

Dr hab. n. med. Jacek Szeliga Prof.UMK

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej

Collegium Medicum UMK

## **RECENZJA**

Rozprawy doktorskiej lek. Pawła Ziemiańskiego

„Wpływ operacji bariatrycznych na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby”

Promotor: Prof.dr hab.med. Wojciech Lisik

Otyłość jako choroba będąca wg WHO globalną epidemią XXI wieku, wraz z całym szeregiem swoich powikłań metabolicznych, stała się przedmiotem zainteresowań chirurgów od momentu, kiedy okazało się, że zabieg chirurgiczny, w postaci pewnej anatomicznej rearanżacji przewodu pokarmowego, może być skuteczną metodą jej leczenia. Biorąc przy tym pod uwagę liczbę potencjalnych kandydatów do leczenia, szacowaną w chwili obecnej w Europie na 30% populacji (w Polsce ok. 23%), możliwość skutecznego leczenia tej zgubnej dolegliwości, a pośrednio również składowych jej zespołu powikłań metabolicznych staje się od kilkunastu lat przedmiotem zainteresowania naukowego coraz większej grupy chirurgów. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest jednym elementów zespołu metabolicznego towarzyszącego otyłości, niestety często umieszczanym w dalszych szeregach istotności klinicznej. Sama choroba jest bardzo pospolitym zaburzeniem strukturalno-czynnościowym wątroby, a częstość jej występowania szacowana jest nawet na 25% ogólnej populacji. Tej niekorzystnej epidemiologicznie sytuacji zdecydowanie sprzyja narastanie epidemii otyłości i chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca t.2. W codziennej praktyce lekarskiej, jako choroba skąpoobjawowa i mało dokuczliwa jest jednak traktowana marginalnie. Z drugiej strony, staje się coraz częściej przedmiotem troski nawet organizacji państwowych, ponieważ niektóre szacunki epidemiologiczne traktują NAFLD jako potencjalnie najczęstszą wyjściową przyczynę przeszczepień wątroby już za około 10 lat. Należy pamiętać,

że NAFLD uznawane jest także za czynnik ryzyka raka wątrobowokomórkowego. Patofizjologia NAFLD jest nie do końca poznana. Z pewnością jest wieloczynnikowa i obejmuje kilka połączonych mechanizmów, takich jak insulinooporność, lipotoksyczność, czy brak równowagi mediatorów stanu zapalnego. Rola metabolicznie aktywnych związków wydzielanych przez tkankę tłuszczową i wspólnie określanych jako adipokiny, jak również wielu krążących mediatorów i markerów zapalenia, wydaje się być w tej chwili najbardziej znacząca w patogenezie NAFLD. Taki mechanizm sprawia, że aż u 80% populacji ludzi otyłych można rozpoznać to powikłanie ich podstawowej choroby.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. Pawła Ziemiańskiego należy do tej grupy prac, które wpisują się w proces analizy problemu klinicznego NAFLD związanego z otyłością. I pomimo, iż sam temat efektywności metabolicznej metod chirurgicznych był już przedmiotem szeregu badań i analiz publikowanych w piśmiennictwie fachowym, problem choroby stłuszczeniowej wątroby jest wciąż traktowany dość marginalnie. Wynika to najpewniej z racji znacznej trudności w diagnostyce jak i monitoringu leczenia tego schorzenia, a dodatkowo jest to patologia z reguły bezobjawowa.

Na tym tle, przedstawiona praca doktorska lek. Pawła Ziemiańskiego, która analizuje bezpośrednio, poprzez analizę histopatologiczną wycinków mięszu wątroby, dynamikę NAFLD związaną z leczeniem chirurgicznym otyłości, ma aktualny i trafnie dobrany cel, wpisując się przy tym w politykę poszukiwań patomechanizmów powikłań otyłości i sposobów ich leczenia. Jako chirurg wykonujący na co dzień także zabiegi bariatryczne, z prawdziwym zainteresowaniem oddałem się jej lekturze.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja liczy 113 stron standardowego maszynopisu, ma typową i prawidłową, złożoną z 10 podstawowych rozdziałów strukturę, przewidzianą dla pracy doktorskiej. Wartym podkreślenia jest fakt wzbogacenia jej o 3 dodatkowe części, takie jak spisy tabel, rycin oraz wykaz skrótów. Z pewnością bardzo ułatwiają one czytelnikowi poruszanie się po monografii jak i analizę danych.

Analiza merytoryczna problemu dokonana przez Doktoranta została prawidłowo zaplanowana i oparta o ocenę aktualnego stanu wiedzy. Niewątpliwą wartością dodaną analizy jest olbrzymie doświadczenie w chirurgii wątroby ośrodka, w którym pracuje Doktorant. Dzięki temu, cele pracy stają się naturalną konsekwencją codziennych problemów

klinicznych Autora napotkanych przed podjęciem badań. Nie ma tu żadnego znaczenia fakt, że analizowane w pracy zabiegi VBG zniknęły już z wachlarza procedur chirurgii bariatrycznej, ponieważ od samego początku widać konsekwentne i ukierunkowane dążenie Doktoranta do wyjaśnienia pewnych ciągle aktualnych i nie do końca rozpoznanych problemów związanych z dynamiką NAFLD w otyłości.

We wstępie Autor w sposób syntetyczny, ale i bardzo lekki, wręcz literacki, przedstawił dzieje otyłości jako pewnej dysfunkcji, uznanej na początku lat 2000 za chorobę stanowiącą element globalnej epidemii. Wyjaśnia tu także powód zainteresowania się tematem badawczym.

W rozdziale II Doktorant podjął się przedstawienia aktualnej wiedzy dotyczącej otyłości, jej powikłań, patomechanizmu, diagnostyki i leczenia, skupiając się na końcu rozdziału na problemie stłuszczenia wątroby. Robi to w formie przeglądu piśmiennictwa, które rzeczywiście jest bogate, obejmując znacznie ponad 100 pozycji. W podrozdziale 1 analizuje definicje i metody pomiaru stopnia otyłości. Robi to w sposób syntetyczny, skupiając się na patologiach tkanki tłuszczowej. Jedyną uwagę, jaką mam do tej części pracy to użycie potocznego określenia „waga” zamiast „masa ciała”. W następnej części, w dość szczegółowy sposób Doktorant przedstawia epidemiologię otyłości w Polsce i na świecie, wykorzystując powszechnie dostępne wyniki badań epidemiologicznych. Z kolei w podrozdziale 3, analizuje fizjologiczne mechanizmy kontrolujące masę ciała, słusznie skupiając się w nich na roli tkanki tłuszczowej. Jest to bardzo ważne, ponieważ ciągle uważa się tłuszcz wyłącznie za rezerwuuar energii, pomijając jego niezwykle ważną rolę endokrynną. W części 4, Autor pracy analizuje syntetycznie powikłania metaboliczne otyłości, skupiając się na tych, które w istotny sposób wpływają na długość życia chorego. Spośród wymienianych patologii zastanowiła mnie „uogólniona reakcja zapalna”, która raczej powinna odnosić się do continuum sepsy (SIRS) niż do przewlekłych powikłań związanych z otyłością. W tym miejscu Doktorant koncentruje się również na szlakach metabolicznych lipidów i węglowodanów, co ma istotne znaczenie dla wprowadzenia do tematu pracy, choć jest to, wg mnie, ujęte zbyt szczegółowo. Są to bowiem powszechnie dostępne informacje m.in. z podręczników biochemii. Podobnie kolejny rozdział, omawiający choroby układu krążenia, można by z tego samego powodu pominąć. W dalszych częściach pracy lek. Paweł Ziemiański opisuje metody leczenia otyłości, zarówno zachowawcze, jak i inwazyjne. Omawia je krótko, ale w sposób optymalny, zaznaczając ich

wpływ na dynamikę patologii otyłości. W podrozdziale 5.1.4 Autor podaje, że jedynym dostępnym lekiem w Polsce jest Orlistat, co nie jest do końca prawdą. Od 2016 roku dostępny jest również złożony lek Mysimba. Podobnie, w aktualnych wytycznych do leczenia farmakologicznego pominał On kilka wskazań, jak zwyrodnienia stawowe czy zespół bezdechu sennego. W tej części, nie mogłem również znaleźć odnośnika w tekście do tabeli nr 6. Z kolei w opisie kwalifikacji do leczenia zabiegowego Autor korzysta z zaleceń EASO z roku 2008 ([27]). Nie są to współczesne wytyczne, gdyż ich aktualizacja nastąpiła w 2015 roku. Myślę też, że bardziej wskazane byłoby skorzystanie z nieco nowocześniejszych, polskich wytycznych, z roku 2016, których współtwórcą jest również promotor Doktoranta. Z tych samych powodów również opis przygotowania do leczenia chirurgicznego otyłości (np. w odniesieniu do stłuszczenia wątroby), jak i przeciwwskazań do zabiegu nie jest do końca perfekcyjny. W kolejnej części rozdziału II, Doktorant w sposób rzeczowy przedstawia współczesne metody oceny skuteczności leczenia bariatrycznego, opierając się na wzorach %EWL i %EBMIL. Osobiście, w tym drugim, preferuję formułę opartą o stałą wartość PBMI, choć użyta przez Autora wersja Baltasara z 2011 roku jest również, jak najbardziej, prawidłowa. Końcowe części rozdziału Doktorant poświęca niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby, omawiając krótko, ale wyczerpująco poszczególne aspekty tej patologii.

Rozdział III to przedstawienie celów pracy. Są one, wg mnie, nieco niedoprecyzowane. Do tytułu pracy, tak naprawdę, odnosi się jedynie cel 2, choć również on powinien być uszczegółowiony o kohortę pacjentów z otyłością. Cel nr 1 jest zbyt ogólnikowy i trudny do osiągnięcia w formule pracy doktorskiej oraz na podstawie analizowanego materiału. Podobnie cel nr 3 jest określony mało precyzyjnie.

W części oznaczonej numerem IV Doktorant opisuje materiał i metodykę swojej pracy. W opisie grupy pacjentów poddanych retrospektywnej analizie, czytelnik może mieć pewne trudności w odczytaniu ostatecznej analizowanej grupy chorych, ale w podrozdziale „Wyniki” jest już ona bardzo precyzyjnie scharakteryzowana. Wykorzystywane do analiz badania biochemiczne również nie są wymienione wszystkie i od razu, a opisana technologia ich oznaczenia, uważam, że nie wnosi niczego dla pracy. Z kolei opisy technik operacyjnych, użytych w analizowanej grupie pacjentów są w odpowiednich proporcjach. Metody analizy statystycznej zostały dobrane w sposób jak najbardziej prawidłowy, z uwzględnieniem różnych warunków zastosowania testu i tak, aby zrealizować założone cele pracy. Użyte testy

statystyczne spotyka się w pracach o podobnej problematyce, choć niewątpliwym ograniczeniem tej analizy jest mała grupa chorych.

Rozdział V, to część obejmująca wiele aspektów. Autor przedstawia tu szczegółowo parametry, w tym antropometryczne, analizowanej grupy pacjentów w różnych funkcjach, aczkolwiek parametr techniki operacyjnej jest niewątpliwie ograniczony zaledwie 5-osobową grupą RYGB. Podobnie, analiza wyników leczenia operacyjnego, szczególnie średnie %EBMIL, pokazuje dane różniące się nieco od powszechnie spotykanych w praktyce i piśmiennictwie, co wynika z ograniczonej liczebności badanych. Zastosowanie mediany może być próbą rozwiązania tego problemu, choć też jest ograniczone. Myślę, że ta część powinna być uzupełniona tabelą obejmującą wszystkie uzyskane wyniki leczenia, tym bardziej, że grupa badana jest nieliczna. Pozwoliłoby to na bardziej przejrzyste przedstawienie rezultatów pracy. W części 3 rozdziału, Doktorant szczegółowo przedstawia wyniki badań histopatologicznych wątroby w różnych funkcjach i to, jako główny motyw dysertacji stanowi wg mnie największą wartość pracy. Wykonuje tu rozmaite analizy względem różnych morfologicznie form stłuszczeniowych wątroby, jej zapalenia, poszukując statystycznych zależności między założonymi zmiennymi. Ocenia także wpływ leczenia bariatrycznego na dynamikę zmian biochemicznych i histologicznych w wątrobie. Rozpoznaje wreszcie korzystny wpływ leczenia operacyjnego otyłości na różne postacie kliniczne NAFLD. Udowadnia odwracalność poszczególnych form patologii. Jest to jedna z niewielu spotkanych przeze mnie analiz, która w tak bezpośredni, tj. histopatologiczny sposób dokumentuje wpływ leczenia chirurgicznego otyłości na stłuszczenie wątroby. W ostatnich częściach rozdziału Doktorant bardzo syntetycznie pokazuje zależność predykcyjną poziomu CRP na wystąpienie NASH u pacjentów otyłych, a także ocenia wpływ wykonanych operacji bariatrycznych na remisję cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii. Niestety w stosunku do cukrzycy, nie do końca wiadomo jakimi kryteriami kierował się badacz oceniając ustąpienie objawów tego powikłania. Podobnie, predykcyjny dla NASH, graniczny poziom CRP, wyznaczony w zakresie normy markera, w tak nielicznej grupie badanych może nie odzwierciedlać rzeczywistości, szczególnie, że białko to cechuje się bardzo dużą dynamiką zmian swojego stężenia w surowicy krwi, w zależności od różnych sytuacji klinicznych.

Omówienie uzyskanych wyników Doktorant dość szeroko przedstawia w rozdziale VI. Autor dysertacji dokonuje tego na tle bogato zaprezentowanego piśmiennictwa, traktującego

o efektach leczenia bariatrycznego. Własne rezultaty badań zestawia w sposób prawidłowy, logiczny, uporządkowany i dość szczegółowy, a przy tym zgodny z założeniami pracy. Całość tworzy obraz konstruktywnej dyskusji Autora z wynikami prezentowanymi w piśmiennictwie fachowym. Doktorant przyznaje, że dużym ograniczeniem jego analiz są liczebności grup i to może wpływać na uzyskanie pewnych różnic w stosunku do danych literaturowych. Z dużym zainteresowaniem przeczytałem fragment dotyczący analizy parametrów biochemicznych względem zmian histologicznych wątroby. Dr Ziemiański szczegółowo zestawia tu swoje obserwacje z danymi z piśmiennictwa, powołując się na kilkadziesiąt dobrze dobranych doniesień. Uzyskane wyniki pokrywają się zasadniczo z ogólnymi danymi spotykanymi w piśmiennictwie chirurgicznym, a zasadniczą obserwacją jest stwierdzenie odwracalności procesu stłuszczenia i zapalenia wątroby. Myślę, że z uzyskanego ciężką pracą materiału można wyciągnąć jeszcze wiele interesujących i wartych kolejnych publikacji konkluzji, tym bardziej, że widać znaczną swobodę Autora w poruszaniu się po temacie zagadnienia.

Wnioski w liczbie 4, chociaż wyciągnięte w sposób logiczny, cechuje pewna niekonsekwencja i dysproporcja w stosunku do celów pracy. Myślę, że podczas późniejszej publikacji wyników należy je nieco sprecyzować.

Piśmiennictwo obejmuje 212 pozycji polskich i anglojęzycznych, ułożonych w kolejności pojawiania się w tekście. Są to publikacje w większości pochodzące z wydawnictw o istotnej wartości naukowej, dobrane w sposób prawidłowy, zgodny z tematyką pracy, z czego 25 pochodzi z ostatnich 5 lat. Może to wynikać z analizy historycznej już metody operacyjnej. Ich dobór jednak dobitnie świadczy o umiejętności Doktoranta korzystania ze źródeł naukowych. Format ich przedstawienia jest też zgodny z przewidywanym dla publikacji naukowej standardem.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona dysertacja lek. Pawła Ziemiańskiego, pomimo pewnych uwag, stanowi prawidłowo przeprowadzoną z naukowego punktu widzenia analizę problemu efektywności leczenia chirurgicznego w stosunku do otyłości i jej składowych powikłań zespołu metabolicznego. Jej głównym atutem jest analiza zmian stłuszczeniowych wątroby w materiale pojedynczego ośrodka chirurgicznego. Jej wyniki zaś, z pewnością stają się ważnym elementem krajowych statystyk chirurgicznych i

niewątpliwie je wzbogacając, mogą mieć ważne znaczenie dla doboru metod stosowanych w leczeniu otyłości.

Wyniki uzyskane przez Doktoranta są na pewno warte szerszej publikacji, tym bardziej, że sposób analizy problemu, w spotykanym dotychczas polskim materiale źródłowym dotyczącym zagadnienia jest relatywnie ubogi. Są one równocześnie zachętą do kontynuacji badań na większym materiale klinicznym. Pomimo posiadanego doświadczenia w bariatrii, był to dla mnie interesujący wykład na temat dynamiki stłuszczenia wątroby w otyłości poddawanej leczeniu chirurgicznemu. Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne, nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej i poznawczej pracy w tym zakresie.

**Podsumowując, po przeanalizowaniu rozprawy lek. Pawła Ziemiańskiego uważam, że spełnia ona warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016, poz. 882 z późn. zm.)**

Wobec powyższego, mam przyjemność wystąpić do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Pawła Ziemiańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Toruń 15-01-2019 r.

Dr hab.med. Jacek Szeliga Prof.UMK