

Prof. dr hab. med. Maciej Banach
Kierownik Zakładu Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113

Łódź, dn. 26 lutego 2016r.

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Magdalena Filip

Określenie wpływu regularnego kontrolowanego wysiłku fizycznego na parametry zapalne we krwi pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny problem medyczny i społeczny. W Polsce problem ten dotyczy prawie 35% populacji w wieku powyżej 18 roku życia, co oznacza 11 mln osób z nadciśnieniem tętniczym (dane na podstawie badań NATPOL oraz PolSenior). Natomiast wysokie prawidłowe ciśnienie, stanowiące stan poprzedzający nadciśnienie, występuje nawet u 30% osób w Polsce. Jeśli nie dojdzie do zmiany stylu życia (odpowiednia dieta, wysiłek fizyczny, walka z nałogami) w Polsce, częstość występowania nadciśnienia wśród dorosłych Polaków w ciągu najbliższych 25 lat zwiększy się do ponad 50%, a liczba pacjentów przekroczy 15 mln. Obecnie całkowite koszty leczenia nadciśnienia sięgają 35 mld zł rocznie, nadciśnienie tętnicze jest także najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonów w Polsce i na świecie (dane wg WHO i AHA). Dlatego tak ważnym elementem postępowania w nadciśnieniu jest prewencja pierwotna, która polega na wpływie na uwarunkowania środowiskowe, zwłaszcza na styl życia.

Jednym z podstawowych zaleceń w prewencji i w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest regularna aktywność fizyczna, która może obniżyć ciśnienie nawet o 4-9 mmHg. Udowodniono także (badania własne recenzenta na podstawie badania REGARDS), że porównując grupę pacjentów z nadciśnieniem leczonych optymalnie (= z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi) z osobami z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi,

ryzyko udaru było 3,5 razy mniejsze u tych osób, u których NT się jeszcze nie rozwinęło, co dodatkowo podkreśla istotę tematu dysertacji Doktorantki.

Dostępne badania wskazują, że regularny wysiłek fizyczny korzystnie wpływa na funkcję śródbłonna naczyniowego, ale nie wiadomo w jaki sposób może on modulować funkcje komórek układu odpornościowego i czy ten efekt może współuczestniczyć w ochronnym działaniu wysiłku fizycznego na chorych. Wiele publikacji poruszających problem profilaktyki i niefarmakologicznego leczenia NT skupia się na bezpośrednim wpływie aktywności fizycznej na śródbłonek naczyniowy i serca. Zaobserwowano, iż trening fizyczny prowadzi do poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego w grupie pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym. Regularny wysiłek fizyczny może także bezpośrednio modyfikować funkcje układu odporności. Zmiana aktywacji limfocytów i monocytów może wpływać na klasyczną odporność i modyfikować przebieg ogólnoustrojowych stanów zapalnych. Dotychczas jednak nie zbadano czy poprawa funkcji śródbłonna, indukowana treningiem fizycznym, może wiązać się ze zmianą parametrów zapalnych u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u osób u których według dostępnych danych można obserwować już wzrost procesu zapalnego i postęp miażdżycy. Należy pamiętać, że już w 2002 roku badacze na łamach Lancet opublikowali pracę wskazując, że stan przednadcisnieniowy (tzw. *prehypertension*) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia samego nadciśnienia, ale także incydentów sercowo-naczyniowych. Pomimo, że kolejne lata nie potwierdziły do końca tego związku, a na pewno nie dały żadnych podstaw do interwencji farmakologicznej w tej grupie osób, to na pewno zwróciły uwagę na konieczność kontroli wartości ciśnienia krwi i wdrożenia metod leczenia niefarmakologicznego, by nie dopuścić do pojawienia się nadciśnienia. Wobec tych faktów wydaje się bardzo zasadnym poszukiwanie wpływu regularnego wysiłku fizycznego na parametry zapalne u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi.

Nie mam zatem najmniejszych wątpliwości, że temat podjęty przez Doktorantkę jest innowacyjny i ważny, doskonale wpisując się w aktualnie toczone dyskusje oraz badania na temat mechanizmów wpływających na wystąpienie nadciśnienia tętniczego i właściwej jego prewencji, szczególnie, że pomimo wielu lat starań, efektywnych grup leków hipotensyjnych i ich kombinacji, nadal wciąż daleko nam jest do właściwej kontroli i efektywnego leczenia NT.

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy łącznie 104 strony, 7 tabel i 20 rycin, a piśmiennictwo składa się z 209 pozycji, aktualnych i dobranych w bardzo umiejętny sposób.

We wstępie Doktorantka w wyczerpujący sposób przedstawia informacje na temat epidemiologii nadciśnienia tętniczego, czynników ryzyka, roli procesów zapalnych w patomechanizmie NT, prewencji, a także związku wysiłku fizycznego z patomechanizmem nadciśnienia, a także wpływu wysiłku na parametry zapalne krwi, zwracając uwagę, że zapalenie jest także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju NT. Wstęp jest napisany w sposób niezwykle przemyślany, z uwzględnieniem najnowszych wyników badań i z pewnością byłby niezwykle cenną pracą o charakterze *extensive review*, o istotnym znaczeniu edukacyjnym.

Doktorantka następnie przedstawia 2 główne cele swojej dysertacji oraz 5 celów szczegółowych. Celem pracy było poznanie jaki jest wpływ regularnego wysiłku fizycznego na charakterystykę leukocytów krwi obwodowej u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W szczególności Doktorantka poszukiwała odpowiedzi na pytanie - czy regularny wysiłek fizyczny wpływa na funkcje układu odpornościowego przez wpływ na subpopulacje limfocytów T i monocytów krwi obwodowej oraz czy istnieje związek między wpływem wysiłku fizycznego na parametry zapalne krwi a wpływem na ciśnienie tętnicze pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi.

Material i metody:

Wszystkie badania Doktorantka przeprowadziła powszechnie uznanymi metodami, według obowiązujących na świecie standardów. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie do projektu badania i charakterystyk badanych grup i nie budzą wątpliwości. Recenzent pragnie zwrócić uwagę na dużą dokładność i staranność opisu zastosowanej aparatury, odczynników i przeprowadzonych doświadczeń.

Wyniki:

Wyniki przeprowadzonych badań zaprezentowano w sposób przejrzysty, z odpowiednią do charakteru badań liczbą tabel i rycin, ułatwiających zapoznanie się z pracą.

Przedstawione wyniki te są bardzo wartościowe i istotne także z punktu widzenia klinicznego, które w ważny sposób uzupełniają aktualną wiedzę, która jest wciąż bardzo ograniczona, jeśli chodzi o właściwe zrozumienie roli regularnego wysiłku fizycznego i jego wpływu na poszczególne parametry biorące udział w procesach zapalnych, a w konsekwencji znaczenia w prewencji NT. Ważne i niezwykle pomocne jest także umiejętne podsumowanie uzyskanych wyników, stanowiące ostatnią część niniejszego działu dysertacji.

Dyskusja:

Doktorantka w sposób wyczerpujący i wnikliwy omawia oraz poddaje analizie uzyskane wyniki z danymi zawartymi w aktualnym piśmiennictwie. Nie zapomina także (co niezwykle ważne!) o prezentacji słanych stron badania. Brakuje jednak także krótkiego akapitu, mówiącego o silnych stronach badania, do których bez wątpienia należy sam pomysł pracy (jej innowacyjność). Przedstawiona dyskusja świadczy o dużej dojrzałości naukowej badacza, bardzo dużej wiedzy ogólnej i co ważne zdolności do krytycznej oceny uzyskanych wyników.

Podsumowanie:

Autorka badania w sposób opisowy podsumowuje uzyskane wyniki, które stanowią odpowiedź na cele i założenia pracy doktorskiej.

Uwagi:

Do najważniejszych uwag i ograniczeń należą (podanych w sposób chronologiczny):

- *Wstęp:* brakuje w nim nawiązania do roli zaburzeń lipidowych, w przebiegu których obserwujemy wzrost procesu zapalnego, uszkodzenie śródbłonna, postęp procesu miażdżycy i udokumentowany wpływ na rozwój nadciśnienia i chorób sercowo-naczyniowy. Jest to niezwykle ważne zagadnienie, o którym należy pamiętać. Ma to także znaczenie kliniczne, często nierozpoznane i nieleczone zaburzenia lipidowe są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia nawet u młodych dorosłych (badania własne recenzenta), a szczególności w populacji osób starszych.
- *Metodologia:* na pewno ograniczeniem badania (co mogło mieć wpływ na ostateczne wyniki) jest stosunkowo niewielka grupa pacjentów badanych. Nie ma też grupy kontrolnej, którą mogłaby być grupa chorych leczonych z rozpoznanym nadciśnieniem I stopnia, u których ten sam schemat ćwiczeń byłby zastosowany.
- *Metodologia:* chociaż to wymagałoby oddzielnej dyskusji, *de facto* idealną populacją byłaby grupa osób zdrowych, bez żadnych chorób współistniejących. W nawiązaniu także do uwag dotyczących wstępu, biorąc pod uwagę kryteria wyłączenia, można by założyć, że w badaniu mogłaby być osoba z nadwagą, zaburzeniami węglowodanowymi, wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi oraz aterogenną dyslipidemią, która mogłaby spełniać kryteria zespołu metabolicznego, w przebiegu którego dostępne liczne badania potwierdzają istotną rolę procesów zapalnych na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Kryteria te zatem w ostatecznej

wersji pracy, która będzie opublikowana na podstawie doktoratu, muszą być doszczegółowione.

- Niezależnym pytaniem jest dlaczego do badania włączono osoby z otyłością w przedziale 30-35>, ponieważ Doktorantka podała jako kryterium wyłączenia otyłość z BMI>35.
- Doktorantka powinna także pamiętać o każdorazowym tłumaczeniu skrótów przy ich pierwszym pojawieniu się w tekście (np. skrót EMB?).
- Zapewne dyskusyjne jest także rozłożenie wizyt kontrolnych, ponieważ nie do końca pozwalają one patrzeć na oceniane parametry zapalne w sposób ciągły. Biorąc pod uwagę czas badania pewnie zasadniejsze byłoby obranie punktów końcowych - 0 – 3m – 6m – (10m) - 16 m, ponieważ największych (potencjalnych) zmian po interwencji powinniśmy się spodziewać tuż po i w niewielkim okresie po wysiłku.
- *Wyniki:* dopiero tutaj dowiadujemy się, że Doktorantka wykluczyła chorych z cukrzycą, co powinno się znaleźć w metodologii pracy. Ponadto czy pisząc o lekach mających wpływ na śródbłonek naczyniowy Doktorantka myślała także o statynach (wydaje się, że tabela 2 to potwierdza)? Należy jednak to koniecznie uściślić w metodyce pracy.
- *Wyniki:* Doktorantka nie powinna się także zrażać negatywnymi wynikami pracy. Często jest tak bowiem w sytuacji, kiedy do badania włączamy populację ‘zbyt zdrową’, kiedy dana interwencja niewiele wnosi lub ‘zbyt chorą’, kiedy dana interwencja niewiele może już wnieść. W tym przypadku wydaje się, że zasugerowana powyżej właściwie dobrana grupa kontrolna z nadciśnieniem rozwiłaby wszystkie wątpliwości.
- *Wyniki:* W pracy brakuje mi także odpowiedzi na pytanie co do istotnego *drop-outu* pacjentów, dlaczego i jakie były tego przyczyny? Ta informacja powinna znaleźć się w publikacji na podstawie wyników dysertacji.
- *Dyskusja:* Brakuje mi w dyskusji odpowiedzi na główne pytanie kliniczne, które nasuwa się po tych badaniach (trochę przekornie) – czy zatem osoby zdrowe z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi powinny regularnie wykonywać jakiś wysiłek fizyczny, czy jest to niepotrzebne i dotyczyć to powinno już osób w prewencji wtórnej lub w pierwotnej z odpowiednio większym ryzykiem S-N?
- *Podsumowanie:* Wydaje się, że bardziej przejrzyste byłyby wnioski badania przedstawione w punktach, które bezpośrednio nawiązywałyby do celów (głównych + szczegółowych) niniejszej dysertacji.

Recenzent pragnie jeszcze raz pogratulować Doktorantce i Promotorowi niniejszej pracy, podkreślając, że wszystkie powyższe uwagi w żaden sposób nie umniejszają najwyższej oceny niniejszej dysertacji. Mają one jedynie na celu zwrócenie uwagi na miejsca, na które także mogą zwrócić recenzenci prac, które powstaną na bazie niniejszej pracy doktorskiej.

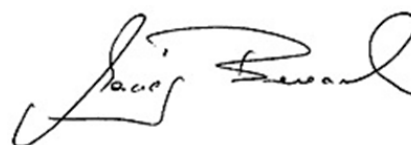
Ocena końcowa:

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi w pełni samodzielne i logiczne rozwiązanie dobrze sformułowanego i bardzo interesującego problemu badawczego. Warto w tym miejscu ponownie podkreślić innowacyjność badania, a także ogrom pracy, który Doktorantka włożyła w przygotowanie dysertacji, a także znaczenie tej pracy dla dalszych badań nad rolą wysiłku fizycznego na procesy zapalne w różnych populacjach pacjentów (pod względem stratyfikacji ryzyka) z i bez nadciśnienia.

Badania przeprowadzono przy zastosowaniu powszechnie uznanych metod. Wyniki zanalizowano stosując właściwie dobrane metody statystyczne, a następnie przeprowadzono wnikliwą dyskusję w świetle najnowszej literatury przedmiotu.

Rozprawę doktorską Pani Magdaleny Filip przychodzi mi ocenić bardzo wysoko, zwracając uwagę na jej innowacyjność, znaczenie poruszanego tematu oraz na dużą wartość uzyskanych wyników.

Zatem z pełnym przekonaniem zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Pani Magdaleny Filip do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym także wnioskować o wyróżnienie recenzowanej pracy.



Prof. dr hab. med. Maciej Banach