya sprzyja niewydolności serca?
4. Duża liczba pacjentów, którzy nie zgłosili się na badanie kontrolne. Z włączonych pierwotnie 271 pacjentów na wizytę kontrolną zgłosiło się 155 osób (42,3% „drop-out rate”). Czy pomiędzy chorymi, którzy nie zgłosili się na powtórne badanie a włączonymi istnieją różnice stopnia redukcji masy ciała, chorób współistniejących, etc?
5. Przy stężeniu trójglicerydów > 400 mg/dl stężenie LDL cholesterolu oznaczano metoda bezpośrednią – jaką?
6. W analizie danych takich jak ciśnienie tętnicze czy profil lipidowy Doktorantka nie podaje istotnych informacji dotyczących terapii. Analiza zmian ciśnienia tętniczego nie uwzględnia leczenia hipotensyjnego. Ilu chorych mogło mieć odstawione lub zmniejszone dawki leków hipotensyjnych po zabiegu? Brak związku pomiędzy T-Chol i LDL -Chol a redukcją masy ciała może wynikać ze stosowania terapii hipolipemizującej. Warto podkreślić, że statyny w niewielkim stopniu wpływają na stężenie HDL-Chol i TG, które ulegają obniżeniu przy znaczącej redukcji masy ciała
7. Doktorantka podnosi, że w badanej przez nią grupie nie istniała zależność pomiędzy stopniem otyłości a występowaniem cukrzycy, co tłumaczy dominacją typu centralnego


otyłości. Nie bierze jednak pod uwagę następujących faktów: badana grupa może być zbyt mała liczebnie aby takie zależności stwierdzić i została ona poddana wstępnej selekcji w trakcie kwalifikacji do zabiegu w wyniku czego pacjenci z cukrzycą i znacznym stopniem nadwagi mogli zostać wyłączeni z badania z powodu chorób współistniejących będących przeciwwskazaniem do zabiegu. Warto natomiast podkreślić, że efektem zabiegu była remisja cukrzycy u 35% chorych

8. Tabela 12 zawiera te same informacje co rycina 9. Natomiast warto zestawzić informacje o przyjmowanych lekach w tabeli a nie tylko w tekście co znacznie zwiększyłoby czytelność

9. Liczbę pobudzeń przedwczesnych należy przedstawić jako medianę ze wg na brak rozkładu normalnego tej zmiennej

10. Określenie „Holter ciśnieniowy” jest niepoprawne, nazwa „badanie Holtera” dotyczy 24-godzinnej rejestracji EKG i pochodzi od nazwiska wynalazcy, amerykańskiego biofizyka Normana Holtera.

Podsumowując, uważam, że pomimo wymienionych powyżej uwag, rozprawa doktorska lek Agaty Bogołowskiej-Stieblich „Ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego” jest oryginalnym opracowaniem naukowym. Spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o tytule i stopniach naukowych i wnoszę do Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Warszawa, 29 maja 2017