

Warszawa 26.05.2017

Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik
Klinika Chirurgii Ogólnej Onkologicznej,
Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128
04-109 Warszawa
tel. 022 810 06 21

Recenzja

Pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Agaty Bogołowskiej- Stieblich pt. " Ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego"

Przez wiele lat problem otyłości był lekceważony i niedoceniany. Jednakże przeprowadzone badania przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) ukazały, że w roku 1996 wyliczono 256 mln ludzi z otyłością, a przewidywania mówią o 600 mln ludzi otyłych w roku 2030. Zauważając ogrom problemu otyłości, a w szczególności związek otyłości z innymi chorobami WHO uznaje otyłość jako epidemię XX wieku i zaleca jej leczenie. Najwcześniej problem otyłości dostrzeżony został w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej gdzie od roku 1985 przeprowadzane są coroczne badania epidemiologiczne dotyczące otyłości. Niestety problem ten dotyczy coraz częściej dzieci i młodzieży. Otyłość występuje u ponad 3% młodzieży w wieku 16-18 lat oraz u 4,9% u dzieci w wieku 14-15 lat. Kolosalne znaczenie na występowanie otyłości ma środowisko jak i złe nawyki żywieniowe.

Należy zdawać sobie sprawę z tego, że otyłość zagraża zdrowiu i życiu bowiem kojarzy się z licznymi chorobami takimi jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, hiperlipidemia, niektóre nowotwory, dna moczanowa czy kamica pęcherzyka żółciowego. W Polsce na podstawie badań NATPOL stwierdzono, że u 20% dorosłych mieszkańców występował zespół metaboliczny. Niezależnie od metody leczenia operacyjnego otyłości czy to zachowawczo czy operacyjnie podstawowym jej celem jest zmniejszenie masy ciała osoby leczonej. Poprzez ubytek masy ciała dochodzi do ustępowania chorób towarzyszących otyłości, wzrostu wydolności fizycznej oraz istotne znaczenie ma aspekt psychospołeczny. Poprawa wskaźników w tych dziedzinach prowadzi do poprawy jakości

życia chorych z otyłością. Ma to także wymiar ekonomiczny objawiający się powrotem osób, które przebywają na długotrwałych zwolnieniach lekarskich, do pracy jak i zaprzestanie lub w znacznym stopniu ograniczenie przyjmowania leków od cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.

Wybór tematu przez Doktorantkę uważam za bardzo trafny bo każde opracowanie pokazuje nam jakim dużym problemem jest otyłość jako choroba i jak trudno leczy się takich chorych.

Przedstawiona do oceny praca napisana jest w układzie typowym i obejmuje 12 rozdziałów, w skład których wchodzi m.in wstęp, cele pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim oraz angielskim, spis tabel i rycin, wykaz skrótów, zgoda Komisji Bioetycznej i wykaz piśmiennictwa. Całość jest dobrze zredagowana i napisana poprawnym językiem.

W pierwszej części dezyderatu Doktorantka przybliżyła nam problem jakim jest obecnie otyłość, przybliżyła nam definicje otyłości, epidemiologię, etiopatogenezę i typy otyłości. Zapoznaje nas z możliwościami oceny stopnia otyłości. W sposób jasny i czytelny zarysowuje rolę otyłości i jej ogromny wpływ na występowanie chorób towarzyszących. W szczególności rozdziały dotyczące metabolicznych konsekwencji otyłości i jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy uważam za bardzo ważne.

W kolejnych rozdziałach omawia metody leczenia otyłości głównie koncentrując się na leczeniu farmakologicznym i operacyjnym. Podsumowując tę część pracy doktorskiej uważam, że Doktorantka miała bardzo dobre przygotowanie teoretyczne do podjęcia tego ważnego społecznie problemu jakim jest leczenie otyłości.

Założenia i cele podjętych przez Doktorantkę badań przedstawiono w sposób jasny i czytelny, a główne cele przedstawiono w 2 punktach:

1. Ocena wpływu otyłości, w tym otyłości brzusznej, na strukturę i czynność układu sercowo – naczyniowego.
2. Ocena wpływu rękawowej resekcji żołądka na wybrane wskaźniki budowy i funkcji układu krążenia.

Do badania Autorka włączyła 446 osób (w tym 308 kobiet oraz 138 mężczyzn), w wieku co najmniej 18 lat, z otyłością pierwotną. Badanie miało charakter badania nieinterwencyjnego, i obejmowało chorych kwalifikowanych do operacyjnego leczenia otyłości.

Moja uwaga chorzy byli operowani w Klinice Geriatrii ..? To chyba pomyłka w nazwie Kliniki. (str 24). Masa ciała pacjentów wynosiła od 73,3 do 191,7 kg, a wskaźnik masy ciała wynosił $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$. Z badania wyłączono chorych z otyłością wtórną m.in. w przebiegu zaburzeń endokrynnych, polekową oraz osoby przyjmujące substancje psychoaktywne.

Po przeprowadzeniu badań i konsultacji 271 pacjentów zostało zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej i poddanych zabiegowi rękawowej resekcji żołądka w Klinice Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Przewodu Pokarmowego C.M.K.P. Po upływie 12 miesięcy od SG wszyscy operowani pacjenci zostali zaproszeni na badania kontrolne, na które zgłosiło się ostatecznie 155 osób, w tym 117 kobiet i 38 mężczyzn. W jakim przedziale czasu były prowadzone badania 2 lata czy więcej? Badania chorych przeprowadzano dwukrotnie: przed operacją bariatryczną (objęły 446 osób) oraz 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka (u 155 osób). Za idealną masę ciała przyjęto wartość odpowiadającą BMI 25 kg/m^2 . Pytanie dlaczego BMI 25 a nie 23? U osób poddanych rękawowej resekcji żołądka oceniano stopień pooperacyjnej redukcji masy ciała na podstawie ubytku masy ciała w kilogramach i procentach, zmiany BMI oraz, wyrażonej w procentach, redukcji nadmiernej masy ciała (%EWL). Wykonywano u wszystkich chorych oznaczenia biochemiczne oraz badania obrazowe

W analizie statystycznej weryfikowano normalność rozkładu ocenianych parametrów przy pomocy dobrze dobranych testów m.in. Shapiro-Wilka, Levena, t-studenta. Zależności między monitorowanymi zmiennymi badano określając współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Do porównania częstości występowania zmiennych wykorzystywano test chi2 lub test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. Obliczenia wykonywane były z użyciem programu Statistica, wersja 13.

Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawił w 17 tabelach i 7 rycinach. Należy podkreślić staranność i przejrzystość wykonanych rycin i tabel co ułatwia czytanie tej części rozprawy.

Moja uwaga co do otrzymanych wyników badań (rozdz. 4.1 – 4.3).

Tematem rozprawy doktorskiej jest ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości natomiast Doktorantka w tej części omawia również wyniki u chorych, którzy nie byli poddani leczeniu chirurgicznemu. Oczywiście to co wykonała w swojej pracy przekracza zakres tematyki, która powinna być ograniczona do porównania grupy poddanej leczeniu chirurgicznemu przed jak i po operacji.

Autorka wykazała, że średnie wartości zarówno całkowitej, jak i nadmiernej masy ciała były wyższe u mężczyzn niż u kobiet, a całkowita masa tkanki tłuszczowej oraz jej odsetek w organizmie były wyższe u kobiet niż u mężczyzn, odpowiednio o 10,2% i 27,2%. Wartości BMI nie różniły się istotnie u obu płci. Doktorantka stwierdza, że obwód pasa badanych chorych mieści się w zakresie od 88 do 175 cm, średnio $123,2 \pm 14,6$ cm, zaś obwód bioder od 95 do 175 cm, średnio $128,4 \pm 14,7$ cm. Masa tkanki tłuszczowej w ocenianym obszarze jamy brzusznej stanowiła od 9,7 do 52,1%, średnio $27,7 \pm 6,4\%$ całkowitej tkanki tłuszczowej organizmu. U 222 (49,8%) chorych stwierdzono zaburzenia gospodarki węglowodanowej, a 148 (33,2%) pacjentów spełniało kryteria rozpoznania cukrzycy. Cukrzycę stwierdzono u 73% osób z otyłością I stopnia, u 42% z otyłością II stopnia i u 24,0% osób z otyłością olbrzymią. W pracy wykazano, że zarówno wartości glikemii, jak i HbA1c korelują dodatnio ze wskaźnikami otyłości trzewnej.

Wśród 446 badanych pacjentów 381 (85,4%) osób miało nieprawidłowe stężenia lipidów w surowicy krwi i/lub przyjmowało leki hipolipemizujące. W pracy stwierdzono, że stężenie triglicerydów w surowicy krwi koreluje dodatnio ze wskaźnikami otyłości trzewnej. Stwierdzono, że stężenie HDL w surowicy krwi koreluje ujemnie ze wskaźnikami otyłości trzewnej. Nie wykazano istotnej zależności między wskaźnikami otyłości i otyłości centralnej a stężeniami cholesterolu całkowitego i LDL w surowicy krwi.

Na podstawie 24-godzinnego monitorowania czynności serca metodą Holtera stwierdzono, że maksymalna częstość rytmu serca koreluje dodatnio z masą ciała pacjentów, wartością BMI oraz z masą tkanki tłuszczowej i jej odsetkową zawartością w organizmie. Wraz ze wzrostem masy ciała i BMI przyspieszeniu ulega również średnia dobową częstość serca. Analiza uwzględniająca całą badaną grupę pacjentów wskazuje, że u osób z otyłością obwód pasa koreluje dodatnio z minimalną i średnią częstością serca, zaś masa tłuszczu brzuszego z częstością maksymalną i średnią.

Na podstawie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego stwierdzono, że ciśnienie tętnicze koreluje dodatnio z masą ciała, BMI (z wyjątkiem ciśnienia rozkurczowego w dzień i średniego) oraz LBM a ujemnie z procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Wykazano, że współczynnik korelacji między ciśnieniem skurczowym i ciśnieniem tętna jest ponad dwukrotnie wyższy niż między ciśnieniem rozkurczowym i ciśnieniem tętna. Wykazano dodatnią korelację między ciśnieniem tętniczym a wskaźnikami otyłości brzusznej.

Na podstawie badań echokardiograficznych stwierdzono, że całkowita oraz beztłuszczowa masa ciała korelują dodatnio z wymiarem rozkurczowym i skurczowym lewej komory serca,

z wymiarem rozkurczowym prawej komory, grubością przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory oraz masą lewej komory. Parametry te korelują także dodatnio ze średnicą lewego przedsionka oraz średnicą aorty. Nie stwierdzono istotnej zależności między wskaźnikami nasilenia otyłości a frakcją wyrzutową lewej komory serca.

Wykazano, że indeks masy lewej komory (LVMI^{2,7}) koreluje dodatnio z BMI. Przerost ten w 68,4% przypadków miał charakter koncentryczny, a w 31,6% odśrodkowy. Wykazano, że grubość ścian oraz masa lewej komory, a także średnice prawej komory, lewego przedsionka i aorty korelują dodatnio ze wskaźnikami otyłości brzusznej. Wykazano, że frakcja wyrzutowa lewej komory jest wprost proporcjonalna do obwodu pasa, a odwrotnie proporcjonalna do WHR oraz odsetka tłuszczu brzuszego w całkowitej ilości tkanki tłuszczowej organizmu.

Wykazano, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z osobami z normotensją, mają większą grubość ścian, masę i indeks masy lewej komory, większy wymiar rozkurczowy lewej komory, lewego przedsionka i średnicę aorty. Nie stwierdzono natomiast zależności między nadciśnieniem tętniczym a EF. Wykazano, że do przerostu lewej komory dochodzi znacznie częściej u osób z nadciśnieniem tętniczym niż u osób bez nadciśnienia (63,3% vs 38,9%, $p < 0,001$).

Efekty laparoskopowej, rękawowej resekcji żołądka oceniono na podstawie badania 155 pacjentów, którzy zgłaszali się 12 miesięcy po zabiegu bariatrycznym. Pacjenci ci, podczas kwalifikacji do zabiegu, byli w wieku od 18 do 65 lat, średnio $42,0 \pm 10,5$ lata. Ich masa ciała mieściła się w granicach od 80,1 do 191,7 kg, średnio $124,1 \pm 18,4$ kg, zaś BMI od 30,5 do $62,8 \text{ kg/m}^2$, średnio $43,9 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$. U 150 (96,8%) pacjentów wskaźnik masy ciała wynosił co najmniej 35 kg/m^2 , u 121 (78,1%) sięgał $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$, a u 50 (32,3%) wynosił $\geq 45,0 \text{ kg/m}^2$. Pięć pacjentów zostało zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej mimo, że ich BMI było niższe od $35,0 \text{ kg/m}^2$. Spośród nich 3 osoby chorowały na cukrzycę wymagającą stosowania dużych dawek metforminy oraz insuliny w dawkach od 26 do 90 j.m. na dobę.

Wśród 155 badanych pacjentów aż 136 (87,7%) osób miało przed zabiegiem masę ciała przekraczającą o ponad 50% masę idealną. Doktorantka wykazała, że w okresie 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka masa ciała pacjentów obniżyła się od 8,7 do 81,7 kg, średnio o $35,4 \pm 12,6$ kg, co stanowiło od 5,6 do 48,3%, średnio $28,5 \pm 8,7\%$ wyjściowej masy ciała. Wartość BMI zmniejszyła o 2,0 - $23,5 \text{ kg/m}^2$, średnio o $12,5 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$. U 122 (78,7%) osób doszło do redukcji nadmiernej masy ciała o więcej niż 50%, u 65 (41,9%) o ponad 75%, a u 15 (9,7%) nadmierna masa ciała została zniwelowana w całości.

Obwód pasa mierzony przed zabiegiem operacyjnym wynosił od 104 do 160 cm, średnio $128,2 \pm 12,0$ cm. W okresie 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka obserwowano zmniejszenie obwodu pasa średnio o $27,6 \pm 9,6$ cm, obwodu bioder o $24,8 \pm 10,7$ cm oraz wartości WHR o 4,3%. W tym czasie doszło również do redukcji masy tłuszczu brzuszego średnio o $5,0 \pm 2,7$ kg, natomiast odsetek tłuszczu brzuszego w ogólnej masie tkanki tłuszczowej oraz W/BMI wzrosły, odpowiednio o 3,2% oraz o 9,9%.

Wśród badanych pacjentów 45 osób, przed zabiegiem operacyjnym, przyjmowało leki hipolipemizujące. Wśród nich 32 osoby stosowały leki z grupy statyn. Po upływie 12 miesięcy od rękawowej resekcji żołądka leki hipolipemizujące stosowane były przez 22 osoby. Wykazano, że mimo zmniejszenia liczby pacjentów przyjmujących leki hipolipemizujące i redukcji średnich dawek preparatów, w okresie 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka, nastąpiło obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi, średnio o $59,6 \pm 86,7$ mg/dl oraz podwyższenie stężenia HDL o $11,3 \pm 12,1$ mg/dl. Stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości nie uległy w tym czasie istotnym zmianom.

Po upływie 12 miesięcy od operacji bariatrycznej 51 chorych miało nadal zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym 24 pacjentów spełniało kryteria rozpoznania cukrzycy. Leki doustne przyjmowało 22 pacjentów w dawce, średnio, 1764 ± 694 mg/dobę, a 6 leczonych było insuliną w dawce od 8 do 82 j/dobę, średnio $30,7 \pm 26,6$ j.m./dobę. Po rękawowej resekcji żołądka nastąpiło istotne obniżenie średnich wartości glikemii o $19,7 \pm 29,8$ mg/dl (18%) oraz odsetka hemoglobiny glikowanej o $0,70 \pm 1,31\%$ (11,3%). Większy stopień obniżenia glikemii oraz HbA1c obserwowano u pacjentów z cukrzycą, u których te parametry obniżyły się odpowiednio o 50,3 mg/dl (32,9%) i 1,69% (21,2%). U osób bez cukrzycy redukcja glikemii i HbA1c była istotnie mniejsza niż u chorych z cukrzycą i wynosiła odpowiednio 7,4 mg/dl (8,2%), $p < 0,001$ oraz 0,4% (7,3%), $p < 0,001$.

Stwierdzono, że w okresie 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka doszło u pacjentów do zwolnienia częstości serca: minimalnej o $6,6 \pm 7,2$ /min, maksymalnej o $5,7 \pm 18,1$ /min i średniej o $7,6 \pm 8,0$ /min. Monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera pozwoliło stwierdzić, że w okresie 12 miesięcy po rękawowej resekcji żołądka nastąpiło u pacjentów obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Na podstawie przeprowadzonych przed i po zabiegu bariatrycznym badań echokardiograficznych wykazano, że w okresie 12 miesięcy od zabiegu operacyjnego doszło do zmniejszenia grubości ścian lewej komory. W okresie pooperacyjnym redukcji uległa średnica aorty średnio o $0,11 \pm 0,29$ cm oraz frakcja wyrzutowa lewej komory o $2,5 \pm 4,6\%$.

Nie obserwowano istotnych zmian wymiarów rozkurczowych lewej i prawej komory serca, wymiaru skurczowego lewej komory i średnicy lewego przedsionka.

Na uwagę zasługuje szczegółowość przeprowadzonych badań, w których rozważono bardzo różne czynniki, które mogły mieć wpływ na końcowy rezultat leczenia chorego otyłego.

W omówieniu wyników i dyskusji Doktorantka systematycznie omawia wyniki swoich badań wykazując umiejętność wyważonej, opartej na wysokiej wiedzy, interpretacji własnych obserwacji w konfrontacji z wynikami badań innych autorów. Dyskusja prowadzona jest ciekawie z właściwymi odniesieniami do aktualnego piśmiennictwa rangi światowej.

Na podstawie uzyskanych wyników Autorka wysnuła 6 wniosków:

1. Otyłość przyczynia się do przyspieszenia częstości serca oraz do wzrostu ciśnienia tętniczego: skurczowego u kobiet oraz skurczowego i rozkurczowego u mężczyzn.
2. Otyłość, a zwłaszcza otyłość brzuszna, przyczynia się do przerostu oraz rozkurczowej dysfunkcji lewej komory serca, a współistnienie otyłości i nadciśnienia tętniczego sprzyja koncentrycznemu przerostowi lewej komory.
3. Rękawowa resekcja żołądka powoduje remisję cukrzycy oraz korzystnie wpływa na zaburzenia lipidowe, przez podwyższenie stężenia HDL i obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy krwi.
4. Rękawowa resekcja żołądka przyczynia się do zwolnienia częstości serca oraz obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u osób z otyłością.
5. Rękawowa resekcja żołądka powoduje zmniejszenie grubości ścian i masy lewej komory oraz obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Liczba wniosków przewyższa postawione cele pracy. Proponuję połączyć w jeden wniosek pkt 3,4,5. Z punktu widzenia recenzenta: czy Doktorantka przeanalizował zbijając materiał do tej pracy okres przygotowania do operacji: czy i jak długo chorzy byli przygotowywani do operacji i czy te czynniki mogły mieć wpływ na wyniki leczenia?

Rozprawę kończy syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 212 pozycji piśmiennictwa właściwie dobrane i przypisanego w tekście pracy.

Całość rozprawy została przygotowana bardzo starannie. Wyniki uzyskane w pracy są niezmiernie istotne i pokazują nam, że chirurgiczne leczenie otyłości ma swoją ugruntowaną

pozycję. Uwagi zawarte w recenzji nie umniejszają wartości naukowej dysertacji. Wykazuje ona niewątpliwie, że Doktorantka dobrze opanowała „warsztat naukowy”.

Uważam, że lek. Agata Bogołowska-Stieblich uzyskała interesujące wyniki mające oprócz znaczenia poznawczego także znaczenie praktyczne. Przedstawioną mi do oceny pracę oceniam wysoko. Odpowiada ona w pełni wymogom stawianym tego rodzaju rozprawom. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Agaty Bogołowskiej-Stieblich do dalszych etapów przewodu doktorskiego.