

Streszczenie pracy doktorskiej lek. 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”

Wprowadzenie: Leczenie operacyjne otyłości olbrzymiej wykazuje istotną przewagę nad zachowawczym nie tylko w zakresie spadku masy ciała, ale także jakości życia, kontroli i zapobiegania chorobom współistniejącym oraz zmniejszenia śmiertelności z przyczyn ogólnych jak i sercowo- naczyniowych (CV). Operacje bariatryczne wiążą się z redukcją klasycznych czynników ryzyka CV takich jak hiperlipemia, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Poziom ryzyka, który pozostaje mimo wdrożenia właściwych metod postępowania określa się mianem ryzyka rezydualnego U chorych po leczeniu operacyjnym otyłości może on zależeć od zaburzeń w dobowym profilu i zmienności ciśnienia tętniczego oraz zmian czynnościowych i strukturalnych naczyń.

Cel pracy: Celem pracy była ocena profilu dobowego i zmienności ciśnienia tętniczego oraz zmian naczyniowych czynnościowych i strukturalnych, w okresie 10 dni oraz 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym otyłości oraz oszacowanie związku tych parametrów z czynnikami metabolicznymi, hormonalnymi oraz parametrami stanu zapalnego.

Materiał i metody: Badaniem objęto chorych z otyłością olbrzymią, którzy spełniali kryteria kwalifikujące do zabiegu bariatrycznego. Średni wiek badanych populacji w poszczególnych analizach wynosił od $41,8 \pm 11,4$ do $45,5 \pm 10,9$ lat. U chorych wykonywano zabiegi wyłączenia żołądkowego typu Roux-en-Y (RYGB) lub rękawową resekcję żołądka (SG) zgodnie z kwalifikacją chirurgiczną. Pacjentów oceniano w okresie przedoperacyjnym, 10 dni i 6 miesięcy po zabiegu. Wyjściowo przeprowadzono badanie ankietowe obejmujące podstawowe dane demograficzne, wywiad chorobowy, wywiad dotyczący aktualnie stosowanych leków, palenia tytoniu, obecności bezdechu sennego oraz przeprowadzono badanie fizykalne. Ponadto przed zabiegiem oraz 2-krotnie po zabiegu (w okresie 10 dni oraz 6 miesięcy) wykonano pomiary antropometryczne, pobierano krew do badań laboratoryjnych wykonano pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego oraz 24- godzinne monitorowanie ciśnienie (ABPM) z oceną ciśnień średnich oraz dobowej zmienności ciśnienia, ocenę rozszerzalności tętnicy ramieniowej w odpowiedzi na reaktywne przekrwienie (FMD) oraz po prowokacji nitrogliceryną (NMD), pomiar ultrasonograficzny kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (IMT) oraz badanie przepływów w obrębie mikrokrążenia skórniego w warunkach spoczynkowych oraz po prowokacji bodźcem niedokrwiennym (PORH) z wykorzystaniem laserowej Dopplerowskiej przepływometrii (LDF). Na podstawie badań laboratoryjnych oceniano stężenia lipidów, glukozy, HbA1c, insuliny, leptyny, adiponektyna, hsCRP i wyliczano wskaźnik HOMA-IR.

Wyniki: Analiza zmian ciśnienia objęła 90 osób. Wartości ciśnienia znacznie spadły zarówno w pomiarze gabinetowym jak i w ABPM po 10 dniach i pół roku od interwencji. Nastąpiło także znaczące zmniejszenie średnich wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w ABPM w ciągu całej doby ($122,18 \pm 10,75/69,73 \pm 6,94$ vs $114,68 \pm 9,69/65,4 \pm 1,03$ vs $114,51 \pm 9,9/67,91 \pm 6,93$), w czasie dnia ($125 \pm 10,63 \pm 73,32 \pm 6,85$ vs $118,04 \pm 10,18/68,74 \pm 6,57$ vs $118,28 \pm 11,55/71,46 \pm 7,83$) oraz w nocy ($117,56 \pm 13,01/62 \pm 9,19$ vs $108,04 \pm 10,18/59,45 \pm 7,02$ vs $107,28 \pm 11,55/71,46 \pm 7,83$). Ponadto wystąpiła redukcja dobowej zmienności SBP i DPB wyrażona jako ważone względem czasu średnie odchylenie standardowe (wSD: $13,04 \pm 2,55/12,16 \pm 1,7$ vs $11,72 \pm 0,35/10,6 \pm 1,94$ vs $11,57 \pm 2,57/10,33 \pm 2,23$). Spadek średniej realnej zmienności ciśnienia tętniczego (ARV) dla DBP widoczny był już 10 dni po zabiegu ($10,03 \pm 2,04$ vs $8,87 \pm 1,39$), z redukcją AVR dla SBP i dalszą redukcją AVR dla DBP po pół roku ($10,14 \pm 2,5/10,03 \pm 2,04$ vs $8,63 \pm 1,1/7,85 \pm 1,42$). Analiza podgrup wykazała, iż istotne statystycznie zmiany średnich wartości oraz zmienności ciśnienia tętniczego obserwowane były w wyłącznie w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Poziomy glukozy, HbA1c, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i hsCRP, leptyny i insuliny oraz wskaźnik HOMA-IR zmniejszyły się po interwencji, poziom adiponektyny i cholesterolu HDL znacznie wzrósł. W analizie korelacji stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy BMI a nocnym wSD DBP ($r=0,35$), AVR SBP ($r=0,33$), AVR DBP ($r=0,31$), ponadto pomiędzy hsCRP a nocnym wSD DBP ($r=0,29$). Dodatnia korelacja występowała również między poziomem insuliny oraz 24- godzinnym SBP ($r=0,32$), dziennym SBP ($r=0,28$) i nocnym SBP ($r=0,37$). Poziomy leptyny dodatnio korelowały z 24-godzinnym wSD DBP ($r=0,23$), dziennym wSD DBP ($r=0,29$), AVR DBP ($r=0,23$) oraz ujemnie z DBP z okresu całej doby ($r=-0,27$), dziennym ($r=-0,25$) oraz nocnym ($r=-0,26$). Po sześciu miesiącach obserwacji korelacje występowały jedynie między leptyną oraz nocnym DBP ($r=-0,32$) oraz między BMI i ARV DBP ($r=0,42$). W badaniu nie wykazano zmian w zakresie nocnego spadku ciśnienia (dipping).

Analiza FMD, NMD oraz IMT dotyczyła 71 chorych. W pracy wykazano istotny statystycznie wzrost wartości FMD w okresie pół roku po interwencji (mediana [IQR] 6,2 [2,9-10,3] vs 8,5 [6,1-16,6]). Nie wykazano zmian w NMD ani w 10 dni ani po pół roku. Po 6 miesiącach od zabiegu zmniejszyła się także IMT (mediana [IQR] 0,6 [0,5-0,7] vs 0,6 [0,5-0,6]mm). Nie stwierdzono istotnych zmian IMT w okresie 10 dni po zabiegu operacyjnym. Analiza podgrup wykazała, że parametry FMD uległy znacznej poprawie po 6 miesiącach głównie u mężczyzn, chorych z nadciśnieniem oraz w podgrupie RYGB. Zaobserwowana została dodatnia korelacja między zmianą FMD oraz zmianą stężeń leptyny w czasie pół roku po zabiegu w stosunku do wartości wyjściowych ($r=0,27$), także pomiędzy zmianą FMD i zmianą poziomu adiponektyny między okresem przedoperacyjnym i 10 dni po zabiegu ($r=0,29$). IMT korelowało dodatnio z BMI ($r=0,29$). W regresji wieloczynnikowej, w modelu zawierającym płeć, wiek oraz typ operacji nie wykazano istotnych zależności między FMD czy IMT a zmianami BMI, hsCRP, insuliny, adiponektyny, leptyny, glukozy, HbA1c.

Analiza reaktywności naczyń mikrokrążenia objęła 88 osób. W okresie 0,5 roku od zabiegu operacyjnego czas od osiągnięcia maksymalnych przepływów w obrębie mikrokrążenia w okresie przekrwienia po okluzji uległ znaczącemu skróceniu (2.4 ± 1.7 vs 2.1 ± 1.0 s), pole pod krzywą przekrwienia (1027 ± 791 vs 1386 ± 699 AU*s), a także całkowita moc widma przepływów PORH (0.13 ± 0.09 vs 0.18 ± 0.08) uległy zwiększeniu. Moc widma PORH zwiększyła się głównie dzięki intensyfikacji mocy widma pochodzenia śródłonkowego i miogennego. Parametry LDF nie uległy zmianie w 10 dni po zabiegu chirurgicznym. Analiza danych uzyskanych w podgrupach wykazała, że zmiany parametrów PORH dotyczą głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym. W analizie regresji wykazano, że 50% wariancji TM jest zależne od zmian obwodu pasa, poziomu HbA1c, SBP i DBP z całej doby w 6 miesięcy po operacji bariatrycznej. Zmiany całkowitej mocy widma przepływów PORH zależały od wieku, różnic obwodu pasa oraz poziomu hsCRP. W modelu regresji pozwalającym przewidywać 38% zmienności mocy widma zależnej od śródłonka znalazły się 4 predyktory: zmiany BMI, adiponektyny, leptyny i hemoglobiny A1c. Modele regresji zmian obszaru przekrwienia i aktywności miogennej PORH nie były statystycznie istotne.

Wnioski: Operacyjne leczenie otyłości korzystnie modyfikuje profil ciśnienia tętniczego oraz dobową zmienność ciśnienia już 10 dni po zabiegu i efekt też utrzymuje się w 6 miesięcy po interwencji. Spadek średnich wartości ciśnienia w całodobowym monitorowaniu, a także redukcja dobowej zmienności ciśnienia tętniczego występuje głównie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wczesne markery miażdżycy ulegają modyfikacji u chorych z otyłością olbrzymią po operacji bariatrycznej dopiero pół roku od zabiegu. Poprawa rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu jest obserwowana głównie u mężczyzn, osób z nadciśnieniem oraz chorych poddawanych wyłączeniu żołądkowemu typu Roux-en-Y. Reaktywność naczyń mikrokrążenia ulega poprawie u chorych z otyłością olbrzymią po zabiegu bariatrycznym dopiero po pół roku od interwencji chirurgicznej i dotyczy głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Zmiany antropometryczne, poprawa wskaźników metabolicznych, zmiany stężenia adipokin oraz parametrów stanu zapalnego mogą przyczyniać się do modyfikacji profilu i zmienności dobowej ciśnienia tętniczego oraz poprawy funkcji naczyń krwionośnych.

Summary

Introduction: The surgical treatment of extreme obesity has demonstrated significant advantages over conservative methods not only in terms of weight loss, but also in the quality of life, control and prevention of comorbidities and reduction of mortality due to general and cardiovascular (CV) reasons. Bariatric surgery is associated with the reduction of classic CV risk factors such as hyperlipemia, diabetes and hypertension. The level of risk that remains despite the implementation of appropriate management methods is called residual risk. In obese patients after surgical treatment, it may depend on disturbances in the daily profile and variability of blood pressure as well as functional and structural changes in the vessels.

Aim of the study: The aim of the study was to assess the daily profile and variability of blood pressure as well as functional and structural vascular changes within 10 days and 6 months after surgical treatment of obesity and to evaluate the relationship of these parameters with metabolic, hormonal and inflammatory parameters.

Patients and methods: The study included patients with severe obesity who met the eligibility criteria for bariatric surgery. The average age of the studied populations in separate analyses ranged from 41.8 ± 11.4 to 45.5 ± 10.9 years. Patients underwent Roux-en-Y (RYGB) gastrectomy or sleeve gastrectomy (SG) according to surgical qualification. Initially, a survey was carried out covering basic demographics, medical history, current treatment, smoking, sleep apnea and physical examination. The following procedures were performed in the preoperative period, 10 days and 6 months after surgery: anthropometric measurements, blood sampling, office blood pressure (PB) measurements and 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) with assessment of average BP values and BP variability, measurements of flow mediated dilation (FMD) and nitro-glycerine mediated dilation (NMD), ultrasound measurement of the intima-media thickness of carotid artery (IMT) complex and registration of skin microcirculation flows at rest and after ischemic stimulation (PORH) using laser Doppler flowmetry (LDF). Lipid profile, levels of glucose, HbA1c, insulin, leptin, adiponectin, hsCRP were assessed based on laboratory tests and the HOMA-IR index was calculated.

Results: Analysis of blood pressure changes was performed in 90 obese patients. Pressure values decreased significantly both in the office and ABPM measurements after 10 days and a half years after the surgical intervention. The significant reduction of mean values of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures in ABPM was observed during 24-hours ($122.18 \pm 10.75 / 69.73 \pm 6.94$ vs $114.68 \pm 9.69 / 65.4 \pm 1.03$ vs $114.51 \pm 9.9 / 67.91 \pm 6.93$), during the day ($125 \pm 10.63 \pm 73.32 \pm 6.85$ vs $118.04 \pm 10.18 / 68, 74 \pm 6.57$ vs $118.28 \pm 11.55 / 71.46 \pm 7.83$) and at night ($117.56 \pm 13.01 / 62 \pm 9.19$ vs $108.04 \pm 10.18 / 59, 45 \pm 7.02$ vs $107.28 \pm 11.55 / 71.46 \pm 7.83$). In addition, there was a reduction in variability of SBP and DPB expressed as time weighted mean standard deviation (wSD: $13.04 \pm 2.55 / 12.16 \pm 1.7$ vs $11.72 \pm 0.35 / 10.6 \pm 1.94$ vs $11,57 \pm 2.57 / 10.33 \pm 2.23$). A decrease of average real blood pressure variability (ARV) for DBP was already visible 10 days after surgery (10.03 ± 2.04 vs 8.87 ± 1.39), with a reduction of AVR for SBP for DBP after half a year ($10.14 \pm 2.5 / 10.03 \pm 2.04$ vs $8.63 \pm 1.1 / 7.85 \pm 1.42$). Subgroup analysis showed that statistically significant changes in mean values and BP variability were observed only in the group of patients with hypertension. Glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL and hsCRP cholesterol, leptin and insulin levels and HOMA-IR decreased after intervention, levels of adiponectin and HDL cholesterol increased. Positive correlations were found between BMI and night wSD DBP ($r = 0.35$), AVR SBP ($r = 0.33$), AVR DBP ($r = 0.31$), between hsCRP and night wSD DBP ($r = 0.29$). A positive correlation also occurred between insulin levels and 24-hour SBP ($r = 0.32$), day SBP ($r = 0.28$) and night SBP ($r = 0.37$). Leptin levels positively correlated with 24-hour wSD DBP ($r = 0.23$), daily wSD DBP ($r = 0.29$), AVR DBP ($r = 0.23$) and negatively with DBP from the whole day ($r = -0.27$), daytime ($r = -0.25$) and nighttime ($r = -0.26$). After six months of follow-up, correlations between leptin and nocturnal DBP ($r = -0.32$) and between BMI and ARV DBP ($r = 0.42$) were found. The study showed no change in nighttime pressure dipping.

Analysis of FMD, NMD and IMT changes was performed in 71 patients. Significant increase of FMD was observed within six months after the intervention (median [IQR] $6.2 [2.9-10.3]$ vs $8.5 [6.1-16.6]$). There were no changes of NMD after 10 days or half a year. IMT decrease (median [IQR] $0.6 [0.5-0.7]$ vs $0.6 [0.5-0.6]$ mm) was observed 6 months after the procedure without IMT changes within 10 days after surgery. Subgroup analysis showed that FMD parameters improved significantly mainly in men, patients with hypertension and in the RYGB subgroup. A positive correlation was observed between the variations of FMD and the variations of leptin levels within six months after surgery from baseline ($r = 0.27$), and also between the variations of FMD and adiponectin levels within preoperative period and 10 days after surgery ($r = 0, 29$). IMT was positively correlated with BMI ($r =$

0.29). In multifactorial regression, in the model containing sex, age and type of surgery, no significant correlation was found between FMD or IMT and changes in BMI, hsCRP, insulin, adiponectin, leptin, glucose, HBA1C.

Analysis of microcirculatory vascular reactivity was performed in 88 people. The time to reaching maximum microcirculation flows (TM) after occlusion has significantly decreased (2.4 ± 1.7 vs 2.1 ± 1.0 s), the area under the hyperaemia curve (1027 ± 791 vs 1386 ± 699 AU * s), as well as the total power of PORH (0.13 ± 0.09 vs 0.18 ± 0.08) increased within six months after surgery. The total power of PORH increased mainly due to the power intensification of endothelial and myogenic origin. LDF parameters did not change 10 days after surgery. Analysis of the data obtained in the subgroups showed that changes in PORH parameters were mainly observed in patients with hypertension. Regression analysis showed that 50% of TM variance is dependent on changes of waist circumference, HbA1c, SBP and DBP levels after bariatric surgery. Changes in total power spectrum of PORH flows depended on age, waist circumference differences and hsCRP levels. The regression model that predicts 38% of the endothelium-dependent spectrum power variations included 4 predictors: changes in BMI, adiponectin, leptin and hemoglobin A1c. Regression models for changes of the hyperemic area and myogenic activity of PORH were not statistically significant.

Conclusions: Surgical treatment of obesity positively modifies the blood pressure profile and blood pressure variability as early as 10 days after surgery and the effect persists 6 months after the intervention. A decrease of mean blood pressure values in 24-hour monitoring, as well as a reduction of blood pressure variability occur mainly in patients with hypertension. Early markers of atherosclerosis are modified among extremely obese patients within 6 months after bariatric surgery. Improvement of the flow-mediated dilatation of brachial artery is mainly observed in men, hypertensive patients, and patients undergoing *Y Roux-en-Y gastric bypass*. The reactivity of microcirculation improve after bariatric surgery half a year after surgical intervention and improvement is observed mainly in patients with hypertension. Anthropometric changes, improvement of metabolic indicators, changes in adipokine concentrations and inflammation parameters may contribute to the modification of the profile and variability of blood pressure as well as improvement of the function of blood vessels.