

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-090 Lublin, ul. dr K. Jaczewskiego 8
tel./fax.: (081) 724-41-51

Ocena
pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Hanny Szczepanik-Osadnik
pt. „Wpływ aktywacji włóknienia i zaburzeń metabolicznych na
strukturę i funkcję serca u osób z otyłością”

Epidemia nadwagi i otyłości rozwija się lawinowo we współczesnych społeczeństwach i stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju nie tylko chorób układu krążenia ale także układu oddechowego oraz nowotworów wynikających z zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych. Najbardziej niepokojące dane pochodzą z krajów o wysokim poziomie dobrobytu, takich jak Stany Zjednoczone czy Niemcy gdzie częstość występowania nadwagi i otyłości wzrasta dramatycznie. Dodatkowo bardzo niepokojącym zjawiskiem jest ujawnianie się otyłości w coraz to młodszych grupach wiekowych, w tym u dzieci.

Badania POL-MONICA wykazały, że w Polsce nadwagę można stwierdzić u ponad 60% kobiet i mężczyzn, z czego ok. 28% przypadków to otyłość określona wskaźnikiem $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Badania NATPOL-PLUS wykazały ostatnio, że średni wskaźnik BMI w polskiej populacji wynosi $25,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$.

Według American Heart Association otyłość obok palenia papierosów, jest podstawowym czynnikiem ryzyka sprzyjającym rozwojowi choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Światowa Organizacja

Zdrowia uznała otyłość za chorobę, która stanowi duże obciążenie finansowe dla współczesnych społeczeństw. Wykazano także, że efektywne i wcześnie podjęte leczenie może znacznie te koszty zredukować, a przede wszystkim istotnie zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe i wydłużyć życie otyłym pacjentom, co obserwuje się już przy zmniejszeniu wyjściowej masy ciała o 5-10%. Dlatego też biorąc pod uwagę wagę zagadnienia oraz fakt, iż szersze, kompleksowe opracowania oceniające wpływ różnych procesów metabolicznych na czynność serca osób otyłych nie są liczne w polskim piśmiennictwie, z uznaniem należy przyjąć trud badawczy lek. med. Hanny Szczepanik-Osadnik, która w swojej pracy pt. „Wpływ aktywacji włóknienia i zaburzeń metabolicznych na strukturę i funkcję serca u osób z otyłością” podjęła się tego niełatwego zadania.

Przedstawiona mi do oceny praca obejmuje 148 stron, w tym 24 tabele i 14 rycin. Układ pracy jest typowy i zawiera następujące rozdziały (łatwiej byłoby studiować pracę gdyby były ponumerowane):

Spis treści

Skróty stosowane w pracy

Wstęp

Cel pracy

Materiał

Metoda

Wyniki

Omówienie

Wnioski

Piśmiennictwo

Streszczenie

Summary

We wstępie obejmującym 29 stron, Autorka w przystępny sposób, umiejętnie opierając się na danych z piśmiennictwa, przedstawia definicje,

epidemiologię oraz patofizjologiczne podstawy zaburzeń występujących w otyłości. Następnie szczegółowo omawia dysfunkcję śródbłonka, mikrokrażenia wieńcowego oraz zmiany morfologii i czynności mięśnia serca spotykane w otyłości. Podkreśla rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz opisuje inne mechanizmy prowadzące do nieprawidłowej pracy mięśnia serca. Na zakończenie dużo miejsca poświęca echokardiograficznej ocenie zaburzeń dotyczących budowy i czynności serca w otyłości.

Cel pracy sprecyzowany jest jasno i zrozumiale i uzasadnia podjęcie badań mających obiektywnie określić wpływ aktywacji włóknienia i zaburzeń metabolicznych na strukturę i czynność serca u osób z otyłością.

Rozdział „Materiał” liczy 3 strony. Badana grupa 93 chorych jest wystarczająco reprezentatywna. Do badań zakwalifikowano pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub w Klinice Kardiologii UM we Wrocławiu, ze zdiagnozowaną otyłością prostą lub cechami dysfunkcji mięśnia serca w badaniu echokardiograficznym, których następnie zrandomizowano do leczenia spironolaktonem lub placebo. Badania przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszej fazie oceniono funkcję i strukturę serca oraz nasilenie procesów włóknienia u osób otyłych. Drugą część zaplanowano jako badanie prospektywne z randomizacją i grupą porównawczą otrzymującą placebo lub spironolakton przez 6 miesięcy, po którym to okresie oceniano jego wpływ na strukturę i czynność serca otyłych. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, oznaczenia laboratoryjne (m.in. stężenia PICP, PIIINP, TGF- β 1, angiotensyny i aldosteronu w surowicy), badanie tkanki tłuszczowej za pomocą absorcjometrii promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach oraz badanie echokardiograficzne (przed oraz po 6 miesiącach badań).

Metodyka badań (15 stron), którą posługiwała się Autorka jest omówiona zrozumiale i przystępnie, a właściwie dobrane testy statystyczne gwarantują rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań.

Wyniki badań przedstawiono na 38 stronach, w starannie dobranych tabelach i na czytelnych rycinach. W pierwszej części rozdziału scharakteryzowano a następnie porównano badane populacje osób otyłych i z grupy kontrolnej. Szczególną uwagę zwrócono na markery włóknienia i czynniki profibrotyczne – PIIINP, PICP, TGF- β 1, aldosteron i angiotensynę II, oraz echokardiograficzne parametry czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. W dalszej części analizowano wpływ spironolaktonu na morfologię i funkcję lewej komory oraz serologiczne markery włóknienia w badanych grupach – przed i po 6 miesiącach leczenia. Czy płeć osób otyłych miała wpływ na osiągnięte wyniki badań ?

W rozdziale pt.: „Omówienie” liczącym 27 stron Autorka analizuje szczegółowo i krytycznie uzyskane przez siebie wyniki, umiejętnie powołując się na dostępne pozycje piśmiennictwa. W dogłębny i interesujący sposób uzasadnia celowość prowadzonych badań, przedstawia potencjalne mechanizmy uszkodzenia serca w otyłości, określa markery włóknienia i ich przydatności w diagnostyce różnych patologii klinicznych. Szczególnie dużo miejsca poświęca roli czynników profibrotycznych w otyłości. W dalszej części rozdziału omówiono czynność i morfologię lewej komory w otyłości, przedstawiono czynniki na nią wpływające, a także zależności pomiędzy wskaźnikami zaawansowania procesów włóknienia i funkcją mięśnia serca. Szeroko opisano wpływ leków hamujących układ RAA na czynność serca oraz związane z tym implikacje kliniczne.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wyciąga 4 wnioski. Wynika z nich przede wszystkim, że u osób otyłych z dysfunkcją lewej komory serca podwyższone jest stężenie markerów włóknienia (PICP, PIIINP) wskazujące na wzmożoną syntezę kolagenu typu I i III oraz czynnika stymulującego włóknienie (TGF- β 1). Większa aktywacja włóknienia, wyższy wskaźnik masy ciała oraz zwiększona ilość brzusznej tkanki tłuszczowej wiązały się z zaawansowanymi zaburzeniami czynności lewej komory. 6-

miesięczna terapia spironolaktonem prowadziła do poprawy czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory, regresji przerostu mięśnia serca i korzystnych zmian jego echo-struktury z towarzyszącym obniżeniem stężenia serologicznych markerów włóknienia.

Piśmiennictwo zawiera 245 prac w języku polskim i angielskim. Dobór piśmiennictwa jest staranny, a wszystkie pozycje są cytowane w treści pracy. Rozprawa zawiera także streszczenia w języku polskim (5 stron) i angielskim oraz wykaz skrótów.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że praca jest zwięzła, napisana poprawnym językiem (nieliczne błędy maszynopisu nie zmniejszają wartości rozprawy). Badania zostały prawidłowo i logicznie zaplanowane, wykonane przy użyciu nowoczesnych technik i metod badawczych. Wyniki szczegółowo opracowane statystycznie pokrywają się z wyciągniętymi wnioskami i w pełni odpowiadają założeniom i celowi badań. Praca ma charakter nowatorski, posiada dużą wartość poznawczą a także praktyczną, stanowi samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek Doktorantki. Jej Autorka przedstawiła się w niej jako doświadczony lekarz, posiadający umiejętność poprawnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników.

Stwierdzam, że praca lek. med. Hanny Szczepanik-Osadnik pt. „Wpływ aktywacji włóknienia i zaburzeń metabolicznych na strukturę i funkcję serca u osób z otyłością” w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i pozwalam sobie wnioskować Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto biorąc pod uwagę ważkość poruszanego

tematu, szeroko opracowanego oraz jego dużą praktyczną wartość społeczną i ekonomiczną przedstawiam pracę do wyróżnienia.

Lublin, dn. 08.07.2013 r.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie


Prof. dr hab. n.med. Andrzej Wysokiński