

.....
Kraków, 28.08.2018 r.

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra i Klinika Endokrynologii UJCM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek.med. Elżbieta Łomna-Bogdanov

**WARTOŚĆ WSKAŹNIKA PRODUKT AKUMULACJI LIPIDÓW
I WSKAŹNIKA TALIA-WZROST W OCENIE CZYNNIKÓW RYZYKA
CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA U KOBIET POMENOPAUZALNYCH**

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor: Prof. Dr hab.med. Andrzej Milewicz

Najważniejszą przyczyną umieralności Polaków, wbrew powszechnemu mniemaniu, nie są choroby nowotworowe, ale choroby układu sercowo-naczyniowego. Wyższą śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obserwuje się u kobiet, szczególnie w starszych, w okresie pomenopauzalnym. Przeciwdziałanie temu zjawisku demograficznemu powinno polegać przede wszystkim na właściwej profilaktyce opartej na poznaniu czynników ryzyka. Korzyściom wynikającym z kontroli stężenia cholesterolu, ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcji palenia poświęcono wiele badań klinicznych, publikacji naukowych i publikacji popularno-naukowych edukujących z sukcesem społeczeństwo, jak zmniejszyć śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

W społeczeństwach zamożnych obserwuje się nie notowany dotychczas wzrost częstości występowania otyłości i cukrzycy, które stanowią ryzyko sercowo-naczyniowe..

Rozpowszechnienie problemu otyłości i chorób metabolicznych zwiększyło intensywność prac mających na celu zidentyfikowanie łatwo dostępnych wskaźników oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe. Wg wielu autorów BMI oraz obwód talii nie są idealnymi narzędziami diagnostycznymi do oceny związku masy ciała ze zdrowiem kardiometabolicznym.

Przewidywanie ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet pomenopauzalnych ma zasadnicze znaczenie dla zdrowia tej dużej grupy kobiet.

Do tej pory nie ustalono, który wskaźnik otyłości jest najbardziej przydatny do stratyfikacji ChSN. Poszukuje się czułych i prostych w zastosowaniu praktycznym, pomiarów oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe. W ramach tych poszukiwań zaproponowano wskaźniki takie jak LAP oraz WHtR. Wskaźnik LAP – produkt akumulacji lipidów – uwzględnia obwód talii i stężenie triglicerydów w surowicy krwi, a wskaźnik talia-wzrost WHtR ocenia stosunek obwodu talii do wzrostu. Są one szczególnie przydatne w ocenie zagrożenia chorobami sercowo-naczyniowymi kobiet pomenopauzalnych, gdyż podstawowym zaburzeniem metabolicznym w okresie klimakterium jest przyrost tłuszczu trzewnego.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Elżbiety Łomna - Bogdanov została przedstawiona do recenzji jako oprawiony 86. stronicowy maszynopis zawierający 20 tabel, 19 rycin/wykresów i 210 pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności cytowania. Praca ma typowy układ rozdziałów, są to: spis treści, indeks stosowanych skrótów i symboli, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel.

Wstęp

Autorka podzieliła „Wstęp” na kilka podrozdziałów, w których systematycznie opisała problemy związane z tematem pracy doktorskiej, takie jak:

1. - definicja menopauzy, zaburzenia hormonalne w okresie okołomenopauzalnym
- 2. czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u kobiet pomenopauzalnych : otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze
3. - antropometryczne wskaźniki masy ciała, którymi posługuje się w dalszej części pracy : LAP, WHtR, BMI, WHR i WC.

We wstępie lek. med. Elżbieta Łomna-Bogdanov omówiła obszernie zaburzenia metaboliczne związane z menopauzą, takie jak zmiana masy ciała, obwodu talii i dystrybucji tkanki tłuszczowej. Autorka odniosła się szczegółowo do opublikowanych już prac analizujących zmiany stężenia hormonów u kobiet w okresie klimakterium i ich skutki, wykazując się dużą znajomością piśmiennictwa i umiejętnością korzystania z niego.

W swojej dysertacji lek. med. Elżbieta Łomna-Bogdanov przedstawiła zastosowanie prostych antropometrycznych wskaźników: LAP i WHtR, powiązanych z otyłością brzuszną, charakterystyczną dla kobiet pomenopauzalnych oraz przydatność tych wskaźników w kontekście wskaźników znanych powszechnie od dawna, takich jak BMI, WHR i WC.

Głównym celem rozprawy doktorskiej

było wykazanie większej przydatności LAP i WHtR jako predyktorów ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych w porównaniu do wskaźników tradycyjnych jak BMI, WC i WHR oraz

- analiza korelacji pomiędzy wskaźnikami LAP, WHtR, BMI, WHR i WC a czynnikami ryzyka ChSN i stężeniem hormonów płciowych;

Celem drugorzędym była analiza swoistości wyżej wymienionych wskaźników jako klasyfikatorów ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych.

Materiał i Metoda:

Badaniami objęto jednorodną etnicznie grupę 256 niespokrewnionych kobiet, mieszkanek Wrocławia, w wieku powyżej 50 lat, co najmniej rok po ostatniej miesiączce, które spełniały ustalone kryteria włączenia do badania. Choroby przewlekłe, stosowanie HTZ i niepełnosprawność wykluczały udział w badaniu.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki.

Przeprowadzono podstawowe badanie internistyczne, badania antropometryczne i obliczono wskaźniki otyłości takie jak: BMI, WHR, WHtR, WC. Przeprowadzono również badania biochemiczne i hormonalne (glikemia, lipidogram, stężenie FSH, E2, testosteronu, SHBG, insuliny), wyliczono wskaźniki takie jak: HOMA-IR, LAP, FAI, FEI).
Wszystkim kobietom oznaczono zawartość całkowitej tkanki tłuszczowej za pomocą badania densytometrycznego (TF) metodą DXA. Obliczono także zawartość depozytu tłuszczu androidalnego i gynoidalnego w wyznaczonych regionach. W badanej grupie kobiet wagę w normie wg BMI miało tylko 28,13 % badanych kobiet. Nieprawidłowy wskaźnik LAP wykazano u 46% kobiet, a nieprawidłowy wskaźnik WHtR aż u 75% kobiet. Nieprawidłowy wskaźnik WHR miało tylko 35% i tylko u 16% kobiet rozpoznano zespół metaboliczny wg kryteriów ujednoczonej definicji IDF.
Zastosowane metody badań i analiza statystyczna są poprawnie wybrane. Uzyskane wyniki są wiarygodne. Zostały przedstawione w formie przejrzystych tabel i rycin.

Wyniki

Analizę przeprowadzonych badań Autorka pracy przeprowadziła w 3 aspektach badając:

1. -korelacje pomiędzy antropometrycznymi wskaźnikami otyłości a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie kobiet pomenopauzalnych
2. - korelacje pomiędzy antropometrycznymi wskaźnikami otyłości a stężeniem hormonów płciowych oraz
3. - jakość i przydatność antropometrycznych wskaźników otyłości w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w badanej grupie kobiet .

W wyniku przeprowadzonych badań Autorka stwierdziła, że:

Ad.1 - najbardziej skorelowany z czynnikami chorób sercowo-naczyniowych jest wskaźnik LAP, który koreluje ze wszystkimi badanymi zmiennymi (cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy, stężenie glukozy i insuliny na czczo, HOMA-IR, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi). Stwierdzono dodatnie korelacje wskaźników otyłości ze wszystkimi badanymi czynnikami ryzyka oraz ujemną korelację ze stężeniem HDL-cholesterolu. Spośród wszystkich badanych wskaźników otyłości LAP wykazywał najwyższy współczynnik korelacji Spearmana (RS) z liczną grupą czynników ryzyka tj. ze stężeniem glukozy, insuliny, HOMA-IR, HDL-cholesterolem (korelacje umiarkowane i silne). Słabe korelacje dotyczyły cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu oraz ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Ad.2 - Korelacje wskaźników otyłości z hormonami płciowymi (estradiol, testosteron) i ich wolnymi indeksami (FAI, FEI) oraz z SHBG miały niski współczynnik korelacji Spearmana, , chociaż istotny statystycznie. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności żadnego wskaźnika z poziomem całkowitego testosteronu, a WHR wykazał istotność statystyczną wyłącznie z poziomem estradiolu. SHBG była ujemnie skorelowana ze wszystkimi badanymi wskaźnikami otyłości.

Ad.3 – Analizę jakości antropometrycznych wskaźników otyłości (LAP, WHtR, BMI, WHR, WC) jako Klasyfikatorów ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przeprowadzono przy pomocy metody krzywych ROC (*receiver operating characteristic*), a pod wykresem krzywej ROC wyliczono pola AUC (*area under curve*), które można traktować jako miarę jakości i trafności danego klasyfikatora.

Najlepszym klasyfikatorem w stosunku do: glukozy, insuliny, cholesterolu - HDL, - LDL, i cholesterolu całkowitego okazał się LAP, który dla tych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego miał najwyższą wartość AUC (0,60-0,79) Wskaźnik WHtR wykazywał wysokie wartości AUC, ale nie wyróżniał się od innych wskaźników. Wskaźnik WC miał najwyższą wartość AUC (0,79-0,81) w stosunku do insuliny i HOMA-IR. Wszystkie wskaźniki otyłości okazały się złymi klasyfikatorami podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, ponieważ wyliczone AUC miało wartość poniżej 0,5.

Dyskusja Autorki z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona wnikliwie i świadczy o dużej znajomości zagadnień związanych z otyłością, zespołem metabolicznym i menopauzą. Przedstawiona do recenzji praca posiada wartość merytoryczną, a także praktyczną i jest próbą znalezienia najbardziej swoistych wskaźników otyłości jako predyktorów chorób układu krążenia. Istotną rolę odgrywają wskaźniki antropometryczne, charakteryzujące się prostotą wykonania i możliwością zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej.

Praca zawiera imponujące piśmiennictwo 210 pozycji, które jest poprawnie cytowane w tekście. 19% cytowanych prac było opublikowane w ostatnich 5. latach, głównie w czasopiśmie zagranicznych.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Doktorantkę są zgodne z opublikowanymi już pracami i sugerują, że najbardziej swoistym klasyfikatorem ryzyka sercowo-naczyniowego jest wskaźnik LAP. Autorka w obszernej dyskusji cytuje też prace w których wykazano, że WHtR jest najczulszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednakże w pracy własnej Doktorantka wykazała, że wskaźnik WHtR w porównaniu do LAP wykazuje nieco

gorsze własności predykcyjne. Badania już opublikowane najczęściej prowadzono w populacji ogólnej osób dorosłych, mniej liczne są prace opisujące przydatność wymienionych wskaźników grupie kobiet pomenopauzalnych. Dlatego wybór jednolitej etnicznie grupy kobiet, uważających się za zdrowe, w wieku pomenopauzalnym, jest dodatkową zaletą omawianej pracy i pozwala ocenić wpływ samej menopauzy na rozwój czynników ryzyka ChSN takich jak np. otyłość brzuszna obecna u 77,7% badanych kobiet.

W ocenianej pracy Autorka lek. med. Elżbieta Łomna-Bogdanov wykazała również słabe korelacje dodatnie dla BMI z poziomem E2, FEI i FAI, natomiast LAP miał najsilniejszą korelację ujemną z SHBG. Korelacja stężenia całkowitego testosteronu ze wszystkimi wskaźnikami otyłości nie wykazała istotności statystycznej, jednak analiza wolnego indeksu tego hormonu wykazała istotną statystycznie dodatnią korelację praktycznie ze wszystkimi wskaźnikami z wyjątkiem WHR. Wyniki te sugerują, że u kobiet pomenopauzalnych poziom endogennych hormonów płciowych wpływa na obecność predyktorów chorób układu krążenia.

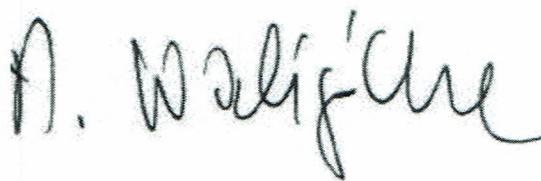
Z prowadzonych przez Doktorantkę badań, analizy korelacji oraz krzywych ROC wynika, że LAP jest najlepszym klasyfikatorem czynników ryzyka ChSN u kobiet pomenopauzalnych. Może to wynikać z faktu, że spośród wszystkich badanych w pracy wskaźników jest to jedyny wskaźnik antropometryczno-metaboliczny obejmujący dwa parametry – stężenie triglicerydów i obwód talii, wyrażające akumulację lipidów.

Praca została przygotowana bardzo starannie pod względem graficznym, szczególnie bardzo staranne i czytelne są tabele zawierające wyniki badań i ryciny. Niestandardowe opracowanie statystyczne wyników stanowi jej dodatkową wartość.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na drobne uchybienia, które powinny być usunięte przed publikacją wyników badania:

1. Rysunek 2 . niepoprawny opis do ryciny, niezgodny z tekstem pracy, normę BMI 28% zaznaczono kolorem czerwonym, a nie zielonym jak w opisie
2. Rysunek 3. Wg tekstu kolor zielony stanowi 22,27%, a kolor czerwony 77,73%
3. Rysunek 4 i 6. Jeśli jest norma WHR (kolor zielony), to kolor czerwony oznacza procent pacjentów wartości powyżej normy , a nie brak normy
4. Rysunek 5. W tekście nieprawidłowy wskaźnik WHtR(powyżej normy) miało 75% pacjentów
5. Na str. 51 Autorka pisze , że wskaźnik LAP miał najwyższą wartość AUC w stosunku do glukozy, insuliny, HOMA-IR i HDL- cholesterolu , a z analizy tabeli 20 wynika , że najwyższą wartość AUC w stosunku do HOMA-IR miał wskaźnik WC=0,81.

6. Doktorantka niepotrzebnie używa naprzemiennie skrótu ChSN (choroba sercowo-naczyniowa) i CVD (cardiovascular disease)
 7. W pracy są drobne błędy literowe, jak np. Str. 21 powinno być IL-6
 8. oraz uchybienia stylistyczne jak np. str. 22 „Kim wykorzystwała bazę danych z DPP i dokonała przeglądu badań dotyczących związku menopauzy i cukrzycy, a szczególnie potencjalnych mechanizmów wpływu omawianego czynnika (jakiego?) na tradycyjne i nowe czynniki ryzyka tej choroby, oraz starała się określić, czy menopauza modyfikuje odpowiedź na interwencje związane z profilaktyką cukrzycy [77].” W publikacji należałoby unikać tego rodzaju niezręczności .
 9. Skróty używane w tekście pracy po raz pierwszy powinny być rozwinięte pomimo Indeksu skrótów, jak np. WHtR str.28 , dla ułatwienia czytania tekstu
 10. Na str. 31 brakuje wyjaśnienia co mierzy /co ocenia CI (conicity index), podobnie do zwięzłego i jasnego wyjaśnienia co ocenia wskaźnik BAI i VAI
 11. W tekście str. 27- 30 powinny być podane wartości prawidłowe dla LAP, WHR, BMI jako pożyteczna informacja dla czytającego pracę
- Proponuję też, żeby Autorka pracy wykorzystwała przygotowaną już bazę danych, analizę krzywych ROC i AUC do wyznaczenia punktu odcięcia wskaźnika LAP jako predyktora zespołu metabolicznego u badanych kobiet pomenopauzalnych, co stanowiłoby dodatkową wartość publikacji przygotowanej na podstawie niniejszej pracy doktorskiej.
- Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy. Praca spełnia całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Oceniam ją wysoko i stawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki lek med. Elżbiety Łomna-Bogdanov do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska