

Prof.dr hab.n. med. Lucjan Pawlicki
emerytowany profesor Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Łódź, 18.03.2020 r

Recenzja pracy doktorskiej
mgr. Agnieszki Wojciechowskiej-Kulik
pt. Wpływ implantacji balonu żołądkowego na wybrane
czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Otyłość i jej następstwa skutkujące przyspieszonym rozwojem chorób metabolicznych, miażdżycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych czy narządu ruchu staje się poważnym problemem socjomedycznym o skali globalnej. Częstość jej występowania narasta w każdej grupie wiekowej, niezależnie od płci, rasy i strefy geograficznej. Czynnikiem sprzyjającymi otyłości jest stosunkowo łatwy dostęp do wysokokalorycznej o znacznym stopniu przetworzenia żywności, złe nawyki żywieniowe stosowane od najmłodszych lat oraz brak lub niedostatek aktywności fizycznej, będącej po części następstwem komputeryzacji, automatyzacji i mechanizacji pracy. Sprzyja to mało aktywnemu trybowi życia nawet podczas wykonywania pracy zarobkowej.

W zapobieganiu i leczeniu otyłości ważną rolę odgrywa zbilansowana niskokaloryczna dieta i kontrolowana aktywność fizyczna. Ponieważ metody te nie zawsze są skuteczne w przypadkach opornych stosowane się chirurgiczne zabiegi bariatryczne takie jak zakładanie opasek żołądkowych czy wytwarzanie pętli omijającej żołądek. Jedną z metod pośrednich poprzedzających operacje bariatryczne lub stanowiącą osobny sposób jej leczenia jest implantacja balonu żołądkowego, który po wypełnieniu odpowiednio skomponowanym płynem zmniejsza objętość żołądka powodując, na drodze mechanicznej i neurohormonalnej, przyspieszone uczucie sytości po jedzeniu i dyskomfort po zbyt obfitym posiłku.

Oprócz wyżej wymienionych najczęstszych przyczyn otyłości w jej patogenezie, w tym zwłaszcza w rozwoju powikłań, istotną rolę

odgrywają również zaburzenia genetyczne oraz metaboliczne. Biorą w nich udział liczne biologicznie aktywne białka i cytokiny oraz inne tzw. czynniki ryzyka, jak hiperlipidemia i hiperglikemia.

Do białek ściśle związanych z metabolizmem tkanki tłuszczowej i otyłością zalicza się leptynę i adiponektynę.

Leptyna nazywana jest hormonem sytości, ponieważ hamuje łaknienie i zwiększa termogenezę poprzez stymulowanie wydatku energetycznego. Produkowana jest w adipocytach tkanki tłuszczowej. To oddziaływanie nie jest w każdym przypadku proste, gdyż podobnie jak w stosunku do insuliny, w otyłości występuje oporność tkankowa na działanie tego białka.

Z kolei adiponektyna, również syntetyzowana przez tkankę tłuszczową, powoduje wzrost insulinowrażliwości i działa przeciwzapalnie zwiększając wytwarzanie IL-10 i hamując syntezę prozapalnej cytokiny - interferonu.

W patogenezie miażdżycy tętnic, dość ściśle powiązanej z otyłością, istotną rolę odgrywają reakcje o charakterze przewlekłego zapalenia, a w leczeniu otyłości istotną rolę oprócz redukcji masy ciała duże znaczenie ma także wyrównanie metaboliczne. Zatem wybór przez Doktorantkę przedmiotu badań znajduje pełne uzasadnienie.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 108 stron wydruku komputerowego, 5 tabel i 22 ryciny, wykaz stosowanych skrótów, zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na przeprowadzenie badań i streszczenie w języku polskim i angielskim.

W pracy można wyodrębnić 5 rozdziałów. W obszernym, liczącym 28 stron bardzo dobrze skonstruowanym wstępie, Autorka w oparciu o piśmiennictwo dokonała prezentacji aktualnych poglądów na patogenezę i leczenie otyłości oraz miażdżycy. Omówiła rolę tkanki tłuszczowej jako gruczołu endokrynnego, a także czynników ryzyka miażdżycy, w tym lipidów, wartości predykcyjnych wielu wskaźników, hiperglikemii i białka C-reaktywnego. Przedstawione

dane świadczą o znakomitej orientacji Doktorantki w omawianych zagadnieniach i w pełni uzasadniają celowość podjętych badań.

Autorka postawiła sobie za cel ocenę wpływu implantacji balonu żołądkowego u osób z otyłością na zachowanie się stężenia leptyny, adiponektyny, glukozy, hrCRP oraz lipidów krwi. Dodatkowo oceniała parametry antropometryczne takie jak BMI, % tkanki tłuszczowej, WHR, WHtR, VAI, BAI a także wartość prognostyczną wyliczonych wskaźników lep/adipo, Tc/HDL, LDL/HDL i TG/HDL.

Badania wykonała w grupie 90 osób obojga płci, w tym 56 kobiet i 34 mężczyzn ze zdefiniowaną otyłością na podstawie BMI>29,9. Średni wiek badanych wynosił 38 lat. Grupa ta poddana została leczeniu otyłości metodą implantacji balonu dożołądkowego (BIB) przez okres 6 m-cy. Grupę porównawczą zdrowych ochotników w średnim wieku 39 lat stanowiło 18 osób, w tym 10 kobiet i 8 mężczyzn z BMI=25,11.

Podstawowym kryterium kwalifikacyjnym do badań była nieskuteczność leczenia otyłości dietą niskokaloryczną.

Krew do badań pobierano z żył kończyny górnej na skrzep przed implantacją balonu i po jego usunięciu po 6 miesiącach. W tym samym przedziałach czasowych dokonywano pomiarów antropometrycznych i wyliczano prognostyczne wskaźniki.

Wyniki zostały przedstawione w formie tabelarycznej i na wykresach dla całej badanej grupy a także z podziałem wg płci i porównywane z grupą osób z prawidłową masą ciała tak przed jak i po 6-cio miesięcznej implantacji balonu dożołądkowego .

Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została za pomocą programu Statistica 10.0 PL z zastosowaniem testu U Manna-Whitneya dla cech niepowiązanych i testu Wilcoxon dla cech powiązanych. Za statystycznie istotne uznano wyniki o wartości $p<0,005$.

Doktorantka wykazała, że po 6 m-cach stosowania BIB masa ciała w całej badanej grupie uległa istotnemu zmniejszeniu pozostając

jednak nadal wyższa niż w grupie porównawczej, chociaż ubytek masy ciała był znaczny wynosząc średnio 14 kg. Ubytek masy ciała u mężczyzn był większy niż u kobiet wynosząc średnio 20 kg (u kobiet 12 kg) ale wartości te były nadal wyższe niż w grupie porównawczej.

W odniesieniu do BMI wykazano podobny kierunek zmian. Spadek BMI u mężczyzn był średnio ok. 5, a u kobiet ok.4, ale nadal istotnie wyższy niż u zdrowych.

Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w całej grupie obniżyła się statystycznie znamienne, ale u mężczyzn nastąpiła normalizacja tego wskaźnika do wartości podobnych jak w grupie porównawczej, czego nie zaobserwowano u kobiet.

Wskaźnik WHR (talia/biodra) zarówno przed jak i po implantacji balonu był zbliżony do wartości w grupie porównawczej, tak u kobiet jak i u mężczyzn.

Wskaźnik WHtR (talia/wzrost) wyższy niż w grupie porównawczej obniżył się znamienne po implantacji balonu nie ulegając normalizacji tak u kobiet jak i u mężczyzn.

W całej badanej grupie podobnie zachowywały się wskaźniki VAI, BAI i stężenie glukozy i wskaźniki prognostyczne Tchol/HDL, LDL/HDL i TG/HDL.

Stężenie Tch i TG uległo normalizacji osiągając wartości podobne jak w grupie porównawczej, stężenie HDL wzrosło ale nie znamienne statystycznie. Stężenie LDL zmalało ale również nieistotnie statystycznie. Warto zaznaczyć, że u mężczyzn, w przeciwieństwie do kobiet, wskaźnik VAI po 6 m-cach uległ normalizacji, podobnie jak stężenie glukozy i wskaźnik TG/HDL

Stężenie leptyny i wskaźnik lep/adipo w całej grupie uległy istotnemu zmniejszeniu pozostając nadal wyższe niż u zdrowych. W grupie mężczyzn po leczeniu stężenie leptyny uległo normalizacji.

Natomiast stężenie adiponektyny w całej grupie po terapii BIB uległo normalizacji, u kobiet wzrosło do wartości z grupy porównawczej, u mężczyzn terapia balonem pozostała bez wpływu na to stężenie. Wskaźnik lep/adipo po 6 m-cach obniżył u obu płci, jednakże nadal był istotnie wyższy niż w grupie porównawczej.

Terapia BIB nie spowodowała zmian w stężeniu hrCRP u mężczyzn, natomiast u kobiet nastąpiła normalizacja.

W podsumowaniu wyników Doktorantka podkreśla, że terapia BIP ogólnie wpływa korzystnie na osoby otyłe redukując masę ciała, stężenie Tchol, TG i obniżając wartość wskaźników predykcyjnych i antropometrycznych z wyjątkiem WHR, który to wskaźnik jej zdaniem jest nieprzydatny do monitorowania leczenia otyłości.

Obniżyło się stężenie leptyny i wskaźnika lep/adipo, a stężenie adiponektyny uległo normalizacji.

Oceniając wpływ BIB na leczenie otyłości w zależności od płci badanych Doktorantka wykazała, że metoda ta jest skuteczniejsza u mężczyzn, za czym przemawia fakt, że tylko w tej grupie nastąpiła normalizacja procentowej zawartości tkanki tłuszczowej i wskaźnika VAI. Także u mężczyzn wykazano normalizację Tchol, HDL (NS), TG/HDL, leptyny i adiponektyny. U kobiet normalizację wykazano w odniesieniu do adiponektyny i hrCRP.

Licząca 13 stron dyskusja nie jest tak dobrze skonstruowana jak wstęp. W ocenie recenzenta rozdzielanie Podsumowania wyników od Dyskusji jest niepotrzebne. Znacznie bardziej informatywne było by przedstawienie danych z piśmiennictwa bezpośrednio po podsumowaniu wyników badań własnych i w tym kontekście dyskutowanie różnic z wynikami innych badaczy.

Pomimo tego zastrzeżenia pracę oceniam wysoko a uzyskane wyniki uważam za istotne osiągnięcie Autorki i wartościowe z kilku powodów.

Po pierwsze, Doktorantka wykazała, że leczenie otyłości metodą BIB skutecznie wpływa na redukcję masy ciała i korzystnie modyfikuje inne wskaźniki antropometryczne i prognostyczne.

Ważnym było wykazanie, że ta metoda leczenia otyłości jest bardziej skuteczna u mężczyzn. Sugeruje to możliwość stosowania BIB jako samodzielnej terapii otyłości u mężczyzn, a także fakt, że patogeneza otyłości u mężczyzn i kobiet nie jest tożsama.

Cennym spostrzeżeniem jest również wykazanie, że normalizacja zawartości tkanki tłuszczowej u mężczyzn po 6 m-cach nie znajduje odzwierciedlenia w równoległej normalizacji wskaźnika BAI (wskaźnik otłuszczenia ciała). Doktorantka wykazała natomiast, że w tej grupie badanych nastąpiła normalizacja wskaźnika VAI (wskaźnik otyłości trzewnej), co wskazuje na jego wyższość nad wskaźnikiem BAI w ocenie skuteczności leczenia otyłości u mężczyzn. Ponieważ trzewna tkanka tłuszczowa wykazuje większą aktywność hormonalną w porównaniu do podskórnej tkanki tłuszczowej, obserwacja ta powinna być jednym z ważniejszych wniosków wynikających z badań.

Kolejną istotną obserwacją było wykazanie znikomej wartości prognostycznej wskaźnika WHR w kontrolowaniu skuteczności leczenia otyłości. Bardziej informatywny w tej kwestii jest wskaźnik WHtR, co również kwalifikuje się do osobnego wniosku.

Obniżenie stężenia glukozy i parametrów lipidowych, z których niektóre uległy normalizacji (np. TG i Tchol) po 6 m-cach leczenia otyłości metodą BIB było w zasadzie spodziewanym efektem będącym następstwem redukcji masy ciała, w tym tkanki tłuszczowej.

W odniesieniu do CRP Doktorantka wykazała, że stężenie tego białka istotnie wyższe przed terapią BIB u kobiet uległo obniżeniu, ale nie normalizacji. Natomiast u mężczyzn, mimo uzyskania normalizacji zawartości tkanki tłuszczowej, nie obserwowano równoległego obniżenia stężenia CRP. Wyniki te pozostają w opozycji do doniesień innych autorów wykazujących zależność stężenia CRP od zawartości tkanki tłuszczowej.

Różnice międzypłciowe potwierdzają również wyniki dotyczące zachowania się stężenia leptyny u osób otyłych. Doktorantka wykazała, że u kobiet po terapii BIB stężenie leptyny obniżyło się

pozostając jednak wyższe niż w grupie porównawczej. Natomiast u mężczyzn nastąpiła normalizacja tego parametru.

Podobny trend, potwierdzający różnice między płcią badanych Doktorantka wykazała w odniesieniu do wzrostu stężenia adiponektyny. W obu grupach po kuracji BIB stężenie adiponektyny wzrosło ale tylko u mężczyzn nastąpiła normalizacja stężenia.

W badaniach Doktorantki wskaźnik leptyna/adiponektyna, uważany za istotnie prognostyczny w odniesieniu do ryzyka rozwoju powikłań otyłości, po leczeniu obniżył się u obu płci choć nadal był istotnie wyższy niż w grupie porównawczej.

Powyższe dane sugerują, że porównując wyniki własne z doniesieniami innych autorów należy zwracać uwagę czy pochodzą one z badań uwzględniających płeć czy też z badań populacji mieszanej.

Pracę kończą 4 wnioski, z których w ocenie recenzenta tylko czwarty zasługuje na takie miano. Pierwsze trzy, choć znajdują potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach, są praktycznie powtórzeniem podsumowania wyników.

Praca zawiera imponującą bibliografię liczącą 238 pozycji piśmiennictwa, w większości angielskojęzycznego, z czego ponad 10% stanowią publikacje z ostatnich 5 lat. Cytowanie nie budzi zastrzeżeń.

Podczas czytania pracy recenzent odnotował kilka drobnych uchybień, które w żadnym wypadku nie wpływają na ogólną wysoką ocenę pracy.

Na stronie 7, tuż na początku podrozdziału patogeneza otyłości i jej powikłania, Doktorantka zaliczyła miażdżycę do chorób degeneracyjnych, z czego niebawem się wycofała w dalszych fragmentach pracy.

W podrozdziale Analiza statystyczna Doktorantka za istotne statystycznie przyjęła wartości $p < 0,005$. W dalszej części pracy nie

wszystkie wartości uznawane za Doktorantkę za znamienne statystycznie spełniają ten warunek.

W wykazie skrótów nie ma skrótu dotyczącego cholesterolu całkowitego. Natomiast w tekście występują takie skróty jak Tchol, Tc czy Tch, które pozwalają się domyśleć, że chodzi o stężenie cholesterolu całkowitego (np.str.36).

Reasumując, Doktorantka wykazała się zdolnością do samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia interesujących badań nad jedną z metod leczenia otyłości i jej wpływie na zachowania się czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Uzyskała niezwykle ciekawe wyniki, co należy uznać za duże osiągnięcie Doktorantki i Promotorki.

Mam przeto zaszczyt przedstawić Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi prof.dr hab.n.med. Marlenie Broncel recenzję pracy doktorskiej mgr. Agnieszki Wojciechowskiej-Kulig z wnioskiem o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania.

Prof. dr hab. n. med. Lucjan Pawliński
specjalista chorób wewnętrznych
93-466 Łódź, ul. Prądyńskiego 56/2
ZUS 6025782