

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Anna Głuszewska

**Impact of bariatric surgery on blood pressure and blood vessels-
prospective observation**

**Wpływ zabiegu bariatrycznego na ciśnienie tętnicze i stan naczyń -
obserwacja prospektywna**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med Barbara Gryglewska, prof. UJ

**Pracę wykonano w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu
Jagiellońskiego**

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med Tomasz Grodzicki

Kraków

2020

PODZIĘKOWANIA

Składam serdeczne podziękowania mojej Promotor Pani Profesor Barbarze Gryglewskiej za życzliwość, cierpliwość, poświęcony czas, wsparcie i opiekę naukową podczas pracy nad niniejszą rozprawą.

Serdeczne podziękowania składam również Panu Profesorowi Tomaszowi Grodzickiemu za pomoc i inspirację.

Dziękuję wszystkim Koleżankom i Kolegom z Kliniki za wsparcie i pomoc, w szczególności Annie Dzieży-Grudnik

Spis treści:

1. Wykaz stosowanych skrótów	4
2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy	7
3. Wprowadzenie	8
4. Cele pracy.....	15
5. Materiał i metodyka badań	17
6. Podsumowanie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy	23
6.1 Publikacja 1	23
6.2 Publikacja 2	26
6.3 Publikacja 3	27
7. Omówienie wyników badań.....	28
8. Wnioski	34
9. Streszczenie pracy w języku polski	36
10. Streszczenie pracy w języku angielskim.....	40
11. Wykaz cytowanego piśmiennictwa	44
12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy.....	54
12.1 Publikacja 1	55
12.2 Publikacja 2	63
12.3 Publikacja 3	72
13. Oświadczenia współautorów	81
13.1 Publikacja 1	82
13.2 Publikacja 2	88
13.3 Publikacja 3	95

1. Wykaz stosowanych skrótów

ABPM- całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*)

AGB - przewiązanie żołądka opaską regulowaną (ang. *adjustable gastric banding*)

AH –obszar przekrwienia w czasie PORH (ang. *area of hyperaemia*)

AVR – średnia realna zmienność ciśnienia tętniczego (ang. *average real blood pressure variability*)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

BPD- wyłączenie żółciowo-trzustkowe (ang. *biliopancreatic diversion*)

BPD-DS- wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przetęciem dwunastniczym (ang. *biliopancreatic diversion - duodenal switch*)

BPV – zmienność ciśnienia krwi (ang. *blood pressure variability*)

CRP- białko C- reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardio-vascular*)

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*)

EKG – elektrokardiogram

FMD - zależna od przepływu rozszerzalność tętnicy ramiennej (ang. *flow mediated dilatation*)

GLP-1- glukagonopodobny petyd-1 (ang. *Glucagon-like peptide-1*)

HbA1c%- procent hemoglobiny glikowanej A1c (ang. *percentage of glycated haemoglobin A1c*)

HDL- lipoproteina o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*)

HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (ang. *homeostatic model assessment- insulin resistance*)

hsCRP- wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. *high sensitivity C-reactive protein*)

IMT- grubość kompleksu intima-media (ang. *intima-media thickness*)

IR- insulinooporność (ang. *insulin resistance*)

LDF- laserowa przepływometria Dopplerowska (ang. *laser Doppler flowmetry*)

LDL- lipoproteina o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*)

NF-κB- czynnik jądrowy kappa B (ang. *nuclear factor kappa B*)

NMD- rozszerzalność tętnicy ramiennej po zastosowaniu nitrogliceryny (ang. *nitro-glycerine-mediated dilatation*)

PF- przepływ szczytowy w czasie PORH (ang. *peak flux*)

PORH- pookluzyjna reakcja przekrwienia (ang. *post-occlusive reactive hyperaemia*)

RYGB- wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y (ang. *Roux-en-Y gastric bypass*)

SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*)

SD- odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SG - rękawowa resekcja żołądka (ang. *sleeve gastrectomy*)

TM- czas osiągnięcia szczytowego przepływu w czasie PORH (ang. *time to maximum flow*)

TNF- α - czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α*)

TWL%- procent utraconej masy ciała (ang. *total weight loss %*)

wSD- wazone odchylenie standardowe (ang. *weighted standard deviat*

2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy

Rozprawa doktorska została przygotowana na podstawie trzech tematycznie powiązanych prac:

1. Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, Bilo G, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Major P, Budzyński A, Faini A, Parati G, Grodzicki T. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med.* 2019;60:39-45.
doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.022. **IF – 3.660**
2. Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Kwater A, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(6).
doi: 10.26402/jpp.2019.6.09. Epub 2020 Feb 19. **IF – 2,544**
3. Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, Dzieża- Grudnik A, Fedyk-Łukasik M, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery. *Microcirculation* 2019 Nov 28 doi: 10.1111/micc.12600 [Epub ahead of print] **IF- 2.679**

3. Wprowadzenie

Otyłość wraz z jej powikłaniami stanowi stale narastający problem zdrowotny. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2014 r. około 13% dorosłej populacji (ponad 600 milionów) stanowią osoby z otyłością [1]. Opublikowane niedawno dane ze 186 krajów, z 21 regionów świata, wskazują na narastającą częstość otyłości, która w latach 1975-2014r wzrosła z 3,2% do 10,8% u mężczyzn i z 6,4% do 14,9% u kobiet [2]. W Polsce co druga dorosła osoba ma nadwagę lub otyłość i trend ten ma charakter wzrastający [3]. Obecność otyłości negatywnie wpływa na rokowanie. Metaanaliza 4 różnych kohort pacjentów z Anglii, Finlandii, Francji i Szwecji, wykazała, że pacjenci ze wskaźnikiem masy ciała (BMI *Body Mass Index*) powyżej 35 kg/m², mogą oczekiwać od 6 do 7 lat krótszego życia w dobrym zdrowiu i od 7 do 9 lat krótszego życia bez chorób przewlekłych, w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała [4]. Konsekwencją nadwagi lub otyłości jest obok występowania zaburzeń metabolicznych także częstsza zapadalność na schorzenia układu sercowo-naczyniowego (CV – *cardio-vascular*) takie jak: kardiomiopatia, przewlekła niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca oraz nagła śmierć sercowa [5, 6]. Choroby układu CV stanowią główną przyczynę zwiększonej śmiertelności wśród osób otyłych [6]. Na ryzyko zgonu z przyczyn CV wpływa nie tylko stopień otyłości, ale także czas jej trwania. Wykazano, że na każde 2 lata życia z otyłością, ryzyko zgonu z przyczyn CV wzrasta o 7% [5]. Największe ryzyko wiąże się z występowaniem otyłości olbrzymiej, rozpoznawanej przy BMI powyżej 40 kg/m². Szacuje się że pacjenci z BMI między 40 a 59 kg/m² tracą średnio 6,5 do 13,7 lat życia w porównaniu z osobami o prawidłowej wadze [7].

Postępowanie zachowawcze w przypadku otyłości olbrzymiej nie pozwala na osiągnięcie istotnych i trwałych efektów leczenia. Podczas gdy u osób z mniejszym stopniem otyłości, do osiągnięcia istotnych klinicznie efektów zdrowotnych wystarczy spadek wagi o 5-10%, u osób z otyłością olbrzymią może być konieczny spadek o 20% lub więcej. Według zarówno europejskich jak amerykańskich wytycznych leczenia otyłości, złotym standardem w przy leczeniu otyłości olbrzymiej powinno być leczenie operacyjne [8]. Interdyscyplinarne europejskie wytyczne dotyczące chirurgii metabolicznej i bariatrycznej rekomendują do

objęcia leczeniem operacyjnym osoby w wieku 18-60 lat z BMI ≥ 40 kg/m² oraz z BMI 35-39,9 kg/m² z towarzyszącymi schorzeniami stanowiącymi powikłanie otyłości [9].

Wśród stosowanych metod leczenia operacyjnego otyłości wyróżnia się:

- przewiązanie żołądka opaską regulowaną (adjustable gastric banding; AGB),
- rękawowa resekcja żołądka (sleeve gastrectomy; SG),
- wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass; RYGB),
- wyłączenie żółciowo-trzustkowe (biliopancreatic diversion; BPD),
- wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastniczym (BPD/duodenal switch ; BPD-DS).

Decyzja o typie zabiegu jest podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem nie tylko stopnia otyłości, ale także obecności schorzeń współistniejących i związanych z nimi ryzykiem operacyjnym, a także z uwzględnieniem doświadczenia zespołu chirurgicznego [10].

Najczęściej wykonywane są SG i RYGB.

Przeglądy systematyczne oraz metaanalizy porównujące efekty leczenia chorych poddawanych zabiegom bariatrycznym z pacjentami leczonymi zachowawczo, wykazały istotną przewagę postępowania chirurgicznego 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 [11]. Operacje bariatryczne wiążą się też z redukcją klasycznych czynników ryzyka CV takich jak hiperlipemia, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze (całkowita remisja odpowiednio u powyżej 70%, 77% oraz 62% pacjentów). Istotny spadek masy ciała widoczny jest u chorych już po kilku tygodniach (około 41 kg w ciągu 30 dni) [12, 13]. Remisja powikłań i poprawa metaboliczna była obserwowana już w pierwszym tygodniu po operacji i nie zależała od spadku wagi [14]. Korzystne efekty metaboliczne utrzymują się w okresie około 12 lat po zabiegu [15]. Zaobserwowano również korzystny odległy wpływ na rokowanie. W obserwacjach długoterminowych (około siedmioletnich) operacje bariatryczne zmniejszały śmiertelność o około 40%, w tym śmiertelność z przyczyn CV o około 56% [16].

Mimo tak korzystnych zmian po leczeniu bariatrycznym chorzy mają nadal podwyższone ryzyko CV. Poziom ryzyka, który pozostaje mimo wdrożenia właściwych metod postępowania określa się mianem ryzyka rezydualnego [17]. *Residual Risk Reduction Initiative* precyzuje ryzyko rezydualne jako istotne ryzyko powikłań makro- i mikronaczyniowych, które utrzymuje się u większości pacjentów mimo stosowania obecnych standardów postępowania, z osiągnięciem celów terapeutycznych w leczeniu aterogennej dyslipidemii, cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego [17]. Wykazano, że otyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą czy hiperlipidemią mają większe ryzyko CV niż tak samo obciążone osoby szczupłe w tym samym wieku [18]. Otyłość pozostaje niezależnym czynnikiem ryzyka progresji miażdżycy u osób otrzymujących zgodne z wytycznymi leczenie hipotensyjne oraz hipolipemizujące [19]. Również osoby otyłe bez zaburzeń metabolicznych, mimo braku klasycznych czynników ryzyka, wykazywały podwyższone ryzyko CV w badaniach obserwacyjnych [20]. Ponadto wykazano, że także osoby z otyłością olbrzymią metabolicznie zdrowe odnoszą korzyści z leczenia operacyjnego otyłości [21, 22]. Uważa się, że prawdopodobnie rezydualne ryzyko zależy bardziej od wyjściowego ryzyka chorych niż osiągniętych celów terapii [23]. Z patofizjologicznego punktu widzenia, rezydualne ryzyko CV może być częściowo zależne od obecności zmian czynnościowych lub nieodwracalnych zmian strukturalnych w układzie krążenia.

Niewiele jest danych, które pozwalają ocenić jakie dodatkowe czynniki decydują o rezydualnym ryzyku u chorych z otyłością olbrzymią poddawanych zabiegom bariatrycznym, jak również ustalić czy czynniki te podlegają modyfikacji w wyniku zastosowanej interwencji.

Jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka CV, który ulega znaczącej poprawie po operacyjnym leczeniu otyłości jest wysokość ciśnienia tętniczego [24]. W patogenezie nadciśnienia tętniczego w otyłości znaczenie ma przewlekły stan zapalny, niedobór adiponektyny, podwyższony poziom leptyny, inulinooporność, aktywacja układu współczulnego, zwiększona aktywacja układu renina- angiotensyna-aldosteron, zmniejszone stężenie peptydów natriuretycznych czy wzmożona absorpcja sodu w kanalikach nerkowych [25]. W meta-analizie opisującej wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego na ryzyko CV, wykazano, że im większe wyjściowo ryzyko CV, tym większy spadek całkowitego ryzyka przy

obniżeniu ciśnienia tętniczego, ale większe także ryzyko rezydualne [26]. Ryzyko CV zależy nie tylko od średnich wartości ciśnienia, ale także zmienności ciśnienia oraz jego profilu dobowego [27]. Wahania wartości ciśnienia (zmienność) zależne od czynników środowiskowych, fizjologicznych (woleń, wysiłek fizyczny, sen) czy emocjonalnych, zapewniają optymalną perfuzję narządową w różnych sytuacjach życiowych. Zaburzenia w zakresie zmienności ciśnienia odzwierciedlają niewydolność mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia. Za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego (BPV – *blood pressure variability*) odpowiada układ renina-angiotensyna-aldosteron, odruch z baroreceptorów, aktywność układu współczulnego oraz zależna od tlenu azotu reaktywność naczyń. W otyłości BPV jest najczęściej zwiększona [28]. Wyższa zmienność krótkoterminowa w okresie nocy u osób otyłych zwiększa dwukrotnie śmiertelność w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała [29, 30, 31]. Do pomiarów zmienności krótkoterminowej ciśnienia tętniczego wykorzystywane są dane z rejestracji całodobowej ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Z pomiarów wyliczane jest odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD) wartości ciśnień skurczowych, rozkurczowych i ciśnienia średniego z całej doby oraz oddzielnie dla dnia i nocy. Celem wykluczenia różnic wynikających z okresów dnia i nocy możliwe jest także obliczanie „ważonego” SD (*weighted standard deviation*, wSD) dla całej doby (uwzględniające dodatkowo w obliczeniach czas trwania dnia i nocy). Przy ocenie wpływu operacji bariatrycznych na zmiany wartości ciśnienia tętniczego opierano się głównie na pomiarach ciśnienia metodą gabinetową lub na wartościach średnich z pomiarów całodobowych [12, 13]. Niewiele jest badań oceniających BPV u chorych z otyłością olbrzymią poddawanych zabiegom bariatrycznym [32, 33, 34]. Ponadto brak jest badań oceniających profil ciśnienia i BPV w krótkim okresie po zabiegu operacyjnym.

Ryzyko rezydualne u chorych z otyłością olbrzymią może zależeć także od wcześniej rozwijających się czynnościowych i strukturalnych zmian naczyniowych. Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego należy do najwcześniejszych etapów uszkodzenia naczyń w otyłości i jest stwierdzana nawet przy dobrej kontroli czynników metabolicznych [35]. Dysfunkcja śródbłonna uważana jest za subkliniczny wczesny wskaźnik miażdżycy, który dobrze koreluje z ryzykiem zdarzeń CV [36]. Strukturalnym markerem tych zmian jest

grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) tętnicy szyjnej [37].

Prawidłowy śródbłonek naczyniowy odpowiada za napięcie naczyń, poprzez wytwarzanie substancji wazoaktywnych takich jak tlenek azotu czy prostacylina, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący, endotelina 1, prostaglandyny, tromboksan A2 [38]. Śródbłonek bierze udział w procesach krzepnięcia, fibrynolizy, regulacji aktywacji płytek krwi, diapedezy leukocytów, angiogenezie i przebudowie naczyń oraz wydziela czynniki prozapalne. Upośledzenie rozszerzalności naczyniowej zależnej od śródbłonka jest wczesnym objawem miażdżycy naczyń, w tym naczyń wieńcowych [38]. Istotną rolę w patogenezie dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w otyłości odgrywa obecność przewlekłego stanu zapalnego oraz aktywność metaboliczna i endokrynno-humoralna tkanki tłuszczowej. W otyłości dochodzi do przerostu i niedotlenienia adipocytów, ich nacieczenia przez komórki zapalne oraz narażenia na zwiększony stres oksydacyjny. Mechanizmy te powodują dysregulację w czynności adipocytów i zaburzenia w wydzielaniu przez nie substancji hormonalnych, wazoaktywnych oraz cytokin prozapalnych. Zwiększona masa ciała związana jest z podwyższonym poziomem CRP, czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), jego rozpuszczalnych receptorów, a także interleukiny 6 oraz 18 [39, 40]. U osób z otyłością wykazano zwiększoną ilość monocytów oraz makrofagów w tkance tłuszczowej oraz podwyższony poziom ekspresji czynnika NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), który aktywuje ekspresję genów kodujących powstawanie cytokin, chemokin, metaloprotein oraz białek adhezyjnych uczestniczących w procesie zapalnym [39, 40]. W rozwoju dysfunkcji śródbłonka naczyniowego istotną rolę odgrywają również substancje hormonalne wytwarzane przez tkankę tłuszczową [39, 40]. Leptyna, poza swym działaniem w sferze regulacji łaknienia i zasobów energetycznych, odpowiedzialna jest za proliferację komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, zmniejszoną syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonka, wytwarzanie wolnych rodników tlenu oraz powoduje nasilenie stanu zapalnego poprzez stymulację wydzielania TNF- α oraz interleukiny 6. Obniżony w otyłości poziom adiponektyny wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu oraz aktywacją makrofagów. Na zmiany w śródbłonku naczyniowym w otyłości ma wpływ również uwalnianie przez tkankę tłuszczową wolnych kwasów tłuszczowych oraz aktywacja układu renina- angiotensyna-aldosteron.

Adipokiny, wolne kwasy tłuszczowe oraz angiotensyna II poprzez swój wpływ na centralny układ nerwowy powodują aktywację układu współczulnego, a w konsekwencji zaburzenia w reaktywności naczyń, wzrost oporu obwodowego oraz zwiększenie wchłania sodu w kanalikach nerkowych [41, 42, 43].

Nieinwazyjna ocena funkcji śródbłonna naczyniowego może być prowadzona w różnych łóżyskach naczyniowych. Jedną z częściej wykorzystywanych jest ultrasonograficzna ocena zależnej od przepływu rozszerzalności tętnicy ramiennej (FMD -*flow mediated dilatation*), której wyniki korelują z inwazyjną oceną funkcji śródbłonna w tętnicach wieńcowych [44]. Badanie pozwala na określenie stopnia rozszerzalności naczynia zależnej od aktywacji śródbłonna naczyniowego pod wpływem sił ścinających w odpowiedzi na uprzednią okluzję naczynia oraz rozszerzalności naczynia niezależnej od funkcji śródbłonna badaną po podaniu nitrogliceryny. Funkcja śródbłonna może być także oceniana w obszarze naczyń mikrokrążenia obejmującym naczynia układu krążenia o średnicy poniżej 150 μm . Stosując laserową przepływometrię Dopplerowską (LDF -*laser Doppler flowmetry*) można szacować reaktywność naczyń mikrokrążenia pod wpływem różnych bodźców takich jak niedokrwienie, zmiany temperatury, czy działanie substancji wazoaktywnych [45]. LDF umożliwia także rejestrację i analizę wahań przepływów zależnych od czynności naczynioruchowej. Uważa się, że czynność naczynioruchowa może być ważnym elementem składowym regulacji przepływu, zapewniającym odpowiednią perfuzję tkanek i zapobiegającym ich uszkodzeniu w warunkach niedokrwienia. LDF najczęściej jest wykonywane w obszarze mikrokrążenia skórniego, które jest uznawane za model oceny zmian w mikrounaczynieniu [46]. W skórny mikrokrążeniu zwiększenie przepływu po niedokrwieniu, w odróżnieniu od FMD, zależy od czterech różnych mechanizmów: czynników metabolicznych, śródbłonkowych, reakcji miogennej oraz wpływu nerwów czuciowych [45]. Aktywność naczynioruchowa jest modulowana przez zależne od śródbłonna substancje o działaniu wazodylatacyjnym, ale także układ nerwowy, czynniki metaboliczne oraz działanie adipokin uwalnianych z okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej, które na drodze parakrynnie zmieniają zależną od działania insuliny równowagę między wydzielaniem tlenu azotu a produkcją endoteliny.

Badania oceniające wpływ zmniejszenia masy ciała na czynność naczyń wykazały, że istnieje istotny liniowy związek między utratą masy ciała a poprawą FMD tętnicy ramiennej u dorosłych z nadwagą i otyłością, niezależnie od zastosowanej metody odchudzania [47]. Zmniejszenie ciężaru ciała pod wpływem diety czy wysiłku fizycznego nie wiązało się z obniżeniem IMT tętnicy szyjnej [48, 49]. Natomiast chirurgia bariatryczna znacząco poprawiała markery strukturalne wczesnej miażdżycy [50]. Aktualne dane wskazują na poprawę funkcji naczyń obwodowych i wieńcowych po operacji, zwłaszcza 12 miesięcy po interwencji [51, 52, 53]. Jednak niejednorodność badanych populacji przyczynia się do występowania istotnych problemów z interpretacją wyników. Ponadto, brak jest badań oceniających zmiany funkcji i struktury naczyń w krótkim okresie po zabiegach bariatrycznych. Istnieją także jedynie pojedyncze doniesienia o zmianach w reaktywności mikrokrążenia po zabiegach bariatrycznych [54, 55, 56], ale nie wykonywano oceny funkcji mikrokrążenia w bardzo krótkim okresie po interwencji chirurgicznej.

4. Cele badania

W badaniu sformułowano następujące hipotezy badawcze:

(I) Profil dobowy oraz zmienność ciśnienia ulegają korzystnej modyfikacji we wczesnym okresie po zabiegu operacyjnym i efekt ten utrzymuje się w obserwacji odległej;

(II) Operacja bariatryczna przyczynia się do zmian wczesnych markerów miażdżycy tętnic krótko po zabiegu i zmiany te utrzymują się także w okresie późniejszym;

(III) Reaktywność naczyń mikrokrążenia ulega poprawie u chorych z otyłością olbrzymią po zabiegu bariatrycznym w okresie wczesnym i w odległym po leczeniu operacyjnym.

Cele badania obejmowały:

1. Ocenę zmian średnich wartości, profilu i zmienności ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego przeprowadzonym w krótkim (10 dni) i dłuższym (6 miesięcy) czasie po operacji bariatrycznej u chorych z otyłością olbrzymią z prawidłowymi wartościami ciśnienia oraz z rozpoznany nadciśnieniem tętniczym;
2. Oszacowanie zmian rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu warunkowanego funkcją śródbłonna (FMD) oraz niezależnej od śródbłonna ocenianej po podaniu nitrogliceryny (NMD, nitroglicerine-mediated) w okresie 10 dni i pół roku po operacyjnym leczeniu otyłości;
3. Określenie zmian strukturalnych w ścianie tętnic za pomocą badania grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnicy szyjnej we wczesnym i odległym okresie po operacji bariatrycznej u chorych z otyłością olbrzymią;
4. Oszacowanie wpływu indukowanego chirurgicznie spadku ciężaru ciała na reaktywność mikrokrążenia skórniego podczas pookluzyjnej reakcji przekrwiennej u chorych z otyłością olbrzymią z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia w okresie 10 dni i pół roku po zabiegu;

5. Oszacowanie znaczenia zmian wskaźników metabolicznych, markerów stanu zapalnego oraz wybranych adipokin na badane parametry całodobowej rejestracji ciśnienia, funkcji śródbłonna i struktury ściany tętnicy oraz reaktywności naczyń mikrokrążenia.

5. Materiał i metodyka badań

Badania miały charakter prospektywny i przeprowadzane były w latach 2011-2015.

Badana populacja

Grupę badaną stanowiło 109 pacjentów z otyłością olbrzymią, spełniających kryteria kwalifikujące do zabiegu bariatrycznego:

- wiek 18-60 lat
- BMI ≥ 40 kg/m² lub 35,0-39,9 kg/m² z co najmniej jedną chorobą współistniejącą, u których choroba ta może ulec poprawie po wykonaniu zabiegu.

W zależności od ocenianych parametrów liczebność grup badanych w poszczególnych opracowaniach wyników wahała się od 71 do 90 chorych.

Warunkiem udziału w badaniu było również podpisanie świadomej zgody na uczestnictwo.

Kryteria wykluczenia stanowiły:

- Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu lub jej odmowa w trakcie trwania badania
- Kliniczne przeciwwskazania do wykonania zabiegu bariatrycznego
- Cięża lub karmienie piersią
- Aktualny udział w związanym z otyłością badaniu klinicznym

Kwalifikacja do danego typu operacji (rękawowa resekcja żołądka lub zespolenie omijające żołądkowo-jelitowe z pętlą Roux-en-Y) przeprowadzana była w II Klinice Chirurgii Szpitala Uniwersyteckiego, gdzie następnie chorzy byli operowani.

W okresie około 2 miesięcy przed planowaną operacją, pacjenci byli hospitalizowani w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie celem wykonania oceny przedoperacyjnej. Przeprowadzono wówczas badanie ankietowe obejmujące podstawowe dane demograficzne, wywiad chorobowy, wywiad dotyczący aktualnie stosowanych leków, palenia tytoniu, obecności bezdechu sennego oraz przeprowadzono badanie fizykalne, a także pozostałe zaplanowane badania dodatkowe.

Pacjenci oceniani byli wyjściowo oraz 2-krotnie po zabiegu (w okresie 10 dni oraz 6 miesięcy). W wyznaczonych okresach wykonano pomiary antropometryczne, uzupełniano wywiad o ewentualne zmiany w farmakoterapii, zabezpieczono krew do badań laboratoryjnych, wykonano pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego oraz ABPM, pomiar ultrasonograficzny kompleksu intima-media, ocenę rozszerzalności tętnicy ramieniowej w odpowiedzi na reaktywne przekrwienie oraz po podaniu nitrogliceryny, a także badanie przepływów w obrębie mikrokrążenia skórniego w warunkach spoczynkowych i po prowokacji bodźcem niedokrwiennym.

Pomiary przeprowadzane były na czczo. Pacjenci proszeni byli także o nie spożywanie alkoholu, kawy, herbaty, nie przyjmowanie leków i powstrzymanie się od intensywnej aktywności fizycznej w okresie 8 godzin przed badaniem. Pacjenci palący byli proszeni ponadto o niepalenie papierosów przez okres około 6 godzin. Pomiary odbywały się w godzinach porannych (między godziną 08.00 a 10:30). Badania wykonywane były w cichym pomieszczeniu o temperaturze około 22-24 °C.

Pomiary antropometryczne

Podczas oceny antropometrycznej wykonano pomiar wagi ciała (pomiar z dokładnością do 0,1 kg), wzrostu (pomiar z dokładnością do 1 cm), obwodu pasa (pomiar w pozycji pionowej w miejscu połowy odległości między dolnym brzegiem łuków żebrowych a talerzami biodrowymi, pod koniec swobodnego wydechu). Na podstawie wyników wyliczono wskaźnik BMI ($\text{wzrost [m]} / (\text{masa ciała [kg]})^2$), zmianę BMI w obserwacji prospektywnej oraz

procent utraconej masy ciała (TWL%) (obliczone jako $[(\text{waga początkowa}) - (\text{waga oceniana po zabiegu operacyjnym})] / [(\text{waga początkowa})] * 100\%$).

Pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia metodą gabinetową wykonywane były, po 5-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami, z kończyną górną obnażoną, bez uciskającej odzieży, luźno wspartą, z mankietem dostosowanym do obwodu ramienia, w pozycji ramienia na wysokości serca. Z użyciem aparatu Omron wykonywano serię 3 pomiarów w odstępach co 1 minutę, a następnie obliczano średnią wartość z drugiego oraz trzeciego pomiaru.

Badanie ABPM wykonano z zastosowaniem aparatów SpeceLab 90207, z automatycznym oscylometrycznym pomiarem ciśnienia. Badanie wykonane było zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [57]. Badania przeprowadzone były przy użyciu mankietu dopasowanego do obwodu ramienia. Urządzenie zaprogramowano tak, aby pomiary były wykonywane co 20 minut w ciągu dnia oraz co 30 minut w ciągu nocy. Okresy czuwania oraz snu wyznaczone zostały ściśle jako okresy między 8.00-22.00 a 24.00-6.00, z wyłączeniem okresu pośredniego. Analizowane były jedynie wyniki, które zwierały powyżej 70% prawidłowo wykonanych pomiarów. Na podstawie dostępnych danych obliczono wartości średnie ciśnienia tętniczego w okresie doby dnia oraz nocy. Zmienność ciśnienia tętniczego wyrażona była jako ważone względem czasu średnie odchylenie standardowe (wSD) dla okresu doby, dnia oraz nocy. Obliczono również średnią realną zmienność ciśnienia tętniczego (ARV) stosując wzór zaproponowany przez Mena L. i wsp [58].

Badanie zależnej oraz niezależnej od funkcji śródbłonna rozszerzalności tętnicy ramiennej

Badanie FMD i NMD tętnicy ramiennej wykonywane były przy użyciu aparatu General Electrics Vivid 4 z użyciem liniowej głowicy o częstotliwości 10MHz. Badanie przeprowadzane było zgodnie z wytycznymi Brachial Artery Reactivity Task Force [59]. W trakcie badania chory znajdował się w pozycji leżącej. Po 10-minutowej adaptacji uwidaczniano tętnicę w miejscu

1-2 cm powyżej zgięcia łokciowego. Po wykonaniu wyjściowej oceny, uciskano ścianę tętnicy mankietem sfigmomanometru napompowanego do wartości ciśnienia 50mmHg powyżej wartości ciśnienia skurczowego, ustalonego na podstawie wcześniej wykonanych pomiarów. Pomiarów średnicy tętnicy oraz pomiaru maksymalnego przepływu w naczyniu dokonywano wyjściowo oraz w czasie reaktywnego przekrwienia (45-60 sekund po zwolnieniu ucisku mankieta). Badanie było zsynchronizowane z zapisem elektrokardiogramu (EKG). Średnica naczynia w każdej fazie badania mierzona była sześć-krotnie na szczycie załamka R (w rozkurczu).

Badanie NMD było wykonywane po powrocie naczynia do wyjściowych wymiarów. Wówczas ponownie przeprowadzano pomiary, a następnie podawano 0,4mg preparatu nitrogliceryny podjęzykowo. Ponowne pomiary wykonywano w 6 minucie od podania leku.

FMD oraz NMD obliczane były według wzoru: $(\text{maksymalna średnica naczynia} - \text{początkowa średnica naczynia}) * 100 / \text{początkowa średnica naczynia}$. Wynik wyrażono w procentach.

Pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnicy szyjnej

Pomiar grubości kompleksu intima-media wykonany był na obu tętnicach szyjnych z zastosowaniem aparatu General Electrics Vivid 4 głowicą liniową 10 MHz. Pacjenci pozostawali w pozycji leżącej z niewielką rotacją szyi w stronę przeciwną do badanej. Pomiary wykonywane były na ścianie bliżej i dalszej tętnicy szyjnej wspólnej w odległości 1 cm od jej rozwidlenia, w miejscu opuszki oraz na tętnicy szyjnej wewnętrznej w odległości 1 cm od jej rozwidlenia. IMT definiowana była jako odległość między granicą światła naczynia - błona wewnętrzna oraz błona wewnętrzna- przydanka. Badanie bramkowane było EKG. Średnia z 12 pomiarów wyliczana była przy użyciu oprogramowana Image ProPlus software.

Badanie mikrokrążenia laserową przepływometrią dopplerowską

Badanie mikrokrążenia przeprowadzono z zastosowaniem aparatu PeriFlux System 5000 (Perimed, Järfälla/Stockholm). Badanie wykonywano w pozycji leżącej po

10-minutowym odpoczynku. Sonda pomiarowa umiejscawiana była na przedramieniu w okolicy 10 cm od prawego zgięcia łokciowego. Stosowano sondę PROBE 457 o średnicy 10 mm z separacją 0,25 mm między światłowodem nadawczym i odbiorczym, z elementem grzewczym oraz diodą laserową (laser podczerwony) o ciągłej emisji fali światła o długości 780 nm. Urządzenie było regularnie kalibrowane. Rejestracji i dalszej analizy zapisów dokonywano przy użyciu oprogramowania Periflux — PeriSoft software (PSW wersja 2.1, Perimed).

W czasie badania dokonywano pomiaru przepływu podstawowego przez około 3 minuty. Następnie dokonywano okluzji ramienia mankietem sfigmomanometru, napompowanym do wartości ciśnienia o 50mmHg wyższego od ciśnienia skurczowego pacjenta. Rejestrowano przepływ w trakcie okluzji (zero biologiczne) przez 3-4minuty. Po zwolnieniu ucisku przeprowadzano rejestrację reakcji przekrwiennej w temperaturze podstawowej (reakcja hiperemiczna) przez około 10 minut. Średnie wartości przepływów określano w wartościach bezwzględnych uzyskiwanych z pomiarów wyrażanych w jednostkach przepływu ([AU, arbitrary units]). Pookluzyjną reakcję przekrwienią (PORH) analizowano jako wartość szczytową przepływu (PF), czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego przepływu (TM) oraz obszar przekrwienia (pole pod krzywą przekrwienia fazy pookluzyjnej) (AH).

Przy użyciu oprogramowania Perisoft przeprowadzono również analizę częstotliwościową metodą szybkiej transformacji Fouriera. Pomiaru mocy widma oscylacji wyrażone [AU²/Hz], przeprowadzono w następujących zakresach częstotliwości:

- 1) 0,009-0,02 Hz - zależne od aktywności śródbłonna;
- 2) 0,02-0,06 Hz - związane z aktywnością neurogenną;
- 3) 0,06-0,2 Hz – zależne od aktywności komórek mięśni gładkich naczyń.

Badania laboratoryjne

Próbki krwi pobierano przed zabiegiem, 10 dni i 6 miesięcy po operacji. Zgodnie z ustaloną metodyką badania laboratoryjnego u chorych oznaczano na czczo stężenia glukozy,

hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) , profil lipidowy, stężenie białka C-reaktywnego (z wykluczeniem oznaczenia hs-CRP w 10 dni po zabiegu ze względu na silny wpływ czynników pooperacyjnych na parametry zapalne).

Część pobranej krwi po odwirowaniu przechowywano w temperaturze - 80 °C do czasu analizy stężeń insuliny, leptyny oraz adiponektyny. Stężenie Insuliny ($\mu\text{IU} / \text{ml}$) było mierzone za pomocą testu immunoenzymatycznego (DRG Insulin ELISA Kit, DRG), leptyny (pg / ml) i adiponektyny (ng / ml) za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA Quantikine, ludzka leptyna, ludzka adiponektyna ogółem / Acrp30, R&D Systems). Na podstawie otrzymanych danych wyliczany był wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR) zgodnie ze wzorem zaproponowanym przez Matthews i wsp. [60].

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna danych wykonana była przy użyciu programu STATISTICA wersja 12 PL (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) oraz SAS 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) . Analizę rozkładu normalnego przeprowadzano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne o charakterze ciągłym, o rozkładzie normalnym przedstawiano jako średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe, zmienne o rozkładzie niezgodnym z normalnym jako mediana \pm odstęp kwartylowy. Zmienne parametryczne analizowane były przy pomocy testu t-studenta dla par. Celem porównania zmian zachodzących w okresie obserwacji stosowano test ANOVA dla powtarzalnych pomiarów, a następnie test post-hoc- Tukey HSD . Dla zmiennych nieparametrycznych stosowano test Wilcoxon dla par oraz test Friedmana dla powtarzalnych pomiarów. Korelacja między czynnikami oceniane były przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana. Dla oceny predyktorów zmian badanych parametrów stosowana była wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej oraz analiza regresji krokowej wstecznej. Za poziom istotności statystycznej w pracy przyjęto $p < 0,05$

Badania realizowane w ramach pracy doktorskiej uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (numer zgody: KBET/155/B/2011)

6. Podsumowanie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy

6.1 Publikacja 1

Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, Bilo G, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Major P, Budzyński A, Faini A, Parati G, Grodzicki T. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. Eur J Intern Med. 2019;60:39-45.

Badana populacja składała się z 90 osób (40% mężczyzn) w średnim wieku $41,7 \pm 11,3$ lat. U 74,4% badanych stwierdzono obecność nadciśnienia, które było przed zaleciem leczone u 57,7% chorych. Zaburzenia lipidowe występowały u 85,5%, cukrzyca typu 2 u 22,2%, a stan przedcukrzycowy u 20% chorych. Obturacyjny bezdech senny rozpoznano u 12,2% osób. Dodani wywiad dotyczący nałogu palenia tytoniu stwierdzono u 57,8% osób, a 36,7% było nadal aktywnymi palaczami.

Średnia masa ciała przed interwencją wynosiła $137,3 \pm 24,5$ kg, BMI - $46,7 \pm 5,7$ kg / m², a obwód talii - $134,3 \pm 15,8$ cm. U 41,1% otyłych wykony został zabieg RYGB, a pozostałych - SG.

Po 6 miesiącach od zabiegu ciężar ciała spadł średnio o $35,4 \pm 9,98$ kg, a % TWL - $25,9 \pm 5,8\%$. BMI spadło do $35,2 \pm 5,1$ kg / m² po 6 miesiącach (zmiana BMI w 10 dni po interwencji wynosiła około 3 kg / m²).

Wartości ciśnienia znacznie spadły zarówno w pomiarze gabinetowym jak i w ABPM po 10 dniach i pół roku od interwencji. Remisja nadciśnienia była widoczna po pół roku u 41,7% pacjentów, a poprawę stwierdzono (zmniejszenie liczby leków nadciśnieniowych) u 6% badanych.

Wartości SBP i DBP w pomiarach gabinetowych znacznie spadły ze $136,14 \pm 15,53 / 88,12 \pm 10,45$ mmHg przed zabiegiem do $126,85 \pm 16,35 / 83,78 \pm 8,9$ mmHg po 10 dniach i $120,36 \pm 12,26 / 80,4 \pm 8,72$ mmHg po 6 miesiącach od interwencji.

Nastąpiło także znaczące zmniejszenie średnich wartości SBP i 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 zmienności skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w profilu dobowym 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 ciśnienia rozkurczowego widoczny był już 10 dni po zabiegu ($10,03 \pm 2,04$ vs $8,87 \pm 1,39$), z redukcją AVR dla ciśnienia skurczowego i dalszą redukcją AVR dla ciśnienia rozkurczowego w okresie 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 wyłącznie w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu nie wykazano zmian w zakresie nocnego spadku ciśnienia (dipping).

Poziomy glukozy, HbA1c, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i hsCRP w surowicy zmniejszyły się po 6 miesiącach od interwencji. Ponadto poziom leptyny i insuliny znacznie spadł po 10 dniach od interwencji, przy dalszym spadku po 6 miesiącach. Stwierdzono również zmniejszenie oporności na insulinę wyrażone jako wynik HOMA-IR. Poziom adiponektyny i cholesterolu HDL znacznie wzrósł po pół roku. Podobny trend zaobserwowano w grupach pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia.

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 dodatkowo 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 ($r=0,42$).

6.2 Publikacja 2

Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Kwater A, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery. J Physiol Pharmacol 2019 Dec; 70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.09. Epub 2020 Feb 19.

W badaniu analizowano grupę 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. Wstępna ocena parametrów klinicznych w podgrupach wykazała, że mężczyźni wykazywali wyższe BMI, wartości ciśnienia, odmienny profil metaboliczny i większą częstość chorób współistniejących niż kobiety. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, podobnie jak uczestnicy poddani zabiegowi RYGB, byli starsi, częściej płci męskiej i wykazywali wyższe wartości BMI, SBP, glukozy, HBA1c, HOMA-IR niż pozostali.

Nie wykazano korelacji FMD z badanymi parametrami antropometrycznymi czy wskaźnikami laboratoryjnymi, zarówno w całej badanej grupie jak i podgrupach. Natomiast 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 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.

6.3 Publikacja 3

Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, Dzieża- Grudnik A, Fedyk-Łukasik M, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery. *Microcirculation* 2019 Nov 28 doi: 10.1111/micc.12600 [Epub ahead of print]

Badana populacja składała się z 88 osób. W okresie 0,5 roku od zabiegu operacyjnego czas do 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 wzrosła głównie dzięki intensyfikacji mocy widma pochodzenia śródłonkowego i miogennego. Parametry LDF nie uległy zmianie w 10 dni po zabiegu chirurgicznym. Analiza uzyskanych danych w podgrupach badanych z nadciśnieniem i bez wykazała, że zmiany parametrów PORH dotyczą głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Jedyna różnica między podgrupami z cukrzycą i bez 6 miesięcy po zabiegu dotyczyła wzrostu całkowitej mocy przepływów PORH u chorych z cukrzycą. W analizie regresji wykazano, że 50% wariacji TM jest zależne od zmian obwodu pasa, poziomu HbA1c, SBP i DBP z całej doby w okresie 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.

7. Omówienie wyników badań

Wśród badanych chorych z otyłością olbrzymią w wyniku operacji bariatrycznej doszło do znaczącego spadku ciężaru ciała o ponad 35 kg, ze zmniejszeniem BMI oraz obwodu pasa. Obserwowano także zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, zależne od obniżenia wartości ciśnienia i remisji lub poprawy kontroli nadciśnienia, poprawy parametrów metabolicznych (glukozy, HbA1c, profilu lipidowego) wraz ze zmniejszeniem insulinooporności, a także spadkiem poziomu insuliny, leptyny, wskaźników stanu zapalnego, przy wzroście stężenia adiponektyny. Uzyskane efekty były porównywalne do opisywanych wcześniej w piśmiennictwie [12, 13, 14, 15].

Wpływ leczenia operacyjnego otyłości do dobowy profil i zmienność ciśnienia tętniczego

Operacja bariatryczna u badanych chorych z otyłością olbrzymią powodowała zmniejszenie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w okresie całej doby, w czasie dnia i w nocy, a także redukcję dobowej zmienności ciśnienia (ocenianej jako wSD i ARV) już w 10 dni po zabiegu, z utrzymywaniem się efektu 6 miesięcy po operacji, ale bez wpływu na fizjologiczny nocny spadek ciśnienia (*dipping*). Istotnie statystycznie różnice w badanych parametrach 24-godzinnego ABPM stwierdzono głównie w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Obserwacje na temat wpływu chirurgii bariatrycznej na parametry ABPM nie są zbyt liczne. Van de Borne i wsp. 4 miesiące po rękawowej resekcji żołądka uzyskali 7 mmHg spadek dziennego SBP i 8 mmHg nocnego SBP, bez różnic w DBP [34]. W 6 miesięcy po zabiegu także w naszej grupie badanych zaobserwowaliśmy podobny efekt ze spadkiem 6 mmHg w dziennym SBP i około 7 mmHg w nocnym SBP, bez znaczącego zmniejszenia DBP w porównaniu do wartości wyjściowej. Careaga i wsp. oceniali wpływ chirurgicznego leczenia otyłości na profil ciśnienia w ABPM u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia po roku od zabiegu [32]. Wykazali większy spadek ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie normotensyjnej, co zaobserwowaliśmy także w naszym badaniu już po pół roku od interwencji. Ponadto w naszej populacji spadek ciśnienia ujawnił się już w 10

dni po zabiegu, gdy jeszcze nie stwierdza się znaczącego spadku ciężaru ciała. Podobne wyniki uzyskał Ahmed i wsp. [61]. Pedersen i wsp. wykazali ponadto, że spadek ciśnienia może być obserwowany już w pierwszej dobie po zabiegu zarówno u badanych z nadciśnieniem jak i osób normotensyjnych [62].

W naszym badaniu po raz pierwszy wykazaliśmy, że operacja bariatryczna prowadzi do znaczącej redukcji dobowej zmienności ciśnienia tętniczego już we wczesnym okresie po zabiegu i że efekt ten utrzymuje się w 0,5 roku po interwencji chirurgicznej. Otyłość kojarzy się z większą zmiennością ciśnienia [31, 63, 64], a większa zmienność ciśnienia, niezależnie od średnich jego wartości, zwiększa ryzyko uszkodzeń narządów i zdarzeń CV [31, 65, 66, 67]. Większość badań analizujących profil dobowy ciśnienia u chorych po operacjach bariatrycznych koncentrowała się na możliwej korekcie fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia u otyłych chorych. Czupryniak i wsp. u 8 otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami okołodobowej zmienności ciśnienia tętniczego wykazali nie tylko zmniejszenie ciśnienia, ale także przywrócenie rytmu okołodobowego w 8 tygodni po zabiegu bariatrycznym [33]. Podobnie Van de Borne i wsp. stwierdzili po 4 miesiącach od zabiegu korektę nocnego spadku ciśnienia u 28 otyłych normotensyjnych [34]. Norstrand i wsp. wykazali podobny efekt po roku od interwencji chirurgicznej [68]. W naszym badaniu ani w 10 dniu, ani po 0,5 roku od zabiegu nie nastąpiła zmiana w nocnym spadku SBP. Jednak nasi pacjenci z nadciśnieniem byli skutecznie leczeni przed interwencją i tylko część z nich wykazywała zaburzony rytm dobowy ciśnienia. Ponadto ABPM wykonywane było podczas pobytu w szpitalu, co może wpływać na nocny spadek SBP.

W naszych badaniach zaobserwowano szczególnie wyraźne zmiany wartości ciśnienia w ABPM oraz BPV w grupie z nadciśnieniem, co pozwala przypuszczać, że chorzy z otyłością olbrzymią i nadciśnieniem mogą odnosić szczególne korzyści z operacji bariatrycznej. Zmiany wartości ciśnienia i BPV, były już widoczne w krótkim okresie po operacji, zanim osiągnięto znaczną utratę ciężaru ciała, co może wskazywać na udział innych mechanizmów w uzyskaniu tego efektu niż redukcja wagi. Wkrótce po operacji bariatrycznej opisywano zmiany poziomu greliny i leptyny, a w późniejszym okresie stwierdzane były także zmiany peptydu glukagonopodobnego 1 oraz peptydu YY [69]. Ponadto operacje bariatryczne

prowadzą do redukcji insulinooporności i remisji cukrzycy [70]. W naszym badaniu wykazaliśmy spadek poziomu leptyny i insuliny, insulinooporności, ze znaczącym wzrostem stężenia adiponektyny. Insulinooporność i hiperleptinemia, stanowią obok aktywacji współczulnego układu nerwowego, układu renina-angiotensyna, ciśnieniowych mechanizmów kontroli diurezy i natriurezy, nasilenia stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonna, podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za związki otyłości z nadciśnieniem [25]. W naszym badaniu kilka parametrów ABPM przed zabiegiem wykazywało istotną korelację z BMI, hsCRP oraz poziomem insuliny i leptyny, zarówno u osób z nadciśnieniem, jak i normotensyjnych. Obserwowaliśmy także korelację parametrów BPV z BMI, stężeniem leptyny i markerem stanu zapalnego u skrajnie otyłych pacjentów. Jednak zależności tych nie obserwowano po operacji, co pośrednio może potwierdzać znaczenie tych mechanizmów w nadciśnieniu związanym z otyłością.

Badanie rozszerzalności tętnicy ramiennej oraz grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej

Prezentowane badanie prospektywne u chorych z otyłością olbrzymią wykazało znaczącą poprawę zależnej od śródbłonna rozszerzalności tętnicy ramiennej 6 miesięcy po operacji bariatrycznej, bez istotnych zmian po 10 dniach od interwencji. Znacząca poprawa funkcji śródbłonna była obserwowana głównie u mężczyzn, chorych z nadciśnieniem oraz operowanych metodą RYGB.

W ostatnich latach, pomimo dużej niejednorodności badań i zróżnicowanego od 3-24 miesięcy okresu obserwacji, wykazano korzystny wpływ leczenia chirurgicznego otyłości na subkliniczne uszkodzenie narządów, takie jak dysfunkcja śródbłonna (FMD) lub subkliniczna miażdżycza tętnic (IMT) [53]. Nasze badanie potwierdziło te wyniki. W meta-analizie Jorisa i wsp. poprawa FMD był bardziej wyraźna, gdy u badanych występowały współistniejące choroby związane z otyłością [47]. Prawdopodobnie jest to jeden z powodów, dla których poprawa funkcji śródbłonna po operacji bariatrycznej w naszym badaniu była bardziej wyraźna u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u osób normotensyjnych. Jednak Flores i wsp. nie stwierdzili poprawy funkcji śródbłonna u otyłych pacjentów z nadciśnieniem, nawet

po roku od operacji bariatrycznej [71]. Rozbieżność związana jest prawdopodobnie z faktem, że 70% chorych z nadciśnieniem w badaniu Flores i wsp. stanowiły kobiety, podczas gdy większość naszej grupy otyłych z nadciśnieniem (55%) stanowili mężczyźni. Ponadto, w odróżnieniu od badanych przez nas kobiet, mężczyźni kwalifikowani do operacji bariatrycznej pomimo podobnego wieku mieli wyższe wartości BMI, ciśnienia, gorszy profil metaboliczny, hormonalny i częstsze występowanie chorób współistniejących. Także w naszym badaniu wyraźniejsza była także poprawa FMD u chorych po zabiegu RYGB niż SG. We wcześniejszych obserwacjach wpływ obu typów zabiegów na remisję chorób współistniejących jest porównywalny, choć wykazywano także lepszy efekt RYGB niż SG na spadek masy ciała [72, 73]. W naszym badaniu zmniejszenie BMI było podobne po obu typach operacji bariatrycznych w pół roku od interwencji. Tromba i wsp. wykazali, że skuteczność SG dla poprawy funkcji śródbłonna mierzonej FMD jest jedynie przejściowa i powraca do wartości wyjściowej w pół roku od interwencji [74]. Nasze dane potwierdziły lepszy wpływ RYGB na poprawę FMD, ale też chorzy zakwalifikowani do tego typu zabiegu mieli inny profil ryzyka (starsi, z wyższymi wartościami BMI, glukozy, HbA1c i HOMA-IR) niż osoby zakwalifikowane do SG.

W naszym badaniu stwierdziliśmy zależność między zmianami FMD i zmianami w stężeniach adiponektyny po 10 dniach oraz leptyny po 0,5 roku od interwencji. Niski poziom adiponektyny jest związany z dysfunkcją śródbłonna [75]. Po operacji bariatrycznej wykazano znaczny spadek poziomu insuliny i leptyny, wzrost poziomu adiponektyny oraz zmniejszenie wskaźników stanu zapalnego [76], co może mieć znaczenie dla zmian w naczyniach tętniczych.

IMT tętnicy szyjnej, podobnie jak FMD, jest markerem bezobjawowej miażdżycy tętnic i pozwala przewidywać zdarzenia CV [36, 37]. U zdrowych dorosłych w średnim wieku wartości IMT między 0,5 a 0,7 mm uznano za prawidłowe, a IMT tętnicy szyjnej > 0,9 mm uznano za wskaźnik subklinicznego uszkodzenia narządu [77]. Żaden z naszych otyłych chorych nie miał IMT > 0,9 mm. Długoterminowa regresja IMT po operacji bariatrycznej jest dobrze udokumentowana [53]. W naszym badaniu obserwowaliśmy zmniejszenie IMT po 6 miesiącach, bez istotnych zmian w okresie 10 dni w całej populacji, pomimo dobrze

kontrolowanego nadciśnienia, zaburzeń lipidowych i cukrzycy. Badania Lamberta i wsp. wskazują, że najwcześniej można spodziewać się korzystnych zmian IMT między 1 a 3 miesiącem po zabiegu chirurgicznym [50]. Determinanty progresji IMT są wieloczynnikowe [78] i dla uzyskania wpływu na IMT interwencje też powinny być wielokierunkowe [79].

Badanie reaktywności mikrokrążenia skórniego w reakcji przekrwienia po niedokrwieniu

W badanej populacji wykazaliśmy poprawę parametrów przepływu w reakcji przekrwienia po niedokrwieniu w mikrokrążeniu skórnym w okresie 0,5 roku po operacji bariatrycznej i zmiany te zaobserwowane zostały głównie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W regresji wieloczynnikowej wykazaliśmy ponadto, że zmiany parametrów PORH po interwencji zależały od zmian parametrów antropometrycznych, charakterystyki metabolicznej i zmian stężenia adipokin po zabiegu chirurgicznym. Wcześniejsze badania wskazywały na zwiększenie powierzchni pod krzywą przekrwienia w badaniu PORH w okresie roku po operacji bariatrycznej [54, 55, 56]. W naszym badaniu wykazaliśmy, że parametry PORH zmieniły się już pół roku po zabiegu, ale nie wykazaliśmy zmian po 10 dniach od interwencji. W badaniach *in vitro* naczyń uzyskanych od chorych po operacjach bariatrycznych, De Ciuceis i wsp. zaobserwowali poprawę funkcji śródbłonna ocenianą przez rozszerzenie naczyń po podaniu acetylocholinie oraz znaczącą poprawę struktury mikronaczyniowej ze zwiększeniem stosunku ściana naczynia do jego światła oraz zwiększeniem pola przekroju poprzecznego tętnic podskórnych [80]. Aghamohammadzadeh i wsp. potwierdzili te dane, a ponadto wykazali, w wyniku zabiegu bariatrycznego dochodzi do zmniejszenia stopnia uszkodzenia okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej z redukcją stanu zapalnego i zwiększeniem lokalnej biodostępności adiponektyny i tlenu azotu [81].

Jedynie sporadycznie przeprowadzano analizę częstotliwościową sygnału LDF u chorych po operacyjnym leczeniu otyłości. Rossi i wsp. zaobserwowali, że oscylacje przepływu w mikrokrążeniu skórnym stwierdzone u otyłych chorych po roku od interwencji chirurgicznej były porównywalne do oscylacji u osób szczupłych [54]. Nasze wyniki wykazały, że zmiany w aktywności naczynioruchowej pojawiają się już w pół roku od zabiegu. Ponadto stwierdziliśmy, że zmiany parametrów PORH dotyczą głównie chorych z nadciśnieniem

tętnicznym, a model regresji obejmujący zmiany BMI, adiponektyny, leptyny i hemoglobiny A1c po operacyjnym leczeniu otyłości wyjaśniał około 40% zmienności różnic aktywności naczynioruchowej zależnej od śródbrzońka w PORH.

8. Wnioski

Przeprowadzone analizy pozwoliły na zweryfikowanie hipotez badawczych:

- I. Operacyjne leczenie otyłości korzystnie modyfikuje dobowe wartości ciśnienia tętniczego oraz dobową zmienność ciśnienia już 10 dni po zabiegu i efekt ten utrzymuje się w 6 miesięcy po interwencji.
- II. Wczesne markery miażdżycy ulegają modyfikacji u chorych z otyłością olbrzymią po operacji bariatrycznej, ale zarówno poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego jak i zmiany w strukturze tętnic wymagają dłuższego czasu i są stwierdzane dopiero po pół roku od zabiegu.
- III. Reaktywność naczyń mikrokrążenia ulega poprawie u chorych z otyłością olbrzymią po zabiegu bariatrycznym dopiero po pół roku od interwencji chirurgicznej.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano ponadto następujące wnioski:

1. Spadek średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ciągu doby, w okresie dnia oraz w nocy, a także redukcja dobowej zmienności ciśnienia tętniczego zarówno we wczesnym jak i dłuższym czasie po operacyjnym leczeniu otyłości olbrzymiej występuje głównie u chorych z nadciśnieniem tętniczym;
2. Zmniejszenie grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnicy szyjnej następuje stopniowo u wszystkich chorych z otyłością olbrzymią, natomiast poprawa czynności śródbłonna w badaniu rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu jest obserwowana głównie u mężczyzn, osób z nadciśnieniem oraz chorych poddawanych wyłączeniu żołądkowemu typu Roux-en-Y;
3. Obserwowana w 6 miesięcy po zabiegu bariatrycznym poprawa reaktywności mikrokrążenia skórno ocenianego w reakcji przekrwienia po niedokrwieniu dotyczy głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym.
4. 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 po operacji bariatrycznej u chorych z otyłością olbrzymią.

9. Streszczenie w języku polskim

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 skórno 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 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% wariacji 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.

10. Streszczenie w języku angielskim

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 ($125 \pm 10.63 / 73.32 \pm 6.85$ 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.

11. Wykaz cytowanego piśmiennictwa

1. Health Organization: Obesity and Overweight. WHO fact sheet No 311. Geneva: WHO; 2015 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en.
2. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377–1396.
3. GUS. Zdrowie i zachowania zdrowotne mieszkańców Polski w świetle badania EHIS 2014.
4. Stenholm S, Head J, Aalto V et al. Body mass index as a predictor of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study. *Int J Obes.* 2017;41:769–775.
5. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American heart association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
6. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 2017;5:161.
7. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med.* 2014 Jul 8;11(7):e1001673.
8. Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402–424.

9. Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter Interdisciplinary. European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6:449-468.
10. Neff KJ, Olbers T, le Roux CW. Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes *BMC Medicine* 2013, 11:8.
11. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
12. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation* 2008;118:2091-2102.
13. Treadwell JR, Turkelson CM. Systematic review of bariatric surgery. *JAMA*. 2005;293:1726.
14. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:2093–2102.
15. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017 Sep 21;377(12):1143–1155.
16. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357:753–761.
17. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I): The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
18. Yan LL, Daviglus ML, Liu K et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA*. 2006;295:190–198.

19. Sandfort V, Lai S, Ahlman MA et al. Obesity is associated with progression of atherosclerosis during statin treatment. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003621.
20. Caleyachetty R, Thomas N, Toulis KA et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1429–1437.
21. Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One.* 2011;6:e17737.
22. Goday A, Benaiges D, Parri A et al. Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factors in the metabolically healthy but morbidly obese patient? *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:871–876.
23. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 27:1509–1520.
24. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 674-682.
25. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33: 386-393.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2305–2314.
27. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:537.

28. Li Z, Snieder H, Su S et al. A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth. *J Hypertens* 2010; 28: 715–772.
29. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B et al. The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: findings from the hypertensive population. *J Hypertens*. 2016; 34: 772-780.
30. Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J Public Health (Oxf)* 2015;37:694–700.
31. Palatini P, Reboldi GP, Beilin L et al. Increased risk of mortality in obese patients with high nocturnal blood pressure variability. Results from the ABP- international study. *J Hypertens* 2015; 33 (Suppl 1): e89.
32. Careaga M, Esmatjes E, Nuñez I et al. Effect of weight loss on abnormal 24-hour blood pressure patterns in severely obese patients, *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1719-1724.
33. Czupryniak L, Strzelczyk J., Pawlowski M, Loba J. Circadian blood pressure variation in morbidly obese hypertensive patients undergoing gastric bypass surgery. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 446-451.
34. van de Borne P, Watrin I, Bouquegneau M et al. Ambulatory blood pressure and neuroendocrine control after diet-assisted gastric restrictive surgery. *J Hypertens* 2000; 18: 301-306.
35. van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN et al. Body Mass Index Is Associated With Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Treated Metabolic Risk Factors and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006082.
36. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:344-351.

37. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
38. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9:1057-1069.
39. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT et al. Microvascular Dysfunction in Obesity: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:252-260.
40. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:345-379.
41. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:74.
42. Mathieu P1, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:407-416.
43. Ohman MK, Wright AP, Wickenheiser KJ, Luo W, Eitzman DT. Visceral adipose tissue and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7:169-179.
44. Takase B, Uehata A, Akima T et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1998;82:1535-1539.
45. Gryglewska B. Znaczenie mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym i możliwości jego oceny na podstawie badania mikrounaczynienia skórniego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010;14:395–410.
46. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008 ;105:370-372.

47. Joris PJ, Zeegers MP, Mensink RP. Weight loss improves fasting flow-mediated vasodilation in adults: a meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*. 2015;239:21-30.
48. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D et al. DIRECT Group. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010;121:1200-1208.
49. Horner K, Kuk JL, Barinas-Mitchell E et al. Effect of Aerobic versus Resistance Exercise on Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness and Left Ventricular Mass in Obese Adolescents. *Pediatr Exerc Sci*. 2015;27:494-502.
50. Lambert G, Lima MMO, Felici AC et al. Early Regression of Carotid Intima-Media Thickness after Bariatric Surgery and Its Relation to Serum Leptin Reduction. *Obes Surg*. 2018;28:226-233.
51. Tarzia P, Lanza GA, Sestito A et al. Long-term effects of bariatric surgery on peripheral endothelial function and coronary microvascular function. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11:114 – 117.
52. Nerla R, Tarzia P, Sestito A et al. Effect of bariatric surgery on peripheral flow mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:626-634.
53. Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:395-402.
54. Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M et al. Skin Vasodilator Function and Vasomotion in Patients with Morbid Obesity: Effects of Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg* 2011;21:87-94.
55. Martín-Rodríguez JF, Cervera-Barajas A, Madrazo-Atutxa A et al. Effect of bariatric surgery on microvascular dysfunction associated to metabolic syndrome: a 12-month prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:1410-1415.

56. Ministrini S, Fattori C, Ricci MA. Microcirculatory Improvement Induced by Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Is Related to Insulin Sensitivity Retrieval. *Obes Surg*. 2018;28:3151-3158.
57. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood pressure monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366.
58. Mena L, Pintos S, Queipo NV et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *JHypertens* 2005;23:50; 5–11.
59. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–265.
60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
61. Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg* 2009;19:845–849.
62. Pedersen JS, Borup C, Damgaard M et al. Early 24-hour blood pressure response to Roux-en-Y gastric bypass in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:53–59.
63. Ashida T, Ono C, Sugiyama T. Effects of short-term hypocaloric diet on sympatho-vagal interaction assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during stress tests in obese hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2007; 30: 1199-11203.
64. Abramson JL, Lewis C, MurrahNV. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011; 214: 456–461.

65. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14: 421-431.
66. Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens.* 2015;29:719–725.
67. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
68. Nordstrand N, Hertel JK, Hofsvø D et al. A controlled clinical trial of the effect of gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention on nocturnal hypertension and the circadian blood pressure rhythm in patients with morbid obesity. *Surgery.* 2012 May;151 :674-680.
69. Beckman LM, Beckman TR, Sibley SD et al. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*2011; 35: 169-180.
70. Benaiges D, Flores Le-Roux JA, Pedro-Botet J et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are equally effective in correcting insulin resistance. *Int J Surg.* 2013; 11: 309-313.
71. Flores L, Núñez I, Vidal J et al. Endothelial function in hypertensive obese patients: 1 year after surgically induced weight loss. *Obes Surg.* 2014;24:1581-1584.
72. Li J-F, Lai D-D, Ni B, Sun K-X. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg.* 2013; 56: E158–E164.

73. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:170-180.
74. Tromba L, Tartaglia F, Carbotta S et al. The Role of Sleeve Gastrectomy in Reducing Cardiovascular Risk. *Obes Surg*. 2017;27:1145-1151.
75. Saarikoski LA, Huupponen RK, Viikari JS et al. Adiponectin is related with carotid artery intima-media thickness and brachial flow-mediated dilatation in young adults--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med*. 2010;42:603-611.
76. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R et al. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29:651-690.
77. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93–111.
78. Su TC, Chien KL, Jeng JS et al. Age- and gender-associated determinants of carotid intima-media thickness: a community-based study. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:872-880.
79. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1000-1004.
80. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D et al. Effects of weight loss on structural and functional alterations of subcutaneous small arteries in obese patients. *Hypertension*. 2011;58:29-36.
81. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R et al. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation,

and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:128-135.

12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy

12.1. Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, Bilo G, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Major P, Budzyński A, Faini A, Parati G, Grodzicki T. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med.* 2019;60:39-45.
doi: 10.1016/j.ejim.2018.10.022.

12.2. Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A, Kwater A, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(6).
doi: 10.26402/jpp.2019.6.09. Epub 2020 Feb 19.

12.3. Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, Dzieża- Grudnik A, Fedyk-Łukasik M, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T. Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery. *Microcirculation* 2019 Nov 28
doi: 10.1111/micc.12600 [Epub ahead of print]

12.1.

Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, Bilo G, Zarzycki B,
Dzieża-Grudnik A, Major P, Budzyński A, Faini A, Parati G, Grodzicki T

Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese
patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on
pre-existing hypertension

Eur J Intern Med. 2019;60:39-45



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension



Anna Głuszevska^a, Barbara Gryglewska^{a,*}, Jerzy Gąsowski^a, Grzegorz Bilo^b, Bartosz Zarzycki^a, Anna Dzieża-Grudnik^a, Piotr Major^c, Andrzej Budzyński^d, Andrea Faini^b, Gianfranco Parati^b, Tomasz Grodzicki^a

^a Department of Internal Medicine and Gerontology, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

^b Department of Medicine and Surgery, Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy

^c Department of General Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

^d Centre for Research, Training and Innovation in Surgery (CERTAIN Surgery), Krakow, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:
Hypertension
Bariatric surgery
Obesity

BACKGROUND

Bariatric surgery is considered as a first line treatment in extreme obese patients to achieve a reduction in health risks. However, after surgical procedure obese patients with normal blood pressure (BP) levels still present residual risk, which may be partly related to lack of correction of BP profile and variability.

Aim: To evaluate short (10 days) and mid-term (6 months) changes of mean values, profile and variability of BP after bariatric surgery in extremely obese patients with and without hypertension.

Materials & methods: A follow-up of cross-sectional study was conducted in 90 obese patients (aged 41.7 ± 11.3 , BMI = 46.7 ± 5.7 kg/m²), who met the eligibility criteria and underwent bariatric surgery. Each patient underwent 24-h ambulatory BP monitoring with profile and variability estimation before, 10 days and 6 months after the intervention.

Results: Sixty-seven (74.4%) patients had hypertension. Significant decrease from baseline in mean values of systolic and diastolic BP in 10 days ($p < .005$) and 6 months ($p < .005$) follow-up were observed only in patients with hypertension. Moreover, only hypertensive subjects revealed significant reduction ($p < 0.05$) from baseline in 24-h systolic and diastolic BP weighted standard deviation and average real variability after surgical procedure. No changes were found in dipping status.

Conclusions: Bariatric surgery not only decreased BP levels, but also contributed to reduction in BP variability in early period after intervention mainly in patients with pre-existing hypertension.

1. Introduction

According to World Health Organization in 2014 about 13% of the World's adult population (over 600 million) were obese [1]. The recently published data from 19,2 million adult participants in 186 countries of 21 regions of the world, revealed that age-standardised prevalence of obesity increased from 3.2% in 1975 to 10.8% in 2014 in men, and from 6.4% to 14.9% in women [2]. Moreover, 2.3% of the

world's men and 5.0% of women were severely obese (body mass index [BMI] ≥ 35 kg/m²). If increasing trends of obesity continue, by 2025, global obesity prevalence will reach 18% in men and 21% in women, but severe obesity will surpass 6% in men and 9% in women [2].

Overweight and obesity represent a major risk factor for cardiovascular (CV) diseases, stroke, hypertension, hyperlipidemia, type 2 diabetes, osteoarthritis, sleep apnea, cancer and death [3–5]. Disability due to obesity related diseases leads to serious public health threats [4].

Abbreviations and symbols: %EBMIL, percent Excess BMI loss; %TWL, percent Total Weight loss; ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; ARV, average real variability; BMI, body mass index; BP, blood pressure; BPV, blood pressure variability; CV, cardiovascular; DBP, diastolic blood pressure; HbA1C, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostatic model assessment; HR, heart rate; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IR, insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; ND, night dipping; OBP, office blood pressure measurements; RYGB, Roux-en Y Bypass; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; SG, Sleeve Gastrectomy; wSD, weighted standard deviation

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine and Gerontology CMUJ, 31-531 Krakow, Śniadeckich 10, Poland.

E-mail address: bgrygle@su.krakow.pl (B. Gryglewska).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.022>

Received 4 May 2018; Received in revised form 23 October 2018; Accepted 25 October 2018

Available online 09 November 2018

0953-6205/© 2018 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Epidemiological studies have revealed especially increased risk of morbidity and death in those with severe or morbid (BMI ≥ 40 kg/m²) obesity [3–5].

The last European and American guidelines on the management of obesity emphasize realistic weight loss to achieve a reduction in health risks [6,7]. Significant clinical benefits may be achieved even by modest weight loss (i.e. 5–10% of initial body weight), but greater (20% or more) weight loss should be considered for those with greater degrees of obesity (BMI ≥ 35 kg/m²). The most effective treatment method for morbid obesity in terms of long-term weight loss, improvements of co-morbidities, quality of life and decrease of overall mortality is bariatric surgery [8–11]. Cochrane Database Systematic Reviews revealed that surgery resulted in greater improvement in weight loss outcomes and weight-associated comorbidities compared with non-surgical interventions, regardless of the type of procedures used [12].

Weight loss, regardless of the treatment procedure, has been associated with favourable changes in CV risk factors. Recently published results of long-term post-operative observation indicate that the favourable effect, both in terms of weight reduction and reduction of risk of developing, or remission of diabetes mellitus, hypertension or dyslipidaemia persisted for 12 years [10].

Effects of bariatric surgery on resolution of hypertension and improvement in office blood pressure (BP) measurements are well established [10,11,13–15]. Blood pressure reduction reduces cardiovascular risk by the extent proportional to risk level. However, among hypertensive patients, BP-lowering treatment induces greater absolute risk reductions the higher the CV risk level, but a higher risk level is also associated with higher residual risk, as was shown in meta-analysis of Thomopoulos C et al. [17]. From a pathophysiological point of view, residual risk may be partly related to nonreversible alterations of cardiovascular structures and functions among hypertensives, but also lack of correction of “nonclassic” risk factors, such as BP profile and variability of 24-h BP (BPV). Obesity, inter alia due to increase in sympathetic activity was related to high BPV in spectral analysis [16], visit-to-visit BPV [18] and to increased standard deviation (SD) index of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) readings [19–21].

To the best of our knowledge, little is known about the alterations of the BPV among extremely obese patients after bariatric surgery [22–24]. What is more, no study assessed the profile and blood pressure variability (BPV) in a short period after bariatric surgery. The aim of our study was to evaluate changes of mean values, profile and variability of BP in ABPM performed in short (10 days) and mid-term (6 months) time after bariatric surgery in extremely obese patients with and without hypertension.

2. Methods

2.1. General study design and population

This is a prospective cohort study examining the effectiveness of bariatric surgery on alteration of parameters of blood pressure monitoring in patients with and without hypertension. Experimental protocol was approved by the local Ethics Committee at the Medical College of Jagiellonian University (number: KBET/155/B/2011) and conformed to the guidelines set forth by the Declaration of Helsinki. Study was performed from July 2012 to October 2015 with follow up duration to December 2015.

Subjects were recruited into the study from among patients with severe obesity who met the eligibility criteria for bariatric surgery (age 18–60 years old, BMI ≥ 40.0 kg/m² or with BMI in [35.0–39.9] kg/m² and at least one co-morbidity) [9]. Exclusion criteria were: pregnancy or breast-feeding, current participation in an obesity-related clinical trial, and presence of clinical contraindications to bariatric surgery. Two months prior to planned surgery, all eligible patients underwent preoperative evaluation at the Department of Internal Medicine and

Geriatrics, University Hospital, Krakow, Poland. Each participant provided written informed consent before inclusion into the study. Baseline assessment included demographic data (i.e. sex, age), detailed medical history, medication use, history of smoking, sleep disturbances, and physical examination. In case of specific medical problems, the participant was consulted by the appropriate specialist. The qualification for the type of procedure was performed at the Department of General Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland. Surgical techniques for SG and RYGB were standardised and described in our previous study [25]. Patients were treated in accordance with enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway [26]. Anthropometric parameters, blood pressure measurement and laboratory data were collected before surgery and at 10 days and further 6 months after surgery.

2.2. Anthropometric parameters and weight loss

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg and height to the nearest 1 cm. BMI was calculated as weight in kilograms divided by height squared in meters (kg/m²). Waist circumference was measured in the supine position halfway between the lower rib margin and the iliac crest.

Both absolute and relative changes of BMI from baseline and Percent Total Weight Loss (%TWL) were analysed [27].

2.3. Blood pressure measurement

We measured standard office blood pressures (OBP) with standardised mercury sphygmomanometer furnished with a cuff of appropriate size, according to the ESH guidelines [28]. The measurements were taken after at least 5 min of rest, with the right arm supported at the heart level. A set of three measurements, one minute apart, was taken. The mean of the second and third measurements was registered as systolic (SBP) and diastolic (DBP) office blood pressure values.

We performed the ABPM using the automated SpaceLabs 90,207 oscillometric device (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, USA) according to the current European Society Hypertension (ESH) practice guidelines [29]. All recordings were performed during hospitalisation before and during follow-up, on non-dominant arm, with appropriately matched cuff-size. The devices were pre-programmed to measure BP every 20 min during day and every 30 min during night. Awake and asleep periods were defined in fixed narrow intervals, excluding transition periods, which ranged from 8 AM to 10 PM and from 12 PM to 6 AM, respectively. > 70% of successful readings were required for the recording to be valid. Based on the recordings we computed: the average 24-h, day and night systolic (S) and diastolic (D) blood pressure and average heart rate (HR). BP variability were computed as weighted 24 h standard deviation (wSD), where average of day and night SD values were corrected for the number of hours included in each of these subperiods [30]. Moreover, average real variability (ARV) was calculated using the average of the absolute difference between adjacent blood pressure values, according the formula proposed by Mena L. et al. [31].

2.4. Laboratory assessment

Blood samples were obtained before surgery, 10 days, and 6 months after surgery. Blood samples obtained from participants in the morning (from 6 AM to 8 AM), after an overnight fasting were used to determine blood count, serum glucose, HbA1C, and lipid profile (i.e., total cholesterol, triglycerides, and low and high lipoprotein cholesterol), high sensitivity assay of C-reactive protein (hsCRP) according to established methods. Because of strong impact of postoperative factors on inflammatory parameters, we did not assess hs-CRP 10 days post procedure.

Deep frozen sera were stored at -80°C until analysed for: insulin,

Table 1
Parameters of ambulatory blood pressure monitoring and heart rate before, 10 days and 6 months after the surgery. Entire group. Data as means \pm SD.

Variable	Baseline	10 days after surgery	6 months after surgery
24 h SBP/DBP (mmHg)	122.18 \pm 10.75 /69.73 \pm 6.94	114.68 \pm 9.69 ($p_b = 0.0004$) /65.4 \pm 1.03 ($p_b = 0.0027$)	114.51 \pm 9.9 ($p_b = 0.0003$) /67.91 \pm 6.93
wSD SBP/DBP (mmHg)	13.04 \pm 2.55 /12.16 \pm 1.71	11.72 \pm 0.35 ($p_b = 0.005$) /10.6 \pm 1.94 ($p_b = 0.0004$)	11.57 \pm 2.57 ($p_b = 0.0137$) /10.33 \pm 2.23 ($p_b = 0.0001$)
Day-time SBP/DBP (mmHg)	125.0 \pm 10.63 /73.32 \pm 6.85	118.04 \pm 10.18 ($p_b = 0.0001$) /68.74 \pm 6.57 ($p_b = 0.0004$)	118.28 \pm 11.55 ($p_b = 0.0002$) /71.46 \pm 7.83
Night-time SBP/DBP (mmHg)	117.56 \pm 13.01 /62.24 \pm 9.19	108.91 \pm 11.2 ($p_b = 0.0152$) /59.45 \pm 7.02	107.28 \pm 10.14 ($p_b = 0.0025$) /61.15 \pm 7.46
wSD day-time SBP/DBP (mmHg)	11.3 \pm 3.29 /10.68 \pm 2.02	10.76 \pm 2.34/9.88 \pm 2.04	9.96 \pm 3.17 /8.71 \pm 2.81 ($p_b = 0.0002$)
wSD night-time SBP/DBP (mmHg)	10.97 \pm 3.16 /9.87 \pm 2.8	9.16 \pm 2.86 ($p_b = 0.0065$) /8.15 \pm 0.44 ($p_b = 0.095$)	8.76 \pm 2.62 ($p_b = 0.002$) /8.29 \pm 0.44
ARV SBP/DBP (mmHg)	10.14 \pm 2.5 /10.03 \pm 2.04	9.62 \pm 1.76 /8.87 \pm 1.39 ($p_b = 0.0012$)	8.63 \pm 1.1 ($p_b = 0.0006$) ($p_{10} = 0.03$) /7.85 \pm 1.42 ($p_b = 0.0012$) ($p_{10} = 0.0042$)
24 h HR (bpm)	74.73 \pm 8.51	69.74 \pm 9.60 ($p_b = 0.0017$)	65.19 \pm 7.25 ($p_b = 0.0001$) ($p_{10} = 0.0045$)

SBP- systolic blood pressure, DBP- diastolic blood pressure, wSD- weighted standard deviation.
ARV- average real variability, HR- heart rate; p_b - p value vs. baseline; p_{10} - p values vs. 10 days.

leptin, adiponectin. Insulin (μ IU/ml) was measured with an enzyme immunoassay (DRG Insulin ELISA Kit, DRG), leptin (pg/ml) and adiponectin (ng/ml) with the enzyme immunoassay technique (Quantikine ELISA, Human Leptin, Human Total Adiponectin/Acrp30, R&D Systems).

2.5. Comorbid conditions

According to the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery outcome reporting standards, we also analysed selected comorbid conditions [27]. Hypertension was considered present if self-reported, if BP values were above thresholds for hypertension diagnosis based on initial ABPM or if patients were taking antihypertensive drugs. Dyslipidemia was considered present if self-reported, if the patient was currently taking lipid lowering therapy or if any of the following biochemical data were present: total cholesterol of 5.0 mmol/L or greater, low-density lipoprotein (LDL) of 3.0 mmol/L or greater, high-density lipoprotein (HDL) < 1.0 mmol/L for men and < 1.2 mmol/L for women, or triglycerides of 1.7 mmol/L or greater [32]. Type 2 diabetes and prediabetes were considered present if self-reported, if HbA1c was 6.5% or greater or if patients were currently taking antidiabetic medications and if HbA1c was between 5.7 and 6.4% for prediabetes [33]. Insulin resistance was estimated using the homeostasis model (HOMA-IR), which is calculated using the formula: (fasting plasma insulin concentration [mIU/ml] \times fasting glucose concentration [mmol/l])/22.5 [34].

Improvement in comorbidity was defined as any reduction in medication use. Comorbidity resolution was defined as complete cessation of treatment during follow-up.

2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with STATISTICA version 12 PL (StatSoft Inc) software. Differences in BP parameters from baseline to follow up in whole studied population and separately in groups according to diagnosis of hypertension, were analysed using general linear models for repeated measurements. Tukey's post hoc test was used in all analysis. Spearman correlation coefficients were calculated between studied variables in the whole studied population and separately in the hypertensive and non-hypertensive participants. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Study population consisted of 90 subjects. Forty percent (40%) were men. Mean (\pm SD) age was 41.7 \pm 11.3 years. Sixty-seven (74.4%) had hypertension, with mean duration of 6.2 years. Antihypertensive medications were used by 52 patients (57.7%), including ACE inhibitors (36.7%), beta blockers (35.6%), thiazide and thiazide-like diuretics (22.2%), calcium channel blockers (14.4%), angiotensin II receptor antagonists (11.1%) and loop diuretics (11.1%). Other classes of antihypertensive drugs were used occasionally (alpha-2 adrenergic receptor agonists- 3.3%, aldosterone receptor antagonists- 5.6%, vasodilators- 1.1%, centrally acting α_2 adrenergic agonists-1.1%).

Lipid disorders were present in 77 (85.5%) patients, type 2 diabetes in 20 (22.2%) and prediabetes in 27 (20%) subjects. Obstructive sleep apnea was diagnosed in 11 (12.2%) persons. History of smoking was found in 52 (57.8%) persons among whom 33 (36.7%) were current smokers.

Mean body weight before intervention was 137.3 \pm 24.5 kg, body mass index (BMI)- 46.7 \pm 5.7 kg/m² and waist circumference- 134.3 \pm 15.8 cm.

All patients met eligibility criteria for bariatric surgery. Thirty-seven (41.1%) patients underwent RYGB and the others SG.

Absolute values of body weight and other anthropological measurements diminished significantly during follow-up. Patients weight loss after 6 months was 35.4 \pm 9.98 kg on average and %TWL- 25.9 \pm 5.8%. BMI decreased to 35.2 \pm 5.1 kg/m² after 6 months (there was no change in BMI 10 days after intervention) and %EBMIL was 55.5%.

BP values diminished significantly in both OBP and ABPM at 10 days and half a year from intervention. Remission of hypertension was visible after half a year in 41.7% of patients and improvement defined as reduction in hypertensive drugs in 6% of subjects.

Office systolic and diastolic BP values decreased from 136.14 \pm 15.53/88.12 \pm 10.45 mmHg before surgery to 126.85 \pm 16.35/83.78 \pm 8.9 mmHg after 10 days and to 120.36 \pm 12.26/80.4 \pm 8.72 mmHg after 6 months from intervention.

All patients had performed ABPM before surgery. ABPM was repeated in 72 persons (44 in sleeve gastrectomy group and 28 in by-pass group) after 10 days and in 43 after 6 months (19 in sleeve gastrectomy group and 24 in by-pass group) from intervention.

Significant reductions of mean values of SBP and DBP in ABPM during 24 h, day and night occurred (Table 1). Additionally, there was a

Table 2
Mean values, dipping, variability of blood pressure and heart rate before, 10 days and 6 months after the surgery in the groups with and without hypertension.

Variable	Hypertension (n = 67)	Without hypertension (n = 23)
24 h SBP/DBP		
Baseline	123.73 ± 10.95 /70.29 ± 7.1	114.46 ± 5.27 /66.92 ± 5.84
10 days post procedure	116.11 ± 9.74 (p _b = 0.0004) /65.82 ± 6.28 (p _b = 0.0025)	107.53 ± 5.73 /63.30 ± 5.46
6 months post procedure	115.75 ± 9.38 (p _b = 0.0003) /68.69 ± 6.31	108.32 ± 10.95 /64.03 ± 9.14
24 h HR		
Baseline	73.82 ± 8.77	79.26 ± 5.54
10 days post procedure	67.61 ± 8.77 (p _b = 0.0005)	79.26 ± 5.54
6 months post procedure	63.75 ± 8.69 (p _b = 0.0001)	80.41 ± 6.58
Day-time SBP/DBP		
Baseline	125.96 ± 10.63 /73.32 ± 6.85	118.82 ± 5.79 /71.14 ± 5.73
10 days post procedure	118.04 ± 10.18 (p _b = 0.0003) /68.74 ± 6.57	112.87 ± 5.67 /67.82 ± 7.48
6 months post procedure	118.28 ± 11.55 (p _b = 0.0004) /71.46 ± 7.83	112.99 ± 13.4 /68.30 ± 10.81
Night-time SBP/DBP		
Baseline	114.55 ± 13.01 /62.24 ± 9.19	105.97 ± 6.46 /59.58 ± 5.33
10 days post procedure	108.91 ± 11.2 (p _b = 0.037) /59.45 ± 7.02	99.90 ± 8.31 /56.87 ± 1.95
6 months	107.28 ± 10.14 (p _b = 0.0063) /61.15 ± 7.46	99.88 ± 9.11 /56.18 ± 6.45
ND		
Baseline	8.86 ± 8.14	25.91 ± 36.58
10 days post procedure	7.10 ± 7.21	12.0 ± 5.33
6 months post procedure	8.75 ± 7.49	12.09 ± 4.28
wSD SBP/DBP		
Baseline	13.37 ± 2.6 /12.16 ± 1.71	12.56 ± 2.55 /11.37 ± 1.89
10 days post procedure	11.52 ± 2.09 (p _b = 0.0283) /10.6 ± 1.94 (p _b = 0.0004)	10.72 ± 2.01 /10.04 ± 1.83
6 months post procedure	11.73 ± 2.66 (p _b = 0.0133) /10.33 ± 2.23 (p _b = 0.0001)	10.28 ± 2.1 /8.79 ± 1.8
Day-time wSD SBP/DBP		
Baseline	11.30 ± 3.29 /10.68 ± 2.02	9.08 ± 2.38 /10.3 ± 1.42
10 days post procedure	10.76 ± 2.34 /9.88 ± 2.04	10.53 ± 1.71 /10.95 ± 0.78
6 months post procedure	9.96 ± 3.17 /8.71 ± 2.81	9.04 ± 1.80 /8.81 ± 0.79
Night-time wSD SBP/DBP		
Baseline	10.97 ± 3.16 /9.87 ± 2.8	10.69 ± 2.23 /9.4 ± 1.69
10 days post procedure	9.16 ± 2.86 (p _b = 0.0034) /8.15 ± 2.58 (p _b = 0.00375)	11.27 ± 3.30 /8.73 ± 4.58
6 months post procedure	8.76 ± 2.62 (p _b = 0.0017) /8.29 ± 2.57 (p _b = 0.194)	9.83 ± 2.19 /8.73 ± 2.67
AVR SBP/DBP		
Baseline	10.31 ± 2.57 /10.08 ± 2.11	9.27 ± 2.13 /9.80 ± 1.83
10 days post procedure	9.60 ± 1.79 /8.88 ± 1.42 (p _b = 0.004)	9.73 ± 1.77 /8.87 ± 1.34
6 months post procedure	8.69 ± 1.04 (p _b = 0.0013) /7.80 ± 1.37 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0108)	8.32 ± 1.41 /8.06 ± 1.77

SBP– systolic blood pressure, DBP–diastolic blood pressure, ND– night dipping, wSD– weighted standard deviation, AVR– average real variability, HR–heart rate; p_b– p value vs. baseline; p₁₀– p values vs. 10 days.

reduction from baseline in 24 h SBP and DBP weighed SD both before the surgery and at the end of follow-up. ARV of DBP significantly decreased in 10 days after intervention. Reductions of SBP and DBP ARV were achieved after 6 months. In subgroup analysis, significant changes of mean values and variability of BP, regarding 24 h period, were observed only in patients with hypertension (Tables 2 and 3). Moreover, we noted that mean 24 h heart rate (HR) decreased both 10 days and six months after surgery.

Serum levels of glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL cholesterol and hsCRP diminished after 6 months from intervention (Table 4). Moreover, leptin and insulin levels decreased significantly after 10 days from intervention, with further fall after 6 months. We found a reduction in insulin resistance expressed as HOMA-IR score. Level of adiponectin and HDL cholesterol increased considerably after half a year. A similar trend was observed in hypertensive and non-hypertensive patients groups (data not shown).

Some parameters of ABPM correlated significantly with BMI, hsCRP, insulin and leptin levels at baseline. We observed significant positive correlations between BMI and night-time wSD DBP ($r = 0.35$, $p < .05$), ARV SBP ($r = 0.33$, $p < .05$) ARV DBP ($r = 0.31$, $p < .05$). HsCRP correlated positively with night-time wSD SBP ($r = 0.30$, $p < .05$) and night-time wSD DBP ($r = 0.29$, $p < .05$). Positive correlations were also detected between insulin levels and SBP24 h ($r = 0.32$, $p < .05$), day-time SBP ($r = 0.28$, $p < .05$), night-time SBP ($r = 0.37$, $p < .05$). Leptin levels correlated positively with wSD DBP24 h ($r = 0.23$, $p < .05$), day-time wSD DBP ($r = 0.29$, $p < .05$), ARV DBP ($r = 0.23$, $p < .05$) and also negatively with DBP values in 24 h ($r = -0.27$, $p < .05$), day-time ($r = -0.25$, $p < .05$) and night-time ($r = -0.26$, $p < .05$). After 6 months of follow-up, significant correlations were observed only between night-time DBP and leptin level ($r = -0.32$, $p < .05$) and between ARV DBP and BMI ($r = 0.42$, $p < .05$).

4. Discussion

The novel finding of our study, is that in extremely obese subjects who underwent bariatric surgery both blood pressure level and blood pressure variability decrease significantly already after ten days post-operatively, and the decrease remains sustained after six months of follow-up. The statistically important differences were found mainly in group with hypertension. Decrease in blood pressure values was confirmed in all 24 h, day-time and night-time periods. Blood pressure variability, expressed as weighted standard deviation and average real variability, was also constantly reduced in the follow-up. There was no change in dipping status. After 6 months, remission or improvement of hypertension was observed in approximately 50% of patients. In parallel with the decrease in BP values we also observed improvements of metabolic hormones levels (decrease of insulin and leptin levels and increase of adiponectin concentration) and reduction of inflammation (expressed as hsCRP level). Relationships between of ABPM parameters with BMI, hsCRP, insulin and leptin levels at baseline almost completely disappeared during follow-up.

Bariatric surgery was demonstrated to have advantage over non-surgical treatment in reduction of BP levels and resolution of hypertension in obese subjects. Last Schiavon et al. one year observation, exhibit that bariatric surgery is more efficient in reduction of the total number of antihypertensive medications and hypertension resolution comparing to medical therapy alone [11]. The meta-analysis of prospective interventional studies evaluating the 12–24 months impact of bariatric surgery on cardiovascular risk factors, showed significant hypertension risk reduction of 48% and BMI reduction of 5 after surgery corresponded with hypertension reduction of 27% [35]. Our study showed comparable results 6 months after surgical procedure. Longer than 24 months observations revealed that hypertension risk get nadir earlier than diabetes and hyperlipidaemia, when BMI decrease up of 10 units [36]. What is more, the reduction in the risk of hypertension

Table 3
Changes in laboratory parameters 10 days and 6 months after bariatric surgery. Entire population.

Variable	Baseline	10 days	6 months
BMI	46.7 ± 5.7	46.4 ± 10.2 (p _b = 0.0013)	35.2 ± 5.1 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0001)
Weight [kg]	137.2 ± 24.5	130 ± 25.3 (p _b = 0.0014)	102.23 ± 29.94 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0001)
Glucose [mmol/l]	5.76 ± 1.62	5.37 ± 0.87	4.81 ± 0.92 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0063)
HbA1c [%]	6.09 ± 1.14	5.83 ± 0.93	5.32 ± 0.5 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0002)
Total cholesterol [mmol/l]	5.25 ± 1.0	4.96 ± 0.89	4.59 ± 1.23 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0235)
HDL cholesterol [mmol/l]	1.1 ± 0.3	0.82 ± 0.03 (p _b = 0.0001)	1.2 ± 0.26 (p _b = 0.0103) (p ₁₀ = 0.0001)
LDL cholesterol [mmol/l]	3.18 ± 0.96	3.28 ± 0.91	2.83 ± 1.13 (p _b = 0.0128) (p ₁₀ = 0.0012)
Triglycerides [mmol/l]	2.0 ± 0.98	1.86 ± 0.75	1.22 ± 0.42
hsCRP [mg/l]	7.1 ± 2.5	Not tested	4.2 ± 7.75 (p _b = 0.0213)
Adiponectin [pg/ml]	4285 ± 1934	4753 ± 2159	6794 ± 2930 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0001)
Leptin [pg/ml]	58,552 ± 27,864	42,544 ± 24,518 (p _b = 0.0001)	18,601 ± 13,191 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0001)
Insulin [μIU/ml]	29.37 ± 13.09	23.24 ± 1.77 (p _b = 0.0026)	18.85 ± 11.08 (p _b = 0.0001) (p ₁₀ = 0.0418)
HOMA-IR score	7.89 ± 5.89	5.84 ± 3.93 (p _b = 0.0247)	4.5 ± 4.64 (p _b = 0.0002)

HbA1c- glycated hemoglobin HDL-high-density lipoproteins, LDL- low-density lipoprotein hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein, HOMA - homeostatic model assessment, IR- insulin resistance; p_b- p value vs. baseline; p₁₀- p values vs. 10 days.

reached a plateau about 20 months after surgery, whereas the reduction in the risk of type 2 diabetes and hyperlipidemia continued beyond that period. However, in comparison to conservative interventions, bariatric surgery played a preponderant role in SBP reduction, but presented diminished effect on decreasing of DBP [37]. Moreover, effects were dependent on the initial grade of obesity and time of the follow-up. In the meta-analysis of 57 articles, focused only on the influence of bariatric surgery on the improvement or resolution of hypertension, Wilhelm et al. revealed that hypertension resolved in 50% and improved in 63.7% and this improvement remained significant after 1 year period of follow-up [15]. In one of the largest prospective studies on bariatric surgery, the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study, results of surgically treated patients were compared with the effects in the control group after traditional obesity management up to 10 years follow-up [38]. Unadjusted SBP decreased about 9 ± 1 mmHg and DBP 6 ± 3 mmHg in the intervention group during the first 6 months but had relapsed to control values at last examination. Adjustments for the sex, age, weight, height, and BP, smoking, alcohol intake, and current BP medications did not change these patterns. In the SOS study, much of the improvement in blood pressure observed in the surgical group at 2 years was lost at 10-year follow up [14]. However these data have recently been contested by results of 12 years of follow-up which demonstrated persistent, clinically important decrease of blood pressure and disease remission [10]. In our study office systolic and diastolic BP reduction was even greater after 6 months from intervention, and the significant drop about 10/8 mmHg was already noticed 10 days after surgery. Ahmed et al. exhibited similar observations after 1 week and half a year from surgery [39]. However, in patients with diabetes no significant effect of bariatric procedures on BP was observed, in comparison to the clinical approach [40].

Over recent years, several articles documented the effects of bariatric surgery on the ABPM parameters. Van de Borne et al., obtained 7 mmHg fall in diurnal SBP and 8 mmHg in nocturnal SBP, with no difference in DBP, 4 months after restrictive gastric surgery [24]. Half a year after surgery, we observed similar results with a decrease of 6 mmHg in day-time SBP and about 7 mmHg in night-time SBP and with no significant reduction in DBP versus baseline. Careaga et al. evaluated one-year effect of surgical weight loss on ABPM patterns in patients with and without hypertension [22]. They showed greater decrease of BP among patients with hypertension than in the normotensive group as in our study, after just half a year. In our study population, decrement of BP showed already after 10 days postsurgically. BP lowering effect of bariatric surgery was already observed one day after the intervention, as was shown by Pedersen et al. [41]. Moreover, similarly as in our research, they revealed decrease of BP in both hypertensive and normotensive patients 10 days after surgery.

Our study showed that bariatric surgery was connected with significant improvement in BPV expressed as weighted SD and AVR. DBP AVR decreased after 10 days and other short-term BPV parameters significantly decline after 6 months. There is first report of effects of bariatric surgery on short term BPV. According to the available knowledge, obesity is connected with higher BPV [42]. Obesity has been related to high BPV in spectral analysis [43], altered visit-to-visit BPV [17] and increased SD index of ABPM readings [17,21,44]. It is well documented that higher short term BPV and impaired day-night pattern are related with more frequent target organ damage and higher risk of severe CV events, independently of mean BP values [44–49]. Moreover, elevated nocturnal short-term BPV in obese patients doubled the risk of all-causes mortality in comparison with non-obese subjects [40]. Obesity was considered to prompt pathological non-dipper pattern, but some studies did not confirmed such relationship [50]. Current studies concentrated mainly on the effect of bariatric surgery on night-day BP variations, as nocturnal BP is considered to have higher predictive value than diurnal BP [51]. Several studies confirmed improvements in dipper status and circadian BP rhythm after bariatric surgery. Czupryniak et al., in 8 obese, hypertensive patients with impaired circadian BP variation showed decrease in 24-h systolic BP and restoration of the circadian BP rhythm 8 weeks after gastric by-pass surgery [23]. Van de Borne et al. reported significantly decreased nocturnal BP after 4 months of follow-up in 28 morbidly obese, normotensive individuals who underwent gastric restrictive surgery [24]. Norstrand et al. revealed pre-eminence of gastric-bypass surgery over lifestyle intervention in lowering of night-time BP and improvement in night-to-day ratio after 1 year follow up [52]. In our study, in 6 months' time, nocturnal SBP decrease was similar (about 7 mmHg) in sleeve gastrectomy and gastric bypass group and we did not observe significant improvement in dipping status of study population. However, our patients with hypertension were effectively treated before intervention, only part of them presented impaired circadian BP rhythm, and ABPMs were performed during hospital stay, what might influence the circadian patterns. However, as showed Careaga et al. percentage of non dipping patterns remained significantly high in patients with and without hypertension and the prevalence of nocturnal hypertension remained significantly high in hypertensive patients one year after surgical intervention [22].

In our study, especially pronounced changes in BP and BPV were observed in hypertensive group, what might indicate that morbidly obese patients with hypertension could particularly benefit from bariatric surgery. Changes in BPV as well as BP levels were already visible in a short period after operation, before achieving significant weight loss. Postsurgical modulations in adipokines secretion seem to be intimately involved with not only cardiovascular risk reduction, but also

regulation of blood pressure levels [53]. We observed correlations of BPV parameters with BMI, leptin concentration and the marker of inflammation in extremely obese patient, similarly as Abramson et al. showed in healthy adults [42]. We also revealed concomitant decrease in leptin and insulin levels, with significant increase in adiponectin. Insulin resistance and hyperleptinemia, besides an activation of the sympathetic nervous system, the arterial-pressure control mechanism of diuresis and natriuresis, activation of tissue and circulating renin-angiotensin system, inflammation and endothelial dysfunction are considered as mechanisms through which obesity is associated with hypertension [54]. Bariatric surgery was effective in achieving insulin resistance normalization and remission of diabetes [54,55]. In our study, several parameters of ABPM in baseline correlated with BMI, hsCRP and levels of insulin and leptin, both in hypertensive and normotensive subjects. However, those relationships were not detected after surgery, which may confirm significance of hormonal postsurgical changes in modulation of blood pressure levels.

Moreover, gastrointestinal peptides variations after bariatric surgery may be involved in blood pressure regulation. Its changes were observed soon after surgery (ghrelin, leptin), whereas others were maintained long term (glucagon-like peptide 1, peptide YY, ghrelin, leptin), [53]. Intravenous administration of ghrelin decrease blood pressure level and suppress sympathetic nervous system activity [56]. There are also reports considering reductions in systolic blood pressure and endothelial amelioration after taking GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes [57].

As obesity is associated with the increased risk of hypertension, hyperlipidemia, diabetes and other co-morbidities, guidelines recommend assessment and active treatment of CVD risk factors and other obesity-related medical conditions, regardless of weight loss efforts [6,7]. Bariatric surgery causes reduction of cardiovascular risk in extreme obese patients, starting to be relevant in very short time after operation. Besides of changes in laboratory parameters, BP and BPV, decrease in heart rate in short and long time after intervention was observed. That finding might indicate on diminish of sympathetic nervous system activation and increase in sensitivity of arterial and cardiopulmonary reflexes.

Our results should be considered in the context of their limitations. All BP measurements were performed in hospital environment. That could influence on BP values and dipping status. However, to avoid discrepancy between subsequent measurements we carried out all the tests in the same environment. Information about sleep apnoea were collected only by questionnaire, and we did not perform polysomnography to verify diagnosis. In our study, we did not measure changes in life style such as food composition and salt consumption. Loss of weight could also contribute to more intensive physical activity. Differences in life style could have impact on blood pressure diversity. Forty seven of our patients were lost to follow-up, which was connected with the fact that most of them dwelled in other localities, returned to professional activities, and refused additional hospital assessment after surgery.

In conclusion our study showed that bariatric surgery is contributed to reduction in blood pressure and blood pressure variability in early period after intervention mainly in patients with pre-existing hypertension.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] World Health Organization: Obesity and Overweight. WHO fact sheet No 311. Geneva: WHO; 2015 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en, Accessed date: June 2016.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
- [3] Webber L, Divajeva D, Marsh T, McPherson K, Brown M, Galea G, et al. The future burden of obesity related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study. *BMJ Open* 2014;4:e004787 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004787>.
- [4] Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 2001;22:355–75. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.22.1.293>.
- [5] Kitahara CM, Flint AJ, Berrington De Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, Madniss R, et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001673 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001673>.
- [6] Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402–24. <https://doi.org/10.1159/000442721>.
- [7] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013/ AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>.
- [8] Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA* 2012;308:1132–41. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11792>.
- [9] Fried M, Yumuk Y, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European chapter. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013;6:449–68. <https://doi.org/10.1159/000355480>.
- [10] Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017 Sep 21;377(12):1143–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700459>.
- [11] Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation* 2017;2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130>. (e-pub ahead of print 13 November).
- [12] Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003641 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003641.pub4>.
- [13] Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension, and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477–84.
- [14] Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>.
- [15] Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2014;48:674–82. <https://doi.org/10.1177/1060028014529260>.
- [16] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2305–14. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000380>.
- [17] Piccirillo G, Vetta F, Viola E, Santagada E, Ronzoni S, Cacciastefa M, et al. Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:741–50.
- [18] Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R, Cardenas V, Abouelenien S, Chedjieu IP, et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J Public Health (Oxf)* 2015;37:694–700. <https://doi.org/10.1093/pubmed/udu098>.
- [19] Li Z, Snieder H, Su S, Harshfield GA, Treiber FA, Wang X. A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth. *J Hypertens* 2010;28:715–72. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328336ed5b>.
- [20] Shim IK, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. Impact of Gender on the Association of Epicardial Fat Thickness, Obesity, and Circadian Blood Pressure Pattern in Hypertensive Patients. *J Diabetes Res* 2015;2015:924539. <https://doi.org/10.1155/2015/924539>.
- [21] Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Andric A, Pavlovic SU, Iracek O, et al. The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: findings from the hypertensive population. *J Hypertens* 2016;34:772–80. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000830>.
- [22] Careaga M, Esmatjes E, Nuñez I, Molero J, Vidal J, Flores L. Effect of weight loss on abnormal 24-hour blood pressure patterns in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1719–24. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.022>.
- [23] Czupryniak L, Strzelczyk J, Pawlowski M, Loba J. Circadian blood pressure variation in morbidly obese hypertensive patients undergoing gastric bypass surgery. *Am J Hypertens* 2005;18:446–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.10.029>.
- [24] van de Borne P, Watrin I, Bouquegneau M, Gilles A, Houben JJ, Fery F, et al. Ambulatory blood pressure and neuroendocrine control after diet-assisted gastric restrictive surgery. *J Hypertens* 2000;18:301–6.
- [25] Major P, Stefura T, Maltzack P, Wysocki M, Witowski J, Kulawik J, et al. Postoperative Care and Functional Recovery After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Among Patients Under ERAS Protocol. *Obes Surg* 2017;2017. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2964-3>. (e-pub ahead of print 23 October).

- [26] Małczak P, Pisarska M, Piotr M, Wysocki M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Enhanced recovery after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2017;27:226–35. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2438-z>.
- [27] Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, Pappasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. ASBMS Clinical Issues Committee. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Rel Dis* 2015;11:489–506. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.003>.
- [28] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925–38. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328364ca4c>.
- [29] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Biló G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood pressure monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>.
- [30] Biló G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25:2058–66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32829c6a60>.
- [31] Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005;23:505–11.
- [32] Catapano Alberico L, Graham Ian, De Backer Guy, Wiklund Olov, John Chapman M, Drexel Heinz, et al. ESC Scientific Document Group. ESC/EAS guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>. 2016 Oct 14.
- [33] American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41 :S86-S104. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>.
- [34] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [35] Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg* 2014;24:522–8. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1121-x>.
- [36] Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg* 2015;25:397–405. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1442-4>.
- [37] Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G, Tao K. The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2016;7:39216–30. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9581>.
- [38] Sjöström CD, Peltonen M, Sjöström L. Blood pressure and Pulse pressure during Long-Term Weight loss in the Obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) intervention Study. *Obes Res* 2001;9:188–95. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.20>.
- [39] Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D, Xia Y, Johnson J, Boss T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg* 2009;19:845–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9671-z>.
- [40] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200111>.
- [41] Pedersen JS, Borup C, Damgaard M, Yatawara VD, Floyd AK, Gadsbøll N, et al. Early 24-hour blood pressure response to Roux-en-Y gastric bypass in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:53–9. <https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1258725>.
- [42] Palatini P, Reboldi GP, Beilin L, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y et al. Increased risk of mortality in obese patients with high nocturnal blood pressure variability. Results from the ABP- international study. *J Hypertens* 2015; 33 (Suppl 1): e89. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467588.04230.c3>
- [43] Ashida T, Ono C, Sugiyama T. Effects of short-term hypocaloric diet on sympatho-vagal interaction assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during stress tests in obese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007;30:1199–1203. <https://doi.org/10.1291/hyres.30.1199>.
- [44] Abramson JL, Lewis C, Murrah NV. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011;214:456–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.003>.
- [45] Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93–8.
- [46] Parati G, Ochoa JE, Biló G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:421–31. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0290-7>.
- [47] Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens* 2015;29:719–25. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.18>.
- [48] Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708>.
- [49] Hansen TW, Thijs L, Li Y. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55:1049–57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>.
- [50] Kang IS, Pyun WB, Shin J, Kim JH, Kim SG, Shin GJ. Association between central obesity and circadian parameters of blood pressure from the Korean ambulatory blood pressure monitoring registry: Kor-ABP registry. *J Korean Med Sci* 2013;28:1461–7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.10.1461>.
- [51] Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>.
- [52] Nordstrand N, Hertel JK, Hofso D, Sandbu R, Saltvedt E, Røislien J, et al. A controlled clinical trial of the effect of gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention on nocturnal hypertension and the circadian blood pressure rhythm in patients with morbid obesity. *Surgery* 2012;151:674–80. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.007>.
- [53] Beckman LM, Beckman TR, Sibley SD, Thomas W, Ikramuddin S, Kellogg TA, et al. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:169–80. <https://doi.org/10.1177/0148607110381403>.
- [54] Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386–93. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.9>.
- [55] Benaiges D, Flores Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Renard M, et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are equally effective in correcting insulin resistance. *Int J Surg* 2013;11:309–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.02.007>.
- [56] Tokudome T, Otani K, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and the heart. *Peptides*. 2018 May 20. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.006>. (pii: S0196-9781(18)30104-9). [Epub ahead of print].
- [57] Goud AI, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 Agonists and Blood Pressure: A Review of the Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016 Feb;18(2):16. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0621-6>.

12.2

Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A,
Kwater A, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T

Arterial structure and function and its short- and long-term changes
after bariatric surgery

J Physiol Pharmacol 2019; 70(6)

A. GLUSZEWSKA¹, B. GRYGLEWSKA¹, K. REWIUK¹, B. ZARZYCKI¹, A. DZIEZA-GRUDNIK¹,
 A. KWATER¹, P. MAJOR², A. BUDZYNSKI¹, J. GASOWSKI¹, T. GRODZICKI¹

ARTERIAL STRUCTURE AND FUNCTION AND ITS SHORT- AND LONG-TERM CHANGES AFTER BARIATRIC SURGERY

¹Department of Internal Medicine and Gerontology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland;

²Department of General Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Cracow, Poland

Subclinical arterial damage connected with endothelial dysfunction is a common denominator of cardiovascular complications in a variety of metabolic diseases, including obesity. The aims of the study was to assess functional vascular changes measured by flow-mediated dilatation (FMD) and nitroglycerin-mediated dilation (NMD) of brachial artery, and to measure vascular structural alterations estimated by carotid intima-media complex thickness (IMT) in short- (10 days) and medium-term (6 months) time after bariatric surgery in patients with extreme obesity. Anthropometric, blood pressure (BP), FMD, NMD, IMT measurements, and laboratory assessment were performed on patients who met the eligibility criteria for bariatric surgery (age 18 – 60 years old, BMI \geq 40.0 kg/m² or with BMI 35.0 – 39.9 kg/m² and co-morbidities), at baseline and during follow-up. The study population consisted of 71 patients: mean SD aged 45.6 (\pm 10.9) years; BMI = 47.7 (\pm 6.1) kg/m²; 45% of them were men). A significant reduction of systolic BP, glucose, HDL cholesterol, leptin, insulin and HOMA-IR were observed 10 days post intervention. A significant increase of FMD values was observed in the entire group 6 months after surgery (median (IQR) 6.2 (2.9 – 10.3) versus 8.5 (6.1 – 16.6), $P < 0.05$). Changes of NMD were insignificant. Carotid IMT diminished significantly after 6 months (median (IQR) 0.6 (0.5 – 0.7) versus 0.6 (0.5 – 0.6) mm, $P < 0.05$). A subgroup analysis revealed that FMD parameters had improved significantly after 6 months, mainly in men, hypertensives, and in the Roux-en Y bypass (RYGB) subgroup. In conclusion, endothelial function and subclinical atherosclerosis improved after bariatric surgery in patients with extreme obesity. A lack of changes of the dilatation independent of endothelial function may indicate the persistence of residual changes in the vascular bed.

Key words: *bariatric surgery, endothelial function, flow-mediated dilation, intima-media thickness, obesity*

INTRODUCTION

Overweight and obesity, pose a major risk of morbidity and mortality, especially - cardiovascular (CV) events (1). Regardless of the type of procedures used, bariatric surgery is more effective compared to non-surgical interventions in securing long-term weight loss, reducing weight-associated co-morbidities and mortality (overall, and CV-related) (2, 3). This is notwithstanding the fact that after the surgical procedure, the BMI values remain in the range of obesity in most patients. The prospective observations revealed that even metabolically healthy individuals with obesity have a higher risk of CV events than metabolically healthy subjects with normal weight (4).

Ultrasound evaluation of flow-mediated dilatation (FMD) and carotid intima-media thickness (IMT) are considered as markers of subclinical atherosclerosis and predict future CV events (5, 6). FMD is considered to have suitable accuracy and reproducibility for assessing endothelial dysfunction (7). Published data reveal that FMD values decline in patients with obesity (8). Studies assessing the impact of weight reduction on

vascular function showed that there was a significant linear relationship between weight loss and FMD of the brachial artery in adults with overweight and obesity, regardless of the weight loss method used (9). Each 10-kg decrease in body weight was associated with 1.11% absolute increase in FMD. Diet or exercise-induced weight loss was not effective in reducing carotid artery IMT (10). However, some data indicate that bariatric surgery improves structural markers of early atherosclerosis (11). Both peripheral and coronary vascular function improve after bariatric surgery, especially 12 months after intervention (12-14). On the other hand, the heterogeneity of populations between studies makes the interpretation of the results problematic. To our best knowledge, there have been no studies evaluating the changes of arterial function and structure in the short term after bariatric procedure. The purpose of the present study was to assess functional vascular changes measured by FMD and nitroglycerin-mediated dilation (NMD) of brachial artery, and to measure vascular structural alterations estimated by carotid IMT in the short- (10 days) and medium-term (6 months) time after bariatric surgery in patients with extreme obesity.

PATIENTS AND METHODS

General study design

This study was a prospective cohort study examining the effectiveness of bariatric surgery in changing of the arterial function and structure in the initially patients with extreme obesity. The protocol was approved by the Jagiellonian University Ethics Committee (number KBET/155/B/2011) and conformed to the guidelines set forth by the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent to participate in the study. The study was performed between July 2012 and December 2015.

A detailed description of the enrollment process, anthropometric and office blood pressure (BP) measurements, as well as laboratory assessment were reported previously (15). In short, subjects were recruited into the study from among the patients with severe obesity who met the eligibility criteria for bariatric surgery (age 18 – 60 years old, BMI ≥ 40.0 kg/m² or with BMI 35.0 – 39.9 kg/m² and co-morbidities). Sleeve Gastrectomy (SG) or Roux-en Y bypass (RYGB) intervention were performed laparoscopically under general anesthesia. Blood pressure (BP) measurements, anthropometric variables, and laboratory assessments were estimated before the surgery and 10 days and 6 months after the intervention. The questionnaire at baseline included information concerning co-morbid conditions such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, and habits such as smoking.

Hypertension was defined as 24-hour, daytime, and nighttime ambulatory values exceeding 130/80, 135/85, 120/70 mm Hg, respectively or active antihypertensive therapy. Diabetes and hypercholesterolemia were diagnosed based on positive history of the disease or when on medications. Serum glucose concentration, percent of glycated haemoglobin (HbA1C%), and lipid profile, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) assay, levels of insulin, leptin, and adiponectin were measured according to established methods at baseline and during follow-up. Insulin resistance was estimated using the homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), which was calculated using the formula:

$$\frac{\text{fasting plasma insulin concentration (mIU/ml)}}{\times \text{fasting glucose concentration (mmol/l)}} \times 22.5.$$

The results of a sensitivity analysis with exclusion of subjects on insulin before surgery did not yield data materially differing from analyses on the entire group.

Flow-mediated dilation (FMD)

Brachial artery diameter was measured in response to increased flow (flow-mediated vasodilation: FMD) and nitroglycerin (nitroglycerin-mediated vasodilation: NMD) in accordance with International Brachial Artery Reactivity Task Force Guidelines (15). The same experienced investigator performed all FMD tests. Measurements were performed in the morning following an overnight fast in a quiet, temperature-controlled (22 – 24°C) room. Patients were asked to refrain from smoking for a minimum of 6 hours. Subjects rested in the supine position for at least 10 min, with forearm comfortably disposed. Imaging of the right brachial artery, 1 – 2 cm above the bend of the elbow, was performed using the GE Vivid 4 Ultrasound (GE Healthcare, Little Chalfont, UK), equipped with a 10-MHz linear probe. Reactive hyperemia was then induced by distal occlusion using a cuff inflated to a pressure 50 mmHg higher than systolic BP at rest. Scans were performed at rest condition and during reactive hyperemia within 45 to 90 seconds after cuff deflation. The examination was synchronized with ECG

recording. The diameter of the vessel in each phase of the study was measured six times at the top of the R wave (as diastole) as the distance between the proximal and distal line, *i.e.* the boundary between the central membrane and adventitia in two-dimensional ultrasound presentation. Maximal Doppler flow velocity was also measured at baseline and at reactive hyperemia, using the lowest insonation angle (< 60°), with the gate inside the artery 1.5 mm. The brachial artery was allowed to return to baseline when a new baseline diameter was measured. Then, 0.4 mg glyceryl trinitrate was administered sublingually. The diameter of the artery was measured again 6 min after the drug administration to estimate endothelium-independent NMD, reflecting vascular smooth muscle function. Vessel diameter FMD and NMD were finally calculated as: (maximum diameter - diameter at rest) \times 100/diameter at rest (%).

Carotid artery ultrasound

Carotid intima-media thickness (IMT) was performed immediately after FMD test using the same ultrasound system (GE Vivid 4 Ultrasound equipped with a 10-MHz linear probe). Patients were examined in the supine position with a slight rotation of the neck to the contralateral side. Measurements of IMT were performed bilaterally at the proximal and distal walls of common carotid arteries (1 cm before bifurcation) and at the bifurcation and internal carotid arteries (1 cm after bifurcation). IMT was defined as the distance between the border of the lumen and the intima and that of the media and adventitia. The imaging was ECG gated. A total of 12 measurements were analyzed off-line using Image ProPlus software (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD, USA) and the average value was used in subsequent analyses.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA), software. The normality of distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data are presented as mean (standard deviation). Data were analyzed using Student's t-test for any two-sample comparisons and repeated measures ANOVA, followed by Tukey HSD post hoc test for three-sample comparisons. Nonparametric data were presented as median values with interquartile ranges and were analyzed using Wilcoxon tests or Friedman repeated measures analysis of variance by ranks. Analysis were performed in the entire studied population and separately in gender subgroups, with or without of hypertension and subgroups with different surgical procedures.

Spearman correlation coefficients were calculated between studied variables in the entire studied population and separately in subgroups including correlations between changes in FMD after surgical procedure from baseline values (Δ FMD) and BMI, laboratory parameters before and after 6 months after the surgery. To assess predictors of FMD and IMT changes, we used the multivariate linear regression models. Finally, we used mixed models as supplied in the PROC MIXED with the outcome measures from three consecutive time points (taking into account their uneven spacing) and potential confounders. A P value less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The study population consisted of 71 subjects with a completed follow-up (baseline, 10 days and 6 months period after operation). Thirty-seven subjects with obesity had undergone sleeve gastrectomy (SG), and the others - Roux-en-Y

gastric bypass (RYGB). Forty-five percent were men. The mean (SD) age was 45.6 (10.9) years. Hypertension was diagnosed in 69% participants, lipid disorders in 29.6%, while 21.1% had diabetes, 11.3% obstructive sleep apnea, and 57.7% were smokers. Hypertensives were treated by ACE inhibitors (51%), beta blockers (46.9%), thiazide and thiazide like diuretics (32.6%), calcium channel blockers (26.5%). Other classes of antihypertensive drugs were used rarely. None of participants used short- or long-acting nitrate preparations. After 6 months, observation drugs use decreased: ACEI inhibitors to 21.4%, beta blockers to 26.2%, thiazide and thiazide like diuretics to 7.1% and calcium channel blockers to 9.5%.

The values of anthropological measurements, BP values and laboratory parameters changed significantly during follow-up (Table 1). A significant reduction in the values of systolic BP, glucose, HDL cholesterol, leptin, insulin and HOMA-IR were observed already after 10 days from the surgical intervention. A significant increase of FMD median values was observed in the entire group after 6 months ($P < 0.05$). Changes of NMD were insignificant. Moreover, carotid IMT diminished significantly after 6 months.

A subgroup analysis revealed that FMD parameters had increased significantly after 6 months in men, hypertensives, and in the RYGB subgroup (Table 2). However, the mixed models did not reveal a significant interaction with any of the previously mentioned factors and inter- and intra-individual variability of FMD parameters. The initial assessment of clinical parameters in subgroups revealed that men presented higher BMI, BP values, metabolic profile and a higher frequency of co-morbid conditions than women (Table 3). Hypertensive patients, and participants who underwent the RYGB procedure, were older, were more frequently men and presented higher values of BMI, systolic BP, glucose levels, HbA1c and HOMA- IR score than other subgroups (Tables 4 and 5).

There were also no correlations between changes in weight, BMI, glucose level, HbA1c and HOMA score and changes in FMD in the entire population and any of the subgroups. However, positive correlations were observed between differences in FMD (Δ FMD) and in leptin (Δ leptin) levels at baseline versus 6 months control ($r = 0.27$, $P = 0.02$) and between differences in FMD (Δ FMD), and in adiponectin (Δ adiponectin) levels at baseline versus 10 days ($r = 0.29$, $P = 0.02$). Carotid IMT at baseline correlated positively with BMI ($r = 0.31$, $P = 0.02$). There were no statistically important interactions between changes in BMI, hsCRP, insulin, adiponectin, leptin, glucose and HbA1c and FMD and IMT parameters after including gender, age and type of operation to the multivariate logistic regression analysis.

DISCUSSION

We demonstrated that in patients with extreme obesity, bariatric surgery was associated with a significant improvement in endothelial function, as measured with FMD, 6 months after bariatric surgery, and with a favorable trend of FMD changes 10 days after the intervention. A significant FMD increase after 6 months was mainly observed in the male subgroup, hypertensive subjects and participants who had undergone gastric by-pass procedure. We observed significant relationships between changes in FMD and differences in adiponectin after 10 days, and leptin after 6 months. NMD, a marker of more advanced vascular smooth muscle dysfunction, did not change after bariatric surgery. Carotid IMT decreased in the entire population after 6 months and its baseline values correlated with BMI.

Over recent years, several articles documented the influence of surgical treatment of obesity on subclinical organ damage like endothelial dysfunction or early stages of atherosclerosis. A meta-

Table 1. Body mass index, office blood pressure (BP) levels, flow mediated dilation (FMD), nitroglycerin-mediated dilation (NMD), carotid intima-media thickness (IMT) and laboratory parameters at baseline, 10 days and 6 months after bariatric surgery in the entire study population. Data showed as median (IQR).

Variable	Baseline	10 days	6 months
Body mass index (kg/m ²)	47.1 (43.3 – 50.6)	43.8 (42.1 – 53.5)	35.9 (32.2 – 40.0)*
Systolic BP (mmHg)	135.0 (125.0 – 150.0)	125.0 (118.0 – 135.0)*	120.0 (115.0 – 125.0)*
Diastolic BP (mmHg)	90.0 (80.0 – 95.0)	85.0 (80.0 – 90.0)	80.0 (80.0 – 90.0)*
FMD (%)	6.2 (2.9 – 10.3)	8.3 (5.1 – 13.9)	8.48 (6.1 – 16.6)*
NMD (%)	12.9 (5.6 – 18.4)	13.2 (9.5 – 17.2)	17.6 (10.9 – 21.3)
Carotid IMT (mm)	0.6 (0.5 – 0.7)	0.6 (0.5 – 0.7)	0.6 (0.5 – 0.6)*
Glucose (mmol/l)	5.3 (4.9 – 5.9)	5.2 (4.7 – 5.8)*	4.8 (4.5 – 5.1)*#
HbA1c (%)	5.8 (5.5 – 6.3)	5.6 (5.3 – 6.1)	5.3 (1.1 – 5.4)*#
Total cholesterol (mmol/l)	5.1 (4.5 – 5.8)	4.9 (4.0 – 5.4)	4.5 (3.7 – 5.2)*#
HDL cholesterol (mmol/l)	1.1 (0.9 – 1.3)	0.8 (0.7 – 0.9)*	1.1 (1.1 – 1.4)
LDL cholesterol (mmol/l)	3.2 (2.5 – 3.8)	3.2 (2.4 – 3.8)	2.7 (2.1 – 3.3)*#
Triglycerides (mmol/l)	1.9 (1.4 – 2.4)	1.8 (1.3 – 2.3)	1.2 (0.9 – 1.5)*#
hsCRP (mg/l)	6.5 (3.3 – 10.8)	No evaluated	2.01 (1.1 – 5.4)*
Adiponectin (pg/ml)	3684 (2777 – 50009)	4280 (3256 – 5592)	6227 (5000 – 8561)*#
Leptin (pg/ml)	56825 (35211 – 67681)	37543 (25391 – 49385)*	14074 (8620 – 25971)*#
Insulin (μ IU/ml)	29.9 (20.8 – 42.1)	21.8 (15.0 – 28.3)*	16.9 (14.0 – 24.8)*
HOMA – IR score	7.2 (4.6 – 10.1)	4.7 (3.5 – 7.0)*	3.6 (2.8 – 5.6)*

Abbreviations: HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance.

* $P < 0.05$ versus baseline; # $P < 0.05$ versus 10 days.

Table 2. Values of flow mediated dilation (FMD), nitroglycerin-mediated dilation (NMD) and carotid intima media thickness (IMT) in subgroups of both genders, of hypertensive and normotensive subjects and of patients who underwent different bariatric surgical procedures at baseline, 10 days and 6 months after the intervention. Data showed as median (IQR).

	FMD [%]	NMD [%]	IMT [mm]
Female gender (n = 39)			
Baseline	6.8 (2.9 – 13.5)	11.9 (5.2 – 17.2)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 10 days	10.4 (6.7 – 20.5)	12.8 (9.5 – 16.1)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 6 months	8.5 (6.2 – 16.9)	16.8 (9.3 – 21.9)	0.6 (0.5 – 0.6)
Male gender (n = 32)			
Baseline	5.3 (2.8 – 8.6)	13.5 (7.9 – 19.4)	0.6 (0.6 – 0.7)
After 10 days	6.6 (2.4 – 8.3)	15.3 (9.9 – 17.7)	0.7 (0.5 – 0.7)
After 6 months	8.5 (6.1 – 15.4)*#	15.3 (10.1 – 18.5)	0.6 (0.5 – 0.7)
Hypertensives (n = 49)			
Baseline	6.2 (2.9 – 10.3)	13.8 (7.1 – 19.5)	0.6 (0.5 – 0.7)
After 10 days	8.3 (5.1 – 13.9)	14.4 (9.5 – 17.1)	0.6 (0.5 – 0.7)
After 6 months	8.5 (6.1 – 16.6)*	16.3 (11.4 – 18.6)	0.6 (0.5 – 0.6)
Normotensives (n = 22)			
Baseline	6.5 (2.9 – 9.8)	11.7 (4.8 – 15.2)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 10 days	13.5 (8.4 – 21.8)	13.2 (9.5 – 20.0)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 6 months	8.3 (3.6 – 15.7)	17.5 (8.2 – 22.2)	0.6 (0.5 – 0.6)
Sleeve gastrectomy (n = 37)			
Baseline	7.7 (4.4 – 11.2)	11.9 (4.8 – 17.2)	0.6 (0.5 – 0.7)
After 10 days	8.9 (5.7 – 15.4)	13.2 (8.8 – 17.0)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 6 months	8.5 (5.9 – 16.6)	16.9 (9.3 – 21.9)	0.6 (0.5 – 0.6)
Roux-en-Y Gastric Bypass (n = 34)			
Baseline	5.9 (2.0 – 8.7)	13.5 (8.5 – 19.6)	0.6 (0.5 – 0.6)
After 10 days	7.6 (2.4 – 10.4)	15.0 (10.5 – 17.4)	0.7 (0.5 – 0.7)
After 6 months	11.4 (6.1 – 16.6)*	15.6 (11.4 – 17.9)	0.6 (0.5 – 0.7)

*P < 0.05 versus baseline #P < 0.05 versus 10 days.

analysis of Lupoli *et al.*, which included 10 trials and 314 patients with obesity, demonstrated that bariatric surgery was associated with a significantly diminished subclinical atherosclerosis (IMT) and an improvement of endothelial function (FMD) despite the high heterogeneity of included studies and diverse periods of follow-up from 3 months to 24 months (14). NMD did not change after bariatric procedure. We showed similar results with an improvement of FMD and IMT without changes of NMD after 6 months from the surgical intervention. However, Adams *et al.* demonstrated impaired arterial smooth muscle response to exogenous NO in humans with risk factors for atherosclerosis (17). The authors suggested that, early in the process of atherosclerosis, changes in the vessel wall may not be limited to the endothelium, but also include changes in vascular smooth muscle. The mechanism might be related to changes in baseline vasomotor tone, early fibrosis or smooth muscle atrophy, of functional changes in the vascular smooth muscle related to a decreased activity of intracellular guanylate cyclase, cyclic GMP or calcium-dependent relaxation (17). A meta-analysis of Joris *et al.* showed an increase of fasting FMD of the brachial artery regardless of the weight loss procedure used (diet alone, diet and exercise, diet and medication, surgery) (9). The effects were mainly related to the extent of weight loss and change in waist circumference, and were more pronounced when participants had coexisting obesity-related morbidities. Probably this is one of the reasons why the increase of FMD after bariatric surgery was more pronounced in our participants with hypertension than in normotensives.

Many studies showed a significant BP reduction and resolution of hypertension after bariatric surgery (18). A significant office BP drop was noticed 10 days and 6 months after surgery in the current as well as in our previous studies (14). Maruhashi *et al.* demonstrated that endothelial function assessed by FMD was impaired regardless of the level of BP achieved by antihypertensive drug treatment in hypertensive patients (19). Through its effects on BMI, BP, metabolic and hormonal profiles, bariatric surgery should also affect endothelial function in hypertensive patients with obesity. Our results confirmed a significant reduction in FMD among patients with hypertension after 6 months from the surgery, with a positive trend to increase FMD values in a short time after the intervention. Changes of FMD were insignificant among normotensive subjects. However, Flores *et al.* did not find any changes in FMD in hypertensive patients with obesity even one year after bariatric surgery (20). The discrepancy between results may be related to the lack of the gender compatibility in the study populations. Seventy-eight percent of hypertensive patients in Flores *et al.* research were women, but 55% of our hypertensive group were men. Our study revealed that despite similar age, men with obesity eligible for bariatric surgery had higher values of BMI, BP, worse metabolic, hormonal profiles and a higher prevalence of co-morbid conditions than women. It is not surprising that changes of FMD were observed only in men. The Framingham Heart Study showed that increasing age, systolic BP, BMI, and smoking were associated with lower FMD, whereas it was positively related to the female gender

Table 3. Baseline clinical differences between men and women with obesity in the study population.

	Men (n = 32)	Women (n = 39)
Age (years), mean (SD)	45.2 (9.3)	40.4 (11.6)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	49.9 (6.1)	46.0 (5.5)*
Hypertension (%)	84.4	56.4*
Lipid disorders (%)	28.1	30.8
Diabetes mellitus (%)	31.3	12.8*
Obstructive sleep apnea (%)	25	0*
Smokers (%)	37.5	10.3*
Systolic BP (mmHg), median (IQR)	145.0 (133.0 – 160.0)	130.0 (118.0 – 140.0)*
Diastolic BP (mmHg), median (IQR)	92.0 (90.0 – 100.0)	84 (80.0 – 90.0)*
Glucose (mmol/l), median (IQR)	5.5 (5.0 – 6.6)	5.2 (4.9 – 7.7)
HbA1c (%), median (IQR)	5.8 (5.5 – 6.8)	5.7 (5.5 – 6.05)
Total cholesterol (mmol/l), median (IQR)	5.2 (4.7 – 6.0)	5.0 (4.4 – 5.5)
HDL cholesterol (mmol/l), median (IQR)	1.0 (0.9 – 1.2)	1.0 (1.0 – 1.4)*
LDL cholesterol (mmol/l), median (IQR)	3.2 (2.6 – 3.9)	3.0 (2.4 – 3.5)
Triglycerides (mmol/l), median (IQR)	2.2 (1.5 – 2.6)	1.6 (1.2 – 2.3)*
hsCRP (mg/l), median (IQR)	6.8 (3.3 – 12.2)	5.9 (3.3 – 10.7)
Adiponectin (pg/ml), median (IQR)	3154 (2390 – 4246)	4167 (3150 – 5747)*
Leptin (pg/ml), median (IQR)	40997 (28248 – 55999)	60350 (51234 – 74896)*
Insulin (μIU/ml), median (IQR)	36.2 (26.2 – 46.1)	24.7 (17.2 – 33.3)*
HOMA-IR score, median (IQR)	8.9 (6.3 – 12.1)	5.8 (3.9 – 8.9)*

Abbreviations: BP, blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance. *P < 0.05.

Table 4. Baseline clinical differences between normotensives and hypertensive subjects with obesity in the study population.

	Hypertensives (n = 49)	Normotensives (n = 22)
Age (years), mean (SD)	44.9 (9.9)	37.3 (11.3)*
Men (%)	55.1	22.7*
BMI (kg/m ²), median (IQR)	48.3 (45.2 – 52.9)	44.0 (39.2 – 47.9) *
Lipid disorders (%)	36.7	13.6*
Diabetes mellitus (%)	30.6	0*
Obstructive sleep apnea (%)	16.3	0*
Smokers (%)	59.2	54.6
Systolic BP (mmHg), median (IQR)	141.0 (130.0 – 152.0)	125.0 (122.0 – 135.0)*
Diastolic BP (mmHg), median (IQR)	90.0 (82 – 95)	90.0 (80.0 – 95.0)
Glucose (mmol/l), median (IQR)	5.5 (5.1 – 6.3)	4.9 (4.7 – 5.6)*
HbA1c (%), median (IQR)	5.8 (5.5 – 7.0)	5.6 (5.4 – 5.8)*
Total cholesterol (mmol/l), mean (SD)	5.2 (1.0)	5.1 (1.0)
HDL cholesterol (mmol/l), median (IQR)	1.0 (0.9 – 1.2)	1.2 (1.0 – 1.4)
LDL cholesterol (mmol/l), mean (SD)	3.2 (1.0)	2.96 (0.9)
Triglycerides (mmol/l), median (IQR)	1.9 (1.3 – 2.4)	1.9 (1.4 – 2.5)
hsCRP (mg/l), median (IQR)	6.5 (3.2 – 9.6)	6.5 (16.8 – 4.9)
Adiponectin (pg/ml), median (IQR)	3655 (2777 – 4735)	3873 (2789 – 5151)
Leptin (pg/ml), median (IQR)	51445 (35656 – 65672)	59991 (34271 – 81985)
Insulin (μIU/ml), median (IQR)	31.0 (23.3 – 43.9)	25.8 (17.1 – 33.3)
HOMA-IR score, median (IQR)	8.4 (5.4 – 11.1)	5.6 (3.9 – 7.8)*

Abbreviations: BP, blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance. *P < 0.05.

Table 5. Baseline clinical differences between subjects with obesity who underwent surgical procedures of sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass.

	Sleeve gastrectomy (n = 37)	Roux-en-Y gastric bypass (n = 34)
Age (years), mean (SD)	38.5 (10.1)	46.9 (10.1)*
Men (%)	32.4	58.8*
BMI (kg/m ²), mean (SD)	46.1 (5.4)	49.5 (6.4)*
Hypertension (%)	51.4	88.2*
Lipid disorders (%)	24.3	35.3
Diabetes mellitus (%)	8.1	35.3*
Obstructive sleep apnea (%)	5.41	17.7
Smokers (%)	56.8	58.8
Systolic BP (mmHg), mean (SD)	134.2 (15.5)	140.8 (16.8)
Diastolic BP (mmHg), mean (SD)	88.9 (9.2)	89.4 (13.3)
Glucose (mmol/l), median (IQR)	5.2 (5.6 – 4.7)	5.6 (7.8 – 5.1)*
HbA1c (%), median (IQR)	5.6 (5.8 – 5.3)	6.2 (7.1 – 5.8)*
Total cholesterol (mmol/l), median (IQR)	5.2 (5.8 – 4.6)	5.1 (4.4 – 5.9)
HDL cholesterol (mmol/l), median (IQR)	1.1 (1.4 – 1.0)	1.1 (0.9 – 1.3)
LDL cholesterol (mmol/l), median (IQR)	3.2 (3.8 – 2.6)	3.2 (2.4 – 3.8)
Triglycerides (mmol/l), median (IQR)	1.9 (2.4 – 1.2)	1.9 (2.5 – 1.4)
hsCRP (mg/l), median (IQR)	6.1 (13.4 – 3.3)	7.1 (9.4 – 4.0)
Adiponectin (pg/ml), median (IQR)	3689 (5151 – 2789)	3669.5 (4735 – 2777)
Leptin (pg/ml), median (IQR)	58105 (65672 – 35656)	47491 (35142 – 69130)
Insulin (μIU/ml), median (IQR)	26.3 (34.9 – 19.5)	33.7 (23.3 – 46.0)
HOMA-IR score, median (IQR)	6.0 (8.5 – 4.3)	9.0 (11.2 – 6.3) *

Abbreviations: BP, blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA, homeostatic model assessment; IR, insulin resistance. *P < 0.05.

(21). However, some published data indicate that in the relative absence of other cardiovascular factors obesity may have a greater impact on endothelial function in women than in men (22). Moreover, Skaug *et al.* revealed that endothelial dysfunction was more strongly associated with CV risk factors in women than in men (23).

Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy are the two most common types of bariatric procedures. A meta-analysis of 5 randomized controlled trials performed by Li *et al.*, revealed that RYGB was more effective in the resolution related with obesity co-morbidities (type 2 diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, gastroesophageal reflux disease, and arthritis) than SG, but similar changes of BMI were observed after both procedures (24). However, a meta-analysis of Shoar and Saber which included 14 studies comprising 5264 patients did not confirm differences between the two procedures in resolution of co-morbidities. On the other hand, it indicated that RYGB produced more weight loss in the long-term follow-up than SG (25). There are also data suggested that renal fractional excretion of sodium increases after RYGB (26, 27). Elevated natriuretic gut-kidney signal after this kind of operation could have impact on favorable blood pressure depletion and endothelial improvement. To our best knowledge there are no data comparing sodium excretion between SG and RYGB. In our study, BMI loss was similar in both types of bariatric surgery after 6 months from the intervention. Tromba *et al.* showed that SG was effective in terms of BMI and CV risk factors reduction, remission of co-morbidities, normalization of carotid IMT, but only temporary increase of FMD 3 months after surgery without differences from baseline after half a year from the intervention

(28). Moreover, a meta-analysis of Lupoli *et al.*, which revealed that bariatric surgery was associated with an improvement of FMD and IMT, included only one study with SG, but 9 with RYGB. Consequently, it seems that positive changes of FMD are more likely after RYGB than SG (14). Our results confirmed better effects on FMD in the RYGB subgroup. However, patients eligible for RYGB were significantly older, and had higher values of BMI, glucose, HbA1c and HOMA-IR scores than those qualified for SG. The choice of surgical modality is a complex process, and depends on the individual's goals, surgeon's experience and existing co-morbidities (29).

In our study, we observed a favorable trend of FMD changes 10 days after the surgical intervention, before significant differences in weight occurred. This may indicate that other potential mechanisms play a substantial role in the improvement of endothelial function. Multiple changes in gastrointestinal, metabolic hormones, adipokines and proinflammatory markers were observed after the bariatric procedure (30). Moreover, a meta-analysis of Khosravi-Largani *et al.* including 771 studies, revealed a significant decrease in insulin and leptin levels, increase in adiponectin levels, and reduction of inflammatory indicators after the bariatric surgery (30). Seravalle *et al.* showed that massive weight loss induced by sleeve gastrectomy was connected with sympathoinhibitory effects, associated with significant reduction in leptin levels (31). Changes of hormones were mainly detected after 12 – 60 months of follow-up, but alterations of leptin levels were observed below 12 months. An improvement of metabolic profile and a decrease of leptin level were already noticed 10 days after the surgical intervention in our participants. Moreover, we found a positive correlation between

Δ FMD and Δ adiponectin after 10 days. Low adiponectin levels are associated with endothelial dysfunction (32).

Like FMD, carotid IMT has been reported as a marker of an asymptomatic atherosclerosis and predict future CV events (4, 5). Furthermore, carotid IMT correlates with the extent of atherosclerotic lesions elsewhere in the body (33). In healthy middle-aged adults, IMT values between 0.5 and 0.7 mm have been considered normal, while carotid IMT > 0.9 mm has been reported as a marker of subclinical organ damage (33). None of the middle-aged population with obesity in our study had IMT > 0.9 mm. Long-term IMT regression after bariatric surgery is well established (14). IMT decreased significantly in RYGB and SG interventions at 3 and 6 months after surgery (34). However, little is known about how early IMT changes occur after the operation. The earliest observations confirmed an IMT decrease between 1 to 3 months after the surgical procedure and those changes were associated with reduction in leptin level (11). We observed a significant IMT reduction only after 6 months without significant changes in a 10 days period in the entire population despite well controlled hypertension, lipid disorders and diabetes. Determinants of IMT progression are multifactorial (35). The IMT consistently increased with age and was more prevalent in men than in women. In addition to age and gender, BMI was the major determinant of IMT in persons between 35 and 45 years old, LDL cholesterol in subjects who were 45 – 54 years old, and systolic BP for participants aged 55 years or older (35). IMT at baseline also correlated with BMI in our middle-aged population. Regression of IMT also requires multidirectional actions. Life style modifications with reducing BMI by 5 kg/m², quitting a 10 cigarette/d smoking habit, and reducing dietary cholesterol intake by 100 mg/d on average reduced the annual rate of carotid IMT progression by 0.13 mm/year (36). Statin therapy was also associated with the decrease in carotid IMT and the effect was related to the IMT at baseline and the extent of lipid decrease (37). A meta-analysis of randomized controlled trials revealed that, compared with no-treatment, antihypertensive therapy attenuated the rate of progression of carotid IMT (38). However, favorable changes induced by drug therapies did not consistently reflect improved clinical outcomes (39).

Our results should be considered in the context of their limitations. The study sample size is moderate, but in the order of magnitude of other published studies (20, 28, 34). Our study consists data collected from one unique center, what could have implications in decrease of representativeness. We did not measure also changes in life style such as salt consumption, food composition, or physical activity during follow-up, which may influence on FMD and IMT changes. We also did not have data considering menstrual cycle in women. Moreover, we did not measure endothelial activation markers, which might help to elucidate the role of some mediators in obesity-related vascular dysfunction. We also did not analyze the relationship between vascular changes after bariatric surgery and the diagnosis of fatty liver or metabolic syndrome. Some recent data on obese patients with more advanced fatty liver revealed changes in levels of some new adipokine and hepatokine recognized as potent antidiabetic drugs (40). In addition, extremely obese patients with metabolic syndrome showed changes in the expression of various cholesterol transporting proteins in visceral adipose tissue, which can lead to a significant reduction in HDL cholesterol (41). Finally, as the changes in both FMD and IMT are very small and even though statistically significant, their clinical impact may be limited.

In conclusion, poorer arterial endothelial function and increased subclinical atherosclerosis in patients with extreme obesity improved after bariatric surgery. The changes were more pronounced in men, hypertensive patients and subjects who

underwent RYGB. A lack of changes of the dilatation independent of endothelial function may indicate the persistence of residual changes in the vascular bed.

Source of funding: The study was funded by Department of Scientific Research and Structural Funds Jagiellonian University number K/ZDS/002788.

Conflict of interests: None declared.

REFERENCES

- English WJ, Williams DB. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 253-269.
- Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD003641. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4
- Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56-65.
- Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1429-1437.
- Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 344-351.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
- Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-253.
- Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, et al. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol* 2008; 101: 98-101.
- Joris PJ, Zeegers MP, Mensink RP. Weight loss improves fasting flow-mediated vasodilation in adults: a meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis* 2015; 239: 21-30.
- Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, et al. DIRECT Group. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010; 121: 1200-1208.
- Lambert G, Lima MMO, Felici AC, et al. Early regression of carotid intima-media thickness after bariatric surgery and its relation to serum leptin reduction. *Obes Surg* 2018; 28: 226-233.
- Tarzia P, Lanza GA, Sestito A, et al. Long-term effects of bariatric surgery on peripheral endothelial function and coronary microvascular function. *Obes Res Clin Pract* 2017; 11: 114-117.
- Nerla R, Tarzia P, Sestito A, et al. Effect of bariatric surgery on peripheral flow mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 626-624.
- Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C, et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 395-402.
- Gluszczyńska A, Gryglewska B, Gasowski J, et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 39-45.

16. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
17. Adams MR, Robinson J, McCredie R, *et al.* Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 123-127.
18. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg* 2015; 25: 397-405.
19. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, *et al.* Endothelial function is impaired in patients receiving antihypertensive drug treatment regardless of blood pressure level: Flow-Mediated Dilation Japan Study. *Hypertension* 2017; 70: 790-797.
20. Flores L, Nunez I, Vidal J, *et al.* Endothelial function in hypertensive obese patients: 1 year after surgically induced weight loss. *Obes Surg* 2014; 24: 1581-1584.
21. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, *et al.* Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-619.
22. Suboc TM, Dharmashankar K, Wang J, *et al.* Moderate obesity and endothelial dysfunction in humans: influence of gender and systemic inflammation. *Physiol Rep* 2013; 1: e00058. doi: 10.1002/phy2.58
23. Skaug EA, Madssen E, Aspenes ST, Wisloff U, Ellingsen O. Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 fitness study. *PLoS One* 2014; 9: e101371. doi: 10.1371/journal.pone.0101371
24. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg* 2013; 56: E158-E164.
25. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 170-180.
26. Lopez-Martinez JE, Chavez-Negrete A, Rodriguez-Gonzalez AA, *et al.* The short-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on renal excretion of sodium and its association with blood pressure. *Obes Surg* 2020; 30: 102-110.
27. Docherty NG, Fandriks L, le Roux CW, Hallersund P, Werling M. Urinary sodium excretion after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1506-1514.
28. Tromba L, Tartaglia F, Carbotta S, *et al.* The role of sleeve gastrectomy in reducing cardiovascular risk. *Obes Surg* 2017; 27: 1145-1151.
29. Neff KJ, Olbers T, le Roux CW. Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. *BMC Med* 2013, 11: 8. doi: 10.1186/1741-7015-11-8
30. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, *et al.* Evaluation of all types of metabolic bariatric surgery and its consequences: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2019; 29: 651-690.
31. Seravalle G, Colombo M, Perego P, *et al.* Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension* 2014;64: 431-437.
32. Saarikoski LA, Huupponen RK, Viikari JS, *et al.* Adiponectin is related with carotid artery intima-media thickness and brachial flow-mediated dilatation in young adults - the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2010; 42: 603-611.
33. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
34. Solmaz A, Aric S, Gulcicek OB, *et al.* Influence of bariatric surgery on carotid intima-media thickness. *Bariatric Surg Pract Patient Care* 2015; 11: 56-60.
35. Su TC, Chien KL, Jeng JS, *et al.* Age- and gender-associated determinants of carotid intima-media thickness: a community-based study. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 872-880.
36. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1000-1004.
37. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 108-221.
38. Wang JG, Staessen JA, Li Y, *et al.* Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-1940.
39. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, *et al.* Does carotid intima media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-2020.
40. Waluga M, Kukla M, Zorniak M, *et al.* Fibroblast growth factor-21 and omentin-1 hepatic mRNA expression and serum levels in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *J Physiol Pharmacol* 2017; 68: 363-374.
41. Choromanska B, Mysliwiec P, Hady HR, *et al.* The implication of adipocyte ATP-binding cassette A1 and G1 transporters in metabolic complications of obesity. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70: 143-152.

Received: November 13, 2019

Accepted: December 30, 2019

Author's address: Dr. Barbara Gryglewska, Department of Internal Medicine and Gerontology, Jagiellonian University Medical College, 10 Sniadeckich Street, 31-531 Cracow, Poland. E-mail: barbara.gryglewska@uj.edu.pl

12.3.


Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, Dzieża- Grudnik A,

Fedyk-Łukasik M, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki

Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation
among extremely obese patients in the short and long term after
bariatric surgery

Microcirculation 2019 Nov 28

Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery

Barbara Gryglewska¹  | Anna Głuszewska¹ | Bartosz Zarzycki¹ |
Anna Dzieża-Grudnik¹ | Małgorzata Fedyk-Łukasik¹ | Piotr Major^{1,2} |
Andrzej Budzyński^{1,2} | Jerzy Gąsowski¹ | Tomasz Grodzicki¹

¹Department of Internal Medicine and Gerontology, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

²2nd Department of General Surgery, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Correspondence

Barbara Gryglewska, Department of Internal Medicine and Gerontology CMUJ, 31-531 Kraków, Śniadeckich 10, Poland.
Email: barbara.gryglewska@uj.edu.pl

Abstract

Objective: To assess changes of post-occlusive reactive hyperemic response in skin microcirculation among extremely obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery for patients with and without hypertension.

Methods: Skin blood flow was measured using PeriFlux laser Doppler fluxmetry. Data were analyzed in the entire group and two subgroups: with and without hypertension.

Results: Data from 88 patients (mean age 42.1 ± 11.2 years, 40.5% men) were analyzed. Six months after bariatric surgery, the time to reach peak flows had been shortened (2.4 ± 1.7 vs 2.1 ± 1.0 seconds, $P < .05$) and the area of hyperemia had increased (1027 ± 791 vs 1386 ± 699 AU*s, $P < .05$). The total power of post-occlusive reactive hyperemic after occlusion had been augmented mainly with power intensification of endothelial and myogenic origin. Post-occlusive reactive hyperemic parameters had changed mainly in the subgroup with hypertension. Variations of anthropometric parameters, metabolic characteristic, and adipokines mainly influenced on studied hyperemic flow parameters variations after the intervention in multiple regression analysis.

Conclusion: Cutaneous post-occlusive reactive hyperemic reactivity in time and frequency domains improved 6 months after bariatric surgery, and improvements in microvascular function were observed mainly in patients with hypertension. Variations of anthropometric parameters, metabolic characteristics, and adipokines had influence on hyperemic flow reactivity.

KEYWORDS

bariatric surgery, post-occlusive reactive hyperemia, severe obesity, skin microcirculation

Abbreviations: ABPM, ambulatory blood pressure measurements; AH, area of hyperemia; AU, arbitrary units; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; FFT, fast Fourier transform algorithm; FMD, flow-mediated dilatation; HbA1C%, percentage of glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; HOMA, homeostatic model assessment; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IR, insulin resistance; LDF, Laser Doppler fluxmetry; LDL, low-density lipoprotein; MVD, microvascular dysfunction; PF, peak flow; PORH, post-occlusive skin reactive hyperemia; PVAT, perivascular adipose tissue; RF, rest flow; RYGB, Roux-en Y Bypass; SG, Sleeve Gastrectomy; STFT, short-time Fourier transform; TM, time to peak flow.

1 | INTRODUCTION

Microvascular dysfunction, including reduced (NO)-dependent vasodilation, vessel structural remodeling, and diminished perfusion related to rarefaction, may precede the development of hypertension,¹ IR,² diabetes,³ and atherosclerosis.⁴ The assessment of PORH can be used as a sensitive indicator for MVD.⁵ Impairment of PORH has been associated with a number of risk factors for CVD and with the presence of coronary artery disease.^{6,7}

Obesity is a risk factor of CVD, which has a great impact on microcirculation. Disturbances of flows within microcirculation have previously been observed even in healthy obese patients compared to lean counterparts.⁸ High BMI was associated with MVD, even in patients with treated metabolic risk factors.⁹ It has been demonstrated that MVD in obesity may be related to oxidative stress, decrease in NO availability, activation of the renin-angiotensin system, inflammation, sympathetic nervous system hyperactivity, and changes of endocrine signaling.¹⁰ The most important source of endocrine signaling to the microcirculation is visceral adipose tissue.¹¹ Additionally, paracrine signaling from PVAT affects microvascular function.¹² In obesity, PVAT loses its anticontractile properties¹³ by hypoxia, inflammation, and oxidative stress.¹²

Microcirculation is considered to be an important target for treatment in obese patients. Improvement in microvessel function is important in the prevention and treatment of metabolic syndrome, but also, due to changes in adipose tissue vascularization, could promote weight loss. Weight loss and lifestyle changes in obese subjects with metabolic syndrome were associated with improvement of endothelial function.¹⁴ There is evidence that regular exercise or weight loss alone is beneficial for vascular reactivity.¹⁵ The examination of microvascular function one year after bariatric surgery has only been evaluated in a few studies.¹⁶⁻¹⁸ However, in our previous studies considering the impact of bariatric surgery on the values and profile of BP, we have shown a visibly significant decrease of systolic and diastolic BP exclusively in patients with hypertension, both at 10 days and at 6 months following the procedure.¹⁹ Additionally, a significant improvement of endothelial function, as measured with FMD, was observed mainly in patients with hypertension half a year after bariatric surgery, with a favorable trend of FMD changes 10 days after the intervention.²⁰ The association between surgically induced improvement in microvascular function and the presence of hypertension has not been investigated. Furthermore, no study has previously assessed microvascular function in the very short period after bariatric surgery. The purpose of this study was to evaluate the

effect of surgically induced weight loss on skin microvascular function in a very short (10 days) and long period (6 months) after bariatric surgery in extremely obese patients with and without hypertension.

2 | METHODS

2.1 | General study design

This study was a prospective cohort study examining the effectiveness of bariatric surgery on skin microvascular function. The protocol was approved by the Jagiellonian University Ethics Committee and conformed to the guidelines set forth by the Declaration of Helsinki. The study was performed between July 2012 and December 2015.

Detailed description of the enrollment process, anthropometric and ambulatory BP measurements, and laboratory assessment were reported previously.¹⁹ In short, subjects were recruited into the study from among patients with severe obesity who met the eligibility criteria for bariatric surgery (age 18-60 years old, BMI ≥ 40.0 kg/m² or with BMI 35.0-39.9 kg/m² and co-morbidities). Sleeve Gastrectomy or RYGB intervention was performed laparoscopically under general anesthesia. Ambulatory BP measurements, anthropometric variables, and laboratory surveys were recorded before the surgery and ten days and six months after the intervention. The questionnaire at baseline included information concerning comorbid conditions such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obstructive sleep apnea and lifestyle factors, such as smoking. Serum glucose concentration, HbA1C%, lipid profiles, hsCRP assays and levels of insulin, leptin, and adiponectin were measured according to established methods at baseline and during follow-up. Insulin resistance was estimated using the HOMA-IR, which was calculated using the following formula: (fasting plasma insulin concentration [mIU/mL] \times fasting glucose concentration [mmol/L])/22.5.

2.2 | Laser Doppler fluxmetry

Skin microcirculation assessment was performed using PeriFlux LDF (PeriFlux System 5000; Perimed) at baseline, 10 days and 6 months after surgery. Participants refrained from consuming food, smoking, alcohol, caffeine, tea, medications, and intensive physical activity for at least eight hours before the examination. All measurements were performed in a supine position in a room with a temperature of 22-25°C, in a quiet environment, between

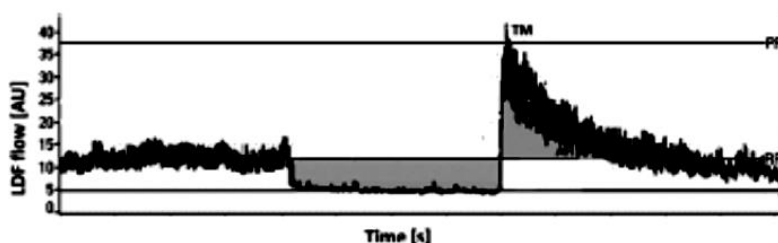


FIGURE 1 Compressed of LDF during post-occlusion reactive hyperemia

8:00 and 10:30 AM Examinations were preceded by 20 minutes of participant acclimatization to room conditions, followed by 10 minutes in the position in which the examination was going to be performed.

The thermostatic laser Doppler probe was attached to the medial surface of the right forearm, 10 cm distally from the elbow flexion with the temperature set at 34°C to maintain a consistent thermo-neutral skin temperature at the site being measure. Prior to measurements, LDF calibration was performed using PF 1001 Motility Standard. The day-to-day reproducibility of the flow measurement by LDF has been demonstrated previously.²¹

Recording and further analysis were computed with PeriSoft software (PSW version 2.1, Perimed). Blood flows were measured using following protocol:

- Rest blood flow registration (5 minutes).
- Arm occlusion using sphygmomanometer with cuff inflated 50 mm Hg above systolic BP.
- Blood flow registration during occlusion-biological zero (3 minutes).
- Release of the cuff and post-occlusive reaction registration (10 minutes).

2.2.1 | Analysis of the LDF signal in the time domain

The recordings of laser Doppler fluxmetry were analyzed semi-automatically with the PeriSoft software. The values of blood flow were expressed as absolute values (AU). Post-occlusive reactive hyperemia was analyzed as PF, TM, the area under the curve of the post-occlusive phase (AH), (Figure 1).

2.2.2 | Analysis of the LDF signal in the frequency domain

Spectral analysis of skin LDF signal of PORH was performed using dedicated PeriSoft software. This software measures the power spectral density of LDF signal, using the FFT algorithm and the STFT. The detailed data of the frequency chart analysis report were exported to Microsoft Excel, and mean values of total power and power of five frequency subintervals were calculated. Total power of a studied interval and three subintervals related to¹ endothelial activity (0.009-0.02 Hz),² sympathetic activity (0.02-0.06Hz), and³ myogenic activity (0.06-0.2Hz) were analyzed. Each frequency power was expressed in AU²/Hz units.

2.3 | Statistical analysis

Statistical analyses were performed with STATISTICA version 12 PL (StatSoft Inc) software. Results were expressed as means ± SD.

Between-group comparisons were made and analyzed using Wilcoxon tests or Friedman repeated measures analysis of variance by ranks. Changes of LDF parameters from baseline to follow-up in the entire population and separately in groups based on diagnosis of hypertension were analyzed using linear mixed models. Tukey's post hoc test was used in all analysis. Multivariate backward regression analyses were used to detect predictors of microcirculation parameters variations after bariatric surgery in the study population. Multiple regression models included age, gender, presence of hypertension and post-surgical variations of BMI, waist circumference, 24 hours systolic and diastolic BP values, fasting blood glucose, total cholesterol, hsCRP, insulin, leptin, adiponectin levels, HbA1C as independent variables. The simplest significant model was selected. A P value of <.05 was considered statistically significant.

3 | RESULTS

The study population consisted of 88 subjects. Mean (±SD) age was 42.1 ± 11.3 years. Forty percent (40.5%) were men. Hypertension was diagnosed in 61 (69.3%) participants, lipid disorders in 29.2%, 20.2% had diabetes, 10.1% had obstructive sleep apnea and smoking was reported in 56.2% subjects. Hypertensives were treated mainly by ACE inhibitors (38.2%), beta blockers (36.0%), thiazide and thiazide like diuretics (21.3%), calcium channel blockers (14.6%). Other classes of antihypertensive drugs were used less frequently. Thirty-nine (43.8%) patients underwent RYGB and the others SG. Anthropometric parameters, BP values, and laboratory parameters improved after intervention (Table 1). Changes of anthropometric and laboratory parameters were similar in groups with and without hypertension.

Table 2 presents the results of LDF parameters before and after intervention in the entire group. Six months after bariatric surgery, the time to reach PFs had been shortened and the AH had increased. The total power of PORH after occlusion had also augmented mainly with power intensification of endothelial and myogenic origin. LDF parameters were unchanged a short time after the surgical procedure. Tables 3 and 4 present the same parameters in the subgroups with and without hypertension, respectively. PORH parameters have changed mainly in the subgroup with hypertension. Analysis of LDF parameters in diabetic patients has revealed increase only of total power of flows (data not shown).

Table 5 reveals the results of multiple regression analysis. Fifty percent of TM variation was related to variations of waist circumference, hemoglobin A1C and 24 hours BP values after bariatric surgery. Variations of PORH total power depended on age and differences of waist circumference and hsCRP after surgical procedure. A regression model that predicted 38% of the PORH endothelial activity variation included four predictors: variations of BMI, adiponectin, leptin, and hemoglobin A1C. Regression models for variations of hyperemia area and PORH myogenic activity were not statistically significant. However, variations of adiponectin after surgery showed

Variable	Baseline	10 d	6 mo
BMI (kg/m ²)	47.2 ± 6.0	43.8 ± 5.8	35.8 ± 5.4*
Waist circumference (cm)	136.0 ± 16.7	Not tested	109.6 ± 15.8*
24 h systolic BP (mm Hg)	121.5 ± 10.8	113.6 ± 10.2	115.0 ± 9.8
24 h diastolic BP (mm Hg)	70.2 ± 8.1	65.0 ± 5.7	68.7 ± 7.3
Glucose (mmol/L)	5.75 ± 1.67	5.31 ± 0.89*	4.86 ± 0.88**,**
HbA1c (%)	6.03 ± 1.03	5.81 ± 0.85	5.32 ± 0.46**,**
Total cholesterol (mmol/L)	5.88 ± 7.3	4.77 ± 1.0	4.58 ± 1.14
hsCRP (mg/L)	8.47 ± 8.23	Not tested	4.75 ± 7.97*
Adiponectin (ng/mL)	4069 ± 2006	4586 ± 2157	6670 ± 3265**,**
Leptin (pg/mL)	56 617 ± 27 570	39 478 ± 20 889*	19 461 ± 15 159**
Insulin (μIU/mL)	31.80 ± 14.33	23.59 ± 11.34*	19.57 ± 11.43*
HOMA-IR score	8.52 ± 6.26	5.71 ± 3.37*	4.64 ± 4.47*

*P < .05 vs baseline.

**P < .05 vs 10 d.

TABLE 1 Changes in BMI, 24 h BP and laboratory parameters at baseline 10 d and 6 mo after bariatric surgery in the entire population

Parameters of microcirculation flows	Baseline	10 d	6 mo
RF (AU)	8.2 ± 2.4	7.9 ± 3.7	9.2 ± 2.9
PF (AU)	45.2 ± 23.1	46.6 ± 22.5	52.1 ± 20.9
TM (s)	2.4 ± 1.7	2.5 ± 1.2	2.1 ± 1.0**
AH (AU*s)	1027 ± 791	1144 ± 843	1386 ± 699**,**
PORH total power (AU ² /Hz)	0.13 ± 0.09	0.13 ± 0.06	0.18 ± 0.08**,**
PORH endothelial activity (AU ² /Hz)	1.64 ± 1.0	1.83 ± 1.0	2.1 ± 0.97**,**
PORH neurogenic activity (AU ² /Hz)	0.39 ± 0.284	0.39 ± 0.22	0.44 ± 0.25
PORH myogenic activity (AU ² /Hz)	0.29 ± 0.19	0.24 ± 0.17	0.29 ± 0.19**,**

*P < .05 vs baseline.

**P < .05 vs 10 d.

TABLE 2 RF and PORH parameters of flow before, 10 d and 6 mo after bariatric surgery in entire population

Parameters of microcirculation flows	Baseline	10 d	6 mo
RF (AU)	8.3 ± 2.4	7.8 ± 3.9	9.5 ± 2.8
PF (AU)	43.5 ± 24.1	42.7 ± 22.5	50.3 ± 19.1
TM (s)	9.0 ± 3.5	10.1 ± 3.6	11.2 ± 4.0**
AH (AU*s)	960 ± 711	958 ± 713	1309 ± 656*
PORH total power (AU ² /Hz)	0.12 ± 0.1	0.11 ± 0.07	0.18 ± 0.08**,**
PORH endothelial activity (AU ² /Hz)	1.56 ± 1.07	1.65 ± 1.02	2.08 ± 0.97**,**
PORH neurogenic activity (AU ² /Hz)	0.39 ± 0.31	0.35 ± 0.23	0.42 ± 0.21
PORH myogenic activity (AU ² /Hz)	0.21 ± 0.15	0.2 ± 0.15	0.29 ± 0.19**,**

*P < .05 vs baseline.

**P < .05 vs 10 d.

TABLE 3 RF and PORH parameters of flow before, 10 d and 6 mo after bariatric surgery in the hypertensive patients

TABLE 4 RF and PORH parameters of flow before, 10 d and 6 mo after bariatric surgery in the subjects without hypertension

Parameters of microcirculation flows	Baseline	10 d	6 mo
RF (AU)	8.0 ± 2.4	8.1 ± 3.0	8.4 ± 2.9
PF (AU)	49.0 ± 20.5	55.6 ± 19.7	56.0 ± 24.9
TM (s)	9.2 ± 3.3	10.6 ± 3.3	10.8 ± 4.0
AH (PU%)	1180 ± 944	1586 ± 951	1588 ± 766
PORH total power (AU ² /Hz)	0.13 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.18 ± 0.11**
PORH endothelial activity (AU ² /Hz)	1.82 ± 0.78	2.3 ± 0.85	2.18 ± 0.97
PORH neurogenic activity (AU ² /Hz)	0.4 ± 0.23	0.48 ± 0.2	0.49 ± 0.34
PORH myogenic activity (AU ² /Hz)	0.29 ± 0.2	0.34 ± 0.2	0.28 ± 0.17

*P < .05 vs baseline.

**P < .05 vs 10 d.

TABLE 5 Significant predictors of variation of PORH parameters after bariatric surgery in the entire group in multiple regression models

Variation of TM (corrected R ² = .50; P < .02)	β coefficient	P
Variation of waist circumference	-.74	.009
Variation of hemoglobin A1C	-.83	.009
Variation of 24h systolic BP	.87	.01
Variation of 24h diastolic BP	-1.05	.009
Variation of hyperemia area (corrected R ² = .20; P < .09)		
Variation of BMI	.60	.09
Variation of adiponectin	.90	.03
Variation of PORH total power (corrected R ² = .23; P < .02)		
Age	-.40	.03
Variation of waist circumference	.50	.01
Variation of high sensitive C-reactive protein	.30	.08
Variation of PORH endothelial activity (corrected R ² = .38; P < .05)		
Variation of BMI	.98	.03
Variation of adiponectin	1.02	.006
Variation of hemoglobin A1C	-.34	.14
Variation of leptin	-.44	.11
Variation of PORH myogenic activity (corrected R ² = .24; P = .06)		
Age	.56	.04
Variation of high sensitive C-reactive protein	-.48	.07

some impact on variations of hyperemia area, and age influence on differences of PORH myogenic activity.

4 | DISCUSSION

To our best knowledge, the results of our study revealed for the first time that improvement of hyperemic flow parameters in skin microcirculation after bariatric surgery was observed mainly in

patients with a diagnosis of hypertension. Enlargement of flows was observed after six months, but not ten days after the surgical procedure. Variations of anthropometric parameters, metabolic characteristic, and adipokines mainly influenced the studied hyperemic flow parameters variations after the intervention.

An increase of area under the hyperemic curve of PORH was observed also in other studies one year after bariatric surgery.¹⁶⁻¹⁸ However, we already observed effects half a year following the procedure. Rossi et al¹⁶ revealed in 24 obese patients a full normalization in PORH after RYGB, regardless of diabetes status. However, they did not analyze the impact of hypertension on PORH. In turn, Martín-Rodríguez et al¹⁷ evaluated the effect of weight loss after SG or RYGB intervention on PORH in 62 morbidly obese patients with and without metabolic syndrome. Improvement of MVD was shown only in patients free of metabolic syndrome, but about one-third of them had hypertension with higher BP values than the lean control group. Ministrini et al¹⁸ observed a significant increase AH in all 37 obese subjects after SG, but the variation was significant only in patients with IR or carbohydrate metabolism disorders. Bigornia et al²² observed improvement of microvascular reactive hyperemia in a prospective study following 208 overweight or obese patients after medical therapy with dietary/lifestyle modification (48%) and bariatric surgery (52%) during a median follow-up period of about 12 months. Despite similar degrees of weight loss, microvascular responses improved only in the higher insulin group compared to subjects with plasma insulin levels below median. Functional post-surgical improvement of subcutaneous arterial function was also documented in vitro in combination with structure changes.^{23,24} De Ciuceis et al²³ showed the presence of an increased media:lumen ratio and media cross-sectional area of subcutaneous arteries among obese patients, independent from the presence of hypertension. They observed not only a significant improvement of microvascular structure after surgical correction of obesity, but also improvement of endothelial function evaluated by vasodilatation to acetylcholine. Aghamohammadzadeh et al²⁴ presented similar results. Moreover, they revealed that bariatric surgery reverses the obesity-induced damage to PVAT anticontractile function by reducing adipose inflammation and increasing local adiponectin and nitric

oxide bioavailability. De Ciuceis et al²³ also detected a significant improvement of circulating endothelial progenitor cell number but not capillary rarefaction and regression of microvascular fibrosis in obese patients after bariatric surgery.

Our results revealed that improvement of hyperemic flow parameters in skin microcirculation after bariatric surgery was observed mainly in patients with a history of hypertension, although alterations of anthropometric and metabolic parameters were similar in hypertensive and normotensive groups. Impairment of PORH response was exhibited in cross-sectional studies among patients with hypertension. Unfortunately, there are no studies in extremely obese hypertensive subjects. As in our study, Coloun et al²⁶ observed reduced functional response of the cutaneous microcirculation after ischemia only in hypertensive patients but not in normotensive ones. Farkas et al²⁷ revealed that PORH response to iontophoretically applied acetylcholine and to the release of transient arterial occlusion were impaired in patients with essential hypertension as compared to normotensive subjects. Moreover, Rossi et al²⁸ observed that newly diagnosed, untreated, hypertensive patients had a reduced skin PORH and that a subgroup of hypertensive patients who underwent the same test after a short period of antihypertensive treatment had a significantly higher skin PORH, compared with the one before treatment.

The mechanism of PORH is not comprehensively understood. Four major factors have been thought to play a role in the hyperemic response: metabolic vasodilators, endothelial vasodilators, sensory nerves, and myogenic response to shear stress.⁹ When PORH is performed using flow-mediated dilation of the brachial artery, augmented shear stress is the major initial mechanism leading to endothelial cell activation and nitric oxide release.²⁹ However, physical factors differ when studying PORH of the skin because of its specific microvascular architecture. Mediators mainly contributing to PORH of the skin include sensory nerves and endothelium-derived hyperpolarizing factors especially epoxyeicosatrienoic acids as well as metabolic and myogenic response.²⁹ Clinical parameters may modify PORH response in extremely obese subjects after bariatric surgery. Improvement of PORH data inversely correlated with BMI in Rossi et al²⁸ study. Martin-Rodriguez showed the association between AH increase and postoperative increase in HDL-C levels and decrease in oxLDL levels.¹⁷ Ministrini revealed a significant improvement in PORH after intervention was significantly associated with a reduction of both HOMA-index and of HbA1c.¹⁸ Our results confirmed a relationship between PORH parameters and variations of anthropometric and metabolic factors. However, the variations of BP values in the 24-hour monitoring also had significance for the differences of TM following surgical intervention.

Obesity may have an influence on microcirculation directly and through accompanied pathologies. A meta-analysis published by Baillot et al³⁰ revealed that obese subjects had narrower arteriolar and wider venular calibers when compared with normal weight subjects, independent of conventional cardiovascular risk factors. Cutaneous blood flow is attenuated during post-occlusive reactive hyperemia in obese adults.¹⁴ Slowed response to hyperemia and

decreased functional capillary density are associated with both insulinemia and higher BMI.³¹ Schlager et al³² showed impairment of skin microvascular function in children with healthy morbid obesity when compared to non-obese ones. Nevertheless, there are also observations that demonstrate impairment of microvascular flow-induced dilation and acetylcholine-induced dilation concerned only visceral adipose tissue and did not extend to subcutaneous microvessels in young morbidly obese patients.³³ Apart from visceral adipose tissue, PVAT may play a role in MVD.³⁴ Established obesity is usually accompanied by other pathologies, like dyslipidemia, hypertension, IR and most of the metabolic syndrome components. Overweight and obesity negatively impact on MVD by diminished capillary recruitment and by effect of adipose tissue derived adipokines.³⁵ Functional and/or structural capillary rarefaction, as well as arteriolar constriction, leads to an increase of peripheral resistance and BP values. The presence of hypertension contributes to further deterioration of MVD with remodeling of the resistance arterioles and higher peripheral resistance. Impaired microvascular dilatation causes an impairment of glucose uptake and the development of IR.⁸ All of these mechanisms reinforce each other, and it is very difficult to distinguish what really is responsible for the impairment vascular reaction in obesity.

Analysis of the LDF signal in the frequency domain after post-surgical weight loss has rarely been performed.¹⁴ Rossi et al²⁸ revealed that the vasomotion in obese patients one year post-bariatric surgery was similar to the vasomotion observed in lean subjects. Our results revealed that changes of vasomotion were observed half a year, but not ten days after surgical intervention. Lind et al³⁶ showed that impaired vasoreactivity in resistance arteries was already normalized one month after gastric bypass surgery and was not related to changes in body weight and metabolic variables. However, they measured vasoreactivity as changes in reflectance index evaluated by pulse-wave analysis with terbutaline provocation. PORH vasomotion in our study exhibited augmentation of total power of microvascular flow motion in the entire group, and also in subgroups with and without hypertension. Moreover, we also observed that the improvement of total power oscillations was mainly related to increment of endothelial and myogenic activity on vascular tone. The regression model including variations of BMI, adiponectin, leptin, and hemoglobin A1C has explained about 40% variability of PORH endothelial activity differences following surgery.

There are some limitations to the present study. Our study population is relatively small, but larger than in other similar studies.¹⁶⁻¹⁸ In the present study, we concentrated on the evaluation of PORH changes in the shorter and longer-term period after bariatric surgery. We knew that previous cross-sectional observations of Rossi et al²⁸ showed higher resting flows in extremely obese patients than in control subjects, with comparable maximum flows after ischemia in both groups. We conducted a cross-sectional analysis of PORH results obtained in our obese patients with and without hypertension with data earlier obtained in normotensive and hypertensive subjects without obesity.³⁷ However, the only

difference in PORH reaction between the groups was the extension of the time to reach maximum flow after ischemia in both normotensive and hypertensive obese subjects compared to non-obese groups. Some differences in the LDF procedure prevented performance of LDF signal analysis in the frequency domain in non-obese groups and further cross-sectional analysis among studied groups.

In the present study, we did not also analyze changes of diet and exercise training after bariatric surgery, and whether such factors have a positive effect on microvascular function.^{13,22} We also cannot exclude a relationship between microvascular function and changes of antihypertensive drugs pharmacokinetics after post-surgical weight loss. Moreover, our extremely obese subjects were relatively healthy without hypertension-mediated organ damage or diabetes complications, so results may be different in other groups of patients. Furthermore, we studied cutaneous microvascular reactivity and various results may be observed during the evaluation of reactivity in other vascular beds.

5 | CONCLUSION

Our study does not explain the exact mechanisms underlying the changes of the PORH reactivity after surgical treatment of obesity. However, we documented that variations of anthropometric parameters, metabolic characteristic, and adipokines mainly influenced the studied hyperemic flow parameters variations after the intervention. Moreover, results of our study revealed for the first time that bariatric surgery already improves MVD already half a year after intervention and the advantages of surgical obesity treatment on MDV were observed mainly in patients with the diagnosis of hypertension.

6 | PERSPECTIVES

Bariatric surgery improves microvascular function. Changes had been seen already at 6 months after the intervention. Hypertensive patients benefit more from surgical treatment in this field.

ORCID

Barbara Gryglewska  <https://orcid.org/0000-0001-6590-3559>

REFERENCES

- Levy BI, Ambrosio G, Pries A, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*. 2001;104(6):735-740. <https://doi.org/10.1161/hc3101.091158>
- Serné EH, de Jongh RT, Eriings EC, Uzerman RG, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction: A potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;50(1):204-211. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.089680>
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*. 2002;287(19):2528-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2528>
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23_suppl_1):III-27-III-32.
- Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):503-508. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.07.008>
- Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens*. 2002;20(9):1753-1757.
- Shamim-Uzzaman QA, Pfenninger D, Kehrer C, et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(3):267-273. <https://doi.org/10.1042/>
- de Jongh RT, Serné EH, Uzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*. 2004;109(21):2529-2535. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129772.26647.6F>
- van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN, et al. Body Mass Index Is Associated With Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Treated Metabolic Risk Factors and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e006082. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006082>
- Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serné EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:252-260. <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2007>
- de Jongh RT, Uzerman RG, Serné EH, et al. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5100-5106. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1103>
- Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425-3442. <https://doi.org/10.1111/bph.13650>
- Galvez-Prieto B, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Anticontractile effect of perivascular adipose tissue and leptin are reduced in hypertension. *Front Pharmacol*. 2012;3:103 <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00103>
- Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2119-2125. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2119>
- Lanting SM, Johnson NA, Baker MK, Catterton ID, Chuter VH. The effect of exercise training on cutaneous microvascular reactivity: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2017;20(2):170-177. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.04.002>
- Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, et al. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2011;21(1):87-94. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0286-9>
- Martin-Rodríguez JF, Cervera-Barajas A, Madrazo-Atutxa A, et al. Effect of bariatric surgery on microvascular dysfunction associated to metabolic syndrome: a 12-month prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(11):1410-1415. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.15>
- Ministrini S, Fattori C, Ricci MA, et al. Microcirculatory improvement induced by laparoscopic sleeve gastrectomy is related to insulin sensitivity retrieval. *Obes Surg*. 2018;28(10):3151-3158. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3290-0>
- Gluzewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and

- 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med*. 2019;60:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.022>
20. Gluszevska A, Gryglewska B, Rewiuk K, et al. Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery. in press.
 21. Grodzicki T, Necki M, Cwynar M, Gryglewska B. Laser doppler flowmetry: repeatability of the method (in Polish). *Przegl Lek*. 2003;60:89-91.
 22. Bigornia SJ, Farb MG, Tiwari S, et al. Insulin status and vascular responses to weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2297-2305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.078>
 23. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, et al. Effects of weight loss on structural and functional alterations of subcutaneous small arteries in obese patients. *Hypertension*. 2011;58(1):29-36. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171082>
 24. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, et al. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.027>
 25. De Ciuceis C, Rossini C, Porteri E, et al. Circulating endothelial progenitor cells, microvascular density and fibrosis in obesity before and after bariatric surgery. *Blood Press*. 2013;22(3):165-172. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.749584>
 26. Coulon P, Constans J, Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index. *J Hum Hypertens*. 2012;26(1):56-63. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.117>
 27. Farkas K, Kolossvary E, Järai Z, Nemcsik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):97-102. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.015>
 28. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29(8):1569-1576. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348b653>
 29. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F, Cracowski C, Sors C, Roustit M, Millet C. Involvement of cytochrome epoxygenase metabolites in cutaneous post occlusive hyperemia in humans. *J Appl Physiol*. 2013;114(2):245-251. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.0101085.2012>
 30. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, et al. Obesity and the Microvasculature: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e52708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052708>
 31. Panazzolo DG, Sicuro FL, Clapauch R, Maranhão PA, Bouskela E, Kraemer-Aguilar LG. Obesity, metabolic syndrome, impaired fasting glucose, and microvascular dysfunction: a principal component analysis approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12(1):102. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-102>
 32. Schlager O, Wilfort-Ehringer A, Hammer A, et al. Microvascular function is impaired in children with morbid obesity. *Vasc Med*. 2011;16(2):97-102. <https://doi.org/10.1177/1358863X11400780>
 33. Grizejli, Cavka A, Bian JT, et al. Reduced flow-and acetylcholine-induced dilations in visceral compared to subcutaneous adipose arterioles in human morbid obesity. *Microcirculation*. 2015;22(1):44-53. <https://doi.org/10.1111/micc.12164>
 34. Eringa EC, Bakker W, van Hinsbergh VW. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vascul Pharmacol*. 2012;56(5-6):204-209. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.003>
 35. Houben AJHM, Martens RJH, Stehouwer CDA. Assessing microvascular function in humans from a chronic disease perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3461-3472. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020157>
 36. Lind L, Zethelius B, Sundbom M, Edén Engström B, Karlsson FA. Vasoreactivity is rapidly improved in obese subjects after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(12):1390-1395. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.188>
 37. Gryglewska B, Cwynar M, Grodzicki T. Cardiac remodeling and post-ischemic skin response in subjects with low cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(e-suppl.A):e200.

How to cite this article: Gryglewska B, Gluszevska A, Zarzycki B, et al. Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery. *Microcirculation*. 2019;00e1-8. <https://doi.org/10.1111/micc.12600>

13. Oświadczenia współautorów

Oświadczenia części współautorów zgodnie z § 5 ust. 2 Rozporządzenia MNiSW z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

(Dz. U. z 2015 r., poz. 1842)

13.1.

Głuszewska A, Gryglewska B, Gąsowski J, Bilo G, Zarzycki B,
Dzieża-Grudnik A, Major P, Budzyński A, Faini A, Parati G, Grodzicki T

Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension

Eur J Intern Med. 2019;60:39-45

Kraków, dnia 19.12.2019

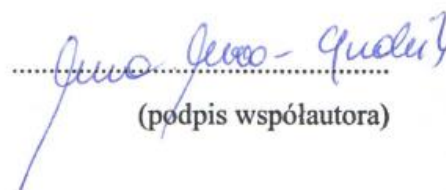
Lek. Anna Dzieża-Grudnik
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, udział w opracowywaniu danych, opracowywanie bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 05.11.2019

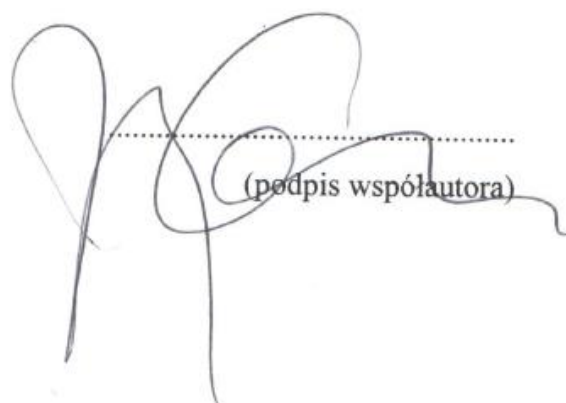
Prof. dr hab. Jerzy Gąsowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 14.11.2019

Lek. Bartosz Zarzycki
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, opracowywanie bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Bartosz Zarzycki

(podpis współautora)

Kraków, dnia 05.11.2019


Prof. dr hab. Barbara Gryglewska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w opracowywaniu koncepcji pracy, udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

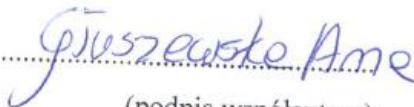

(podpis współautora)

Anna Głuszevska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

Kraków, dnia 05.11.2019

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w opracowaniu koncepcji, pozyskiwaniu danych, opracowywanie danych, udział w analizie i interpretacji danych, przygotowanie artykułu, pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.


(podpis współautora)

13.2

Głuszewska A, Gryglewska B, Rewiuk K, Zarzycki B, Dzieża-Grudnik A,
Kwater A, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T.

Arterial structure and function and its short- and long-term changes
after bariatric surgery

J Physiol Pharmacol 2019; 70(6)

Kraków, dnia 05.11.2019

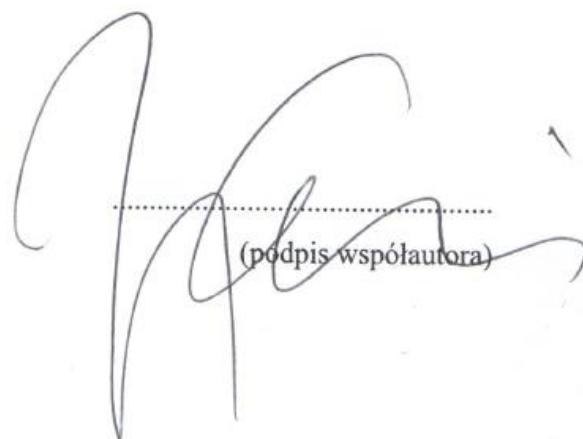
Prof. dr hab. Jerzy Gąsowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(pódpis współautora)

Kraków, dnia 05.11.2019

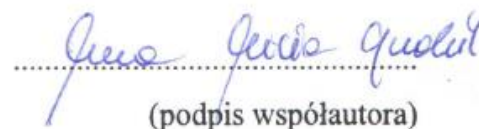
Lek. Anna Dzieża-Grudnik
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, udział w opracowywaniu danych, opracowywanie bazy danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 19.12.2019

Dr n. med. Krzysztof Rewiuk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w pozyskiwaniu danych, udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. KRZYSZTOF REWIUK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista kardiolog
9566025 980626102

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 19.12.2019

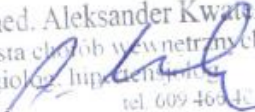
Dr n. med. Aleksander Kwater
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, udział w przygotowywaniu artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Dr n. med. Aleksander Kwater
specjalista chorób wewnętrznych
angiolog, hipertensjolog
6772285  tel. 609 460 400

.....
(podpis współautora)

Prof. dr hab. Barbara Gryglewska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

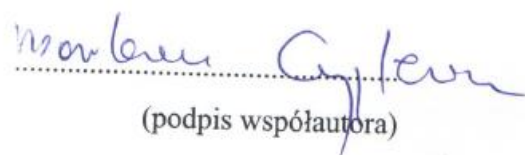
Kraków, dnia 05.11.2019

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w opracowywaniu koncepcji pracy, udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

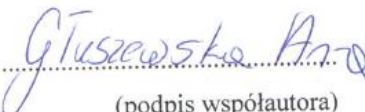

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 05.11.2019

Anna Głuszewska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Arterial structure and function and its short- and long-term changes after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:
udział w opracowaniu koncepcji, pozyskiwaniu danych, opracowywanie danych, udział w analizie i interpretacji danych, przygotowanie artykułu, pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.


(podpis współautora)

13.3

Gryglewska B, Głuszewska A, Zarzycki B, Dzieża- Grudnik A,

Fedyk-Łukasik M, Major P, Budzyński A, Gąsowski J, Grodzicki T

Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation
among extremely obese patients in the short and long term after
bariatric surgery

Microcirculation 2019 Nov 28

Kraków, dnia 19.12.2019

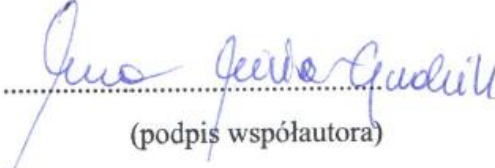
Lek. Anna Dzieża-Grudnik
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Post occlusive reactive hyperaemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, udział w opracowywaniu danych, opracowywanie bazy danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 19.12.2019

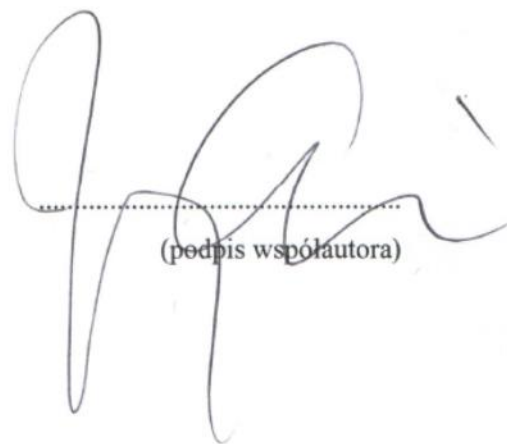
Prof. dr hab. Jerzy Gąsowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Post occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w analizie i interpretacji danych, udział w przygotowaniu artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 14.11.2019

Lek. Bartosz Zarzycki
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Post occlusive reactive hyperaemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych, opracowywanie bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Bartosz Zarzycki
.....

(podpis współautora)

Kraków, dnia 19.12.2019


Prof. dr hab. Barbara Gryglewska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Post occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w opracowywaniu koncepcji pracy, udział w analizie i interpretacji danych, przygotowanie artykułu, krytyczny przegląd przygotowanego artykułu pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Annę Głuszewską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Anny Głuszewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

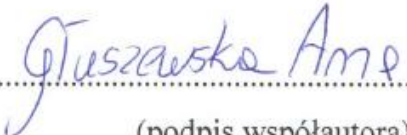

(podpis współautora)

Kraków, dnia 05.11.2019

Anna Głuszewska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Post-occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation among extremely obese patients in the short and long term after bariatric surgery*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w opracowaniu koncepcji, pozyskiwaniu danych, opracowywanie danych, udział w analizie i interpretacji danych, przygotowanie artykułu, pod kątem istotnej zawartości intelektualnej.


.....
(podpis współautora)