Dr hab. med. Jacek Lewandowski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet medyczny
Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Anny Głuszewskiej zatytułowanej: **„Impact of bariatric surgery on blood pressure and blood vessels - prospective observation" (Wpływ zabiegu bariatrycznego na ciśnienie tętnicze i stan naczyń – obserwacja prospektywna).**

Otyłość stanowi istotny problem epidemiologiczny i kliniczny. Na przestrzeni ostatnich 30 lat, zarówno w krajach uprzemysłowionych jak i mniej zamożnych ilość osób otyłych uległa potrojeniu. Na całym świecie liczbę osób dorosłych z nadwagą szacuje się na 2 mld, w tym 600 mln to osoby otyłe. W Polsce nadwagę ma trzech na pięciu dorosłych obywateli. Co czwarty jest otyły, a wkrótce co trzecia osoba dorosła będzie otyła. Na 300 tys. określa się liczbę osób z otyłością olbrzymią czyli z BMI (ang. Body Mass Index) > 40 kg/m$^2$. Nadmierna masa ciała jest ważnym problemem zdrowotnym. Stanowi ona piąty najczęstszy czynnik ryzyka zgonów i odpowiada za blisko 3 mln zgonów rocznie na całym świecie. Wzrost BMI z 25 kg/m$^2$ o 5 kg/m$^2$ powoduje wzrost śmiertelności o 30% a co 3 osoba z BMI > 40 kg/m$^2$ umiera w ciągu 10 lat. Otyłość przyczynia się do rozwoju licznych chorób, z których najczęstsze to cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, obturacyjnym bezdech podczas snu, przewlekły zespół wieńcowy, zaburzenia lipidowe oraz niektóre nowotwory. Nadwaga i otyłość współistnieją u blisko 60% chorych na nadciśnienie tętnicze i u 80% chorych na cukrzycę typu 2. Pomimo licznych badań, nadal nie są poznane wszystkie patomechanizmy wiążące otyłość i otyłość olbrzymią z rozwojem wymienionych chorób. Ich poznanie pozwoli na lepsze zrozumienie patogenezy powikłań i wprowadzenie ukierunkowanych metod leczenia. Do mało poznanych należą czynniki odpowiedzialne za ryzyko rezydualne, obserwowane pomimo leczenia chorych. Terapia nadwagi i otyłości pozostaje dużym wyzwaniem. Modyfikacje stylu życia prowadzące do redukcji masy ciała pozostają mało

efektywne. Około 90% chorych nie współpracuje w czasie leczenia. Kilkuletnia wytrwałość w utrzymaniu masy ciała pozostaje bardzo niska. Nadzieje budzą nowe formy farmakologicznej redukcji masy ciała. Mimo to, zarówno modyfikacje stylu życia jak i farmakoterapia są nieskuteczne u chorych z otyłością a zwłaszcza z otyłością olbrzymią. Szansę na redukcję ponad 20% masy ciała stanowi u tych chorych leczenie bariatryczne. Ma ono na celu nie tylko redukcję i utrzymanie obniżonej masy. Bariatria ma również zahamować nieprawidłowości prowadzące do rozwoju powikłań i wtórnie wydłużyć życie chorych. Zważywszy na przedstawione fakty zajęcie się przez Doktorantkę problemem efektów leczenia bariatrycznego chorych z otyłością olbrzymią jest w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do oceny praca doktorska lekarki Anny Głuszewskiej pt. „**Impact of bariatric surgery on blood pressure and blood vessels - prospective observation" (Wpływ zabiegu bariatrycznego na ciśnienie tętnicze i stan naczyń – obserwacja prospektywna)** została wykonana w **Klinice Chorób Wewnętrznych i Geriatrii,** Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, pod kierunkiem dr hab. n. med. Barbary Gryglewskiej, profesor UJ.
Na przedstawioną do recenzji pracę doktorską lekarki Anny Głuszewskiej składa się omówienie cyklu trzech oryginalnych badań opublikowanych w recenzowanych czasopismach o wysokim łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) równym 8,88.

W skład dysertacji wchodzą następujące prace:
1/ Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med.* 2019;60:39-45. doi:10.1016/ j.ejim. 2018.10.022
2/ Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, et al. Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70 (6): 10.26402/ jpp. 2019.6.09. doi:10.26402/jpp.2019.6.09
3/ Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, et al. Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery. *Microcirculation.* 2020;27(3):e12600. doi:10.1111/micc.12600

We dwóch wymienionych publikacjach Doktorantka jest, co zasługuje na podkreślenie, pierwszym a w jednej drugim autorem.

Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska ma przejrzysty i logiczny układ. W rozdziale 1 i 2 przedstawiono skróty stosowane w manuskrypcie oraz wykaz opublikowanych prac badawczych. W rozdziale 3, stanowiącym wprowadzenie Doktorantka zarysowuje przedmiot swoich badań. Doktorantka opisuje epidemiologię otyłości, znaczenie kliniczne otyłości oraz postępowanie terapeutyczne ze szczególnym uwzględnieniem leczenia bariatrycznego. Autorka zwraca uwagę, że pomimo dobrych efektów leczenia bariatrycznego u chorych nadal obecne jest ryzyko rezydualne. Do tej pory nie są dokładnie znane wszystkie czynniki odpowiadające za utrzymywanie się ryzyka rezydualnego. Do czynników opisanych należą nadciśnienie tętnicze oraz zmiany czynnościowe i strukturalne układu krążenia. Nie są one jednak dostatecznie zbadane w tej grupie pacjentów z otyłością olbrzymią. Doktorantka w krytyczny sposób zarysowuje obecny stan wiedzy na temat nadciśnienia tętniczego, jego wartości średnich w pomiarze automatycznym, profilu dobowego oraz zmienności ciśnienia. Odnosi się również do stanu wiedzy na temat stanu śródbłonka, zmian miażdżycowych i metod ich badania. Omawia również znaczenie i zmiany w stężeniu substancji wazoaktywnych u chorych z otyłością. W mojej opinii Doktorantka zwięźle i przekonująco uzasadnia celowość podjęcia swoich badań.

W rozdziale 4 Doktorantka formułuje hipotezy badawcze i stawia spójne cele badań do których trudno mieć jakiekolwiek uwagi.

W kolejnym rozdziale Doktorantka charakteryzuje grupę badanych pacjentów, przedstawia kryteria włączenia i wykluczenia z badań. Dodatkowo opisana jest metodyka wykonanych badań: pomiaru całodobowego ciśnienia, oceny zależnej i niezależnej od funkcji śródbłonka rozszerzalności tętnicy ramiennej, pomiaru kompleksu intima-media i metodyka badania mikrokrążenia laserową przeływometrią dopplerowską. W rozdziale tym opisane są również analizy biochemiczne a także metody statystyczne stosowane podczas analizy danych.

W rozdziale 6, 7 i 8 Doktorantka podsumowuje wyniki poszczególnych publikacji, omawia je krytycznie i formułuje wnioski.

W pierwszej z omawianego cyklu publikacji oceniono 90 chorych (40% mężczyzn) w średnim wieku 41.7±11.3 lat ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (74.4% chorych),

zaburzeniami lipidowymi (85.5%) oraz cukrzycą (22.2%) i stanem przedcukrzycowym (20%). Średnia masa ciała wynosiła 137.3±24.5 kg a BMI 46.7±5.7 kg/m2. Chorych leczono bariatrycznie i oceniono ponownie po 10 dniach i 6 miesiącach po zabiegu. Celem badania była ocena zmian wskaźników mogących potencjalnie odpowiadać za ryzyko rezydualne czyli wartości średnich ciśnienia tętniczego, jego profilu dobowego oraz zmienności ciśnienia tętniczego przed i po leczeniu zabiegowym. W 6 miesiącu po zabiegu masa ciała obniżyła się o 35.4±9.98 kg a BMI spadło do 35.5±5.1 kg/m2. Po zabiegu, tak po 10 dniach jak i po 6 miesiącach obniżyło się gabinetowe skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) ciśnienie tętnicze. W wykonanym pomiarze całodobowym ciśnienia obserwowano także spadek całodobowego, dziennego i nocnego SBP oraz DBP po 10 dniach i po 6 miesiącach. Dodatkowo w porównaniu do wartości sprzed zabiegu obserwowano spadek zmienności SBP i DBP przedstawionej jako ważone względem czasu średnie odchylenie standardowe (wSD). W przypadku średniej realnej zmienności ciśnienia (ARV) jej obniżenie stwierdzono już po 10 dniach dla DBP a po pół roku dla SBP. Nie obserwowano zmian w profilu dobowym ciśnień. Obserwowana poprawa wartości średnich SBP i DBP oraz wSD i ARV obecna była tylko w podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo po zabiegu zauważono poprawę wskaźników biochemicznych: glukozy, HbA1c, cholesterolu i hsCRP a także leptyny i insuliny. Podczas analizy znaleziono także liczne korelacje pomiędzy wskaźnikami zmienności a BMI, hsCRP i leptyną oraz insuliną. Utrzymywały się one po 6 miesiącach od zabiegu w odniesieniu do leptyny i nocnego DBP i BMI i ARVDBP. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że leczenie bariatryczne otyłości olbrzymiej już na wczesnym okresie skutkuje obniżeniem ciśnienia i jego zmienności oraz poprawą wybranych wskaźników metabolicznych. Należy podkreślić, że jest to pierwsza oryginalna praca oceniająca zmiany ciśnienia i jego zmienności w tak krótkim okresie po zabiegu.

W drugiej pracy analizowano dane 71 chorych w śr. wieku 45.6±10.9 lat i z BMI 47.7-±6.1 kg/m$^2$,(45% mężczyzn). W badaniu oceniono zależne od przepływu (ang. Flow-Mediated Dilatation, FMD) oraz od nitrogliceryny (ang. Nitroglicerine Mediatel Dilatation, NMD), poszerzenie naczynia oraz grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (ang. carotid Intima Media Thickness, IMT) przed i po 10 dniach oraz pół roku od zabiegu bariatrycznego. Pół roku po zabiegu wykazano poprawę w zakresie FMD (mediana 6.2 (2.9-10.3) vs 8.5 (6.1-16.6). Nie wykazano zmian w zakresie NMD. IMT zmniejszyła się dopiero po półrocznej

obserwacji. Zmiany FMD były szczególnie zaznaczone w podgrupie mężczyzn, chorych na nadciśnienie tętnicze i podgrupie leczonej metodą wyłączenia żołądkowego typu Roux-en-Y. Podgrupy te charakteryzowały się gorszymi wskaźnikami klinicznymi w tym np. mężczyźni mieli wyższe BMI, ciśnienie tętnicze i większą częstość chorób współistniejących. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy FMD a wskaźnikami antropometrycznymi i laboratoryjnymi w całej grupie i podgrupach. Obecna była korelacja między zmianą FMD a zmianą stężenia leptyny po pół roku oraz zmiana FMD i adiponektyny przed i po 10 dniach od zabiegu. IMT korelowało dodatnio z BMI. W podsumowaniu Autorka zauważa, że leczenie bariatryczne wpływa na poprawę funkcji śródbłonka i subkliniczne markery miażdżycy, choć w różnym stopniu są one zależne od charakterystyki podgrup. Z kolei brak zmian w NMD może świadczyć o obecności przetrwałych zmian w łożysku naczyniowym.

W 3 publikacji u 88 osób w wieku 42.1±11.2 lat, ze średnim BMI 47.2±6 kg/m2 (40.5% mężczyzn) oceniono wpływ zabiegu bariatrycznego na funkcję mikrokrążenia. Zastosowano laserową przepływometrię dopplerowską i zbadano przepływ podstawowy oraz po okluzji naczynia w analizie czasowej z oceną wartości szczytowej przepływu (PF), czasu do osiągnięcia przepływu maksymalnego (TM) oraz obszar przekrwienia (AH). Dodatkowo wykonano analizę częstotliwościową stosując szybką transformację Fouriera. Po 6 miesiącach stwierdzono, że TM w okresie przekrwienia po okluzji uległ istotnemu skróceniu a, pole pod krzywą oraz moc widma przepływów podczas pookluzyjnej reakcji przekrwiennej uległy zwiększeniu. Moc widma przepływu w czasie pookluzyjnej reakcji przekrwiennej była zależna w głównej mierze od śródbłonka i mięśni gładkich. Nie obserwowano zmian w przepływie bezpośrednio po 10 dniach od leczenia zabiegowego. W czasie analizy wyników w podgrupach okazało się, że zmiany przepływu podczas pookluzyjnej reakcji przekrwiennej miały miejsce głównie w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze. W przypadku osób z i bez cukrzycy po 6 miesiącach wzrost całkowitej mocy przepływu wystąpił tylko w pierwszej z grup. W analizie regresji stwierdzono, że 50% wariancji TM zależało od całodobowych wartości SBP, DBP, HbA1c i obwodu pasa ocenionych po pól roku. Zmiany całkowitej mocy widma przepływów podczas pookluzyjnej reakcji przekrwiennej były zależne od wieku, różnic w obwodzie pasa i hsCRP. W analizie regresji predykatorami wyjaśniającymi 38% zmienność różnic aktywności naczynioruchowej zależnej od śródbłonka były: zmiana BMI, HbA1c oraz leptyna i adiponektyna. A zatem w podsumowaniu stwierdzono, że poprawa funkcji

mikrokrążenia po 6 miesiącach od zabiegu u osób z otyłością olbrzymią ma miejsce głównie u osób z nadciśnieniem tętniczym a wskaźniki antropometryczne, metaboliczne i adiponektyna wpływają na wielkość pookluzyjnego przepływu.

Wszystkie przedstawione badania opublikowano w recenzowanych czasopismach a zatem poddano je już krytycznej analizie. Niemniej jednak mam do prac następujące pytania/uwagi:

1/ Wśród badanych chorych rozpoznawano obturacyjny bezdech w czasie snu. W publikacji 1 było to 12.2% chorych. Rozpoznanie oparto tylko na kwestionariuszu. Warto u takich chorych wykonać przesiewowe badanie polisomnograficzne, albo skorzystać z pomiaru obwodu szyi skorygowanej o wzrost. Można domniemywać, że zmniejszenie nasilenia zespołu lub jego ustąpienie mogło mieć wpływ na oceniane w badaniach wskaźniki.

2/ W badaniach podano odsetki chorych stosujących leki hipotensyjne. W pierwszej pracy 1/3 chorych przyjmowała beta adrenolityki a blisko 15% antagonistów wapnia. W związku z redukcją ciśnienia po zabiegu zmieniały się zapewne rodzaje i dawki leków lub leki odstawiano. Czy te zmiany mogły modyfikować uzyskane wyniki np. w odniesieniu do zmienności ciśnienia, FMD lub NMD?

3/ W dysertacji Autorka posługuje się często terminem poziom w odniesieniu do stężenia substancji np. spadek poziomu leptyny i insuliny - str 30. Oczywiście poprawne jest stosowanie terminu stężenie.

W dalszej części doktoratu zawarte są streszczenia prac w j. polskim i angielskim, wykaz cytowanego piśmiennictwa, kserokopie publikacji oraz oświadczenia współautorów.

W podsumowaniu należy podkreślić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi spójną merytorycznie całość opartą na 3 bardzo dobrych publikacjach. Rozprawa napisana jest w sposób zwarty i logiczny a jej szata edytorska jest wzorowa. Dysertacja dowodzi również bardzo dobrego warsztatu naukowego Doktorantki.

Wniosek końcowy:

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarki Anny Głuszewskiej: **„Impact of bariatric surgery on blood pressure and blood vessels - prospective observation" (Wpływ zabiegu bariatrycznego na ciśnienie tętnicze i stan naczyń – obserwacja prospektywna).**

w pełni odpowiada wymogom *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668, z późn. zm).* Rozprawa i składające się na nią publikacje cyklu stanowią oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Przedstawiona rozprawa dowodzi wiedzy Kandydatki do stopnia naukowego doktora oraz jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Uwagi zawarte w powyższej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę przedstawionej pracy. W związku z tym wnioskuję do Rady Dyscyplin Nauk medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuję także o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. med. Jacek Lewandowski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego
i Angiologii Warszawskiego Uniwersytety Medycznego.
Warszawa 04.06.2020