

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Ziemiańskiego pt. **”Wpływ operacji bariatrycznych na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby”**.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD), jest w państwach wysoko uprzemysłowionych najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby, którą cechuje ścisły związek z nadwagą lub otyłością oraz zespołem metabolicznym. Niestety stały wzrost epidemii otyłości i cukrzycy powoduje także postępujący wzrost liczby pacjentów z NAFLD. W oparciu o analizę bioptatów wątrobowych pacjentów z NAFLD, wyróżnia się dwa podtypy tej choroby tj. stłuszczenie proste i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Cechami niezbędnymi do rozpoznania niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby są stłuszczenie wątroby razem z występowaniem zapalenia śródzrakowego i obecnością hepatocytów baloniastych. Do rozpoznania NASH nie jest niezbędne włóknienie miększu wątroby, choć jest ono najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla pacjentów z NAFLD. Etiopatogeneza NAFLD stanowi, trudny, złożony i nie do końca poznany problem interdyscyplinarny, będący domeną zainteresowań przede wszystkim hepatologów, endokrynologów i diabetologów. Aktualnie uważa się, że kluczową rolę w rozwoju tego schorzenia odgrywa otyłość brzuszna związana ze wzrostem objętości trzewnej tkanki tłuszczowej i insulinoopornością. Spadek insulinooporności receptorów insuliny zlokalizowanych na adipocytach trzewnej tkanki tłuszczowej prowadzi do nasilonej lipolizy, co prowadzi do istotnego wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych co powoduje powstanie stresu oksydacyjnego i zaburzenia metabolizmu w mitochondriach hepatocytów. Stres oksydacyjny prowadzi do nadmiernej produkcji wolnych rodników, które aktywują komórki układu immunologicznego (głównie makrofagi), które z kolei aktywują komórki gwiaździste. Aktywowane komórki gwiaździste przekształcają się w miofibroblasty odpowiedzialne za produkcję kolagenu, a przez to rozwój i postęp włóknienia wątroby. Stan taki prowadzi do dalszej nadmiernej syntezy wolnych rodników i cytokin prozapalnych, które w konsekwencji powodują uszkodzenie hepatocytów lub aktywują proces apoptozy. Trzewna tkanka tłuszczowa jest największym narządem endokrynnym, produkującym hormony zwane adipokinami (adipocytokinami). Efektem ww. procesów jest stłuszczenie, a następnie zapalenie i włóknienie tkanki wątrobowej. Istotna w rozwoju i postępie NAFLD jest, stosowana głównie w krajach wysokorozwiniętych, bogatotłuszczowa dieta, z dużą ilością nasyconych kwasów tłuszczowych i fruktozy. Produkowane przez tkankę tłuszczową mają także wpływ na proces

przyjmowania pokarmów i wydatek energetyczny. Główną rolę odgrywa tutaj leptyna, hamująca łaknienie poprzez wpływ na ośrodek sytości i pobudzająca proces termogenezy, co zwiększa wydatek energetyczny.

W związku z faktem, że NAFLD wykazuje ścisły związek z nadwagą lub otyłością i zespołem metabolicznym postępowanie terapeutyczne można podzielić na leczenie składowych zespołu metabolicznego tj. nadwagi lub otyłości, zaburzeń lipidowych, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i nadciśnienia tętniczego oraz leczenie hepatoprotekcyjne. Spośród różnych grup leków stosowanych w leczeniu pacjentów z NAFLD, na szczególną uwagę zasługują biguanidy i glitazony, które zwiększają wrażliwość receptorów insulinowych, a więc eliminuje najistotniejszy czynnika patogenetyczny NAFLD, którym jest insulinooporność. Ważną rolę odgrywają związki o działaniu atyoksydacyjnym, do których należy witamina E. Podstawą leczenia pozostaje jednak wciąż zmiana stylu życia, związana z aktywnością fizyczną i spadkiem masy ciała. Opanowanie światowej epidemii otyłości nie jest możliwe bez właściwej profilaktyki oraz edukacji społecznej. Spadek masy ciała można osiągnąć poprzez wspomnianą dietę i aktywność fizyczną, ale jest to bardzo trudne, a efekt najczęściej jest krótkotrwały. Ważną rolę odgrywa terapia behawioralna, pozwalająca na wyuczenie odpowiednich nawyków zachowań i nawyków żywieniowych. Najlepszym sposobem pozwalającym na trwałe i znaczny spadek masy ciała jest leczenie bariatryczne. Jednocześnie leczenie chirurgiczne otyłości, jak dotąd wykazuje największą skuteczność, w aspekcie poprawy obrazu histopatologicznego wątroby, a więc ustąpienia/redukcji stłuszczenia, procesu martwiczo-zapalnego i włóknienia.

Skutecznie leczenie otyłości i NAFLD jest szczególnie istotne ze względu na rozwój szeregu powikłań, których ryzyko ściśle wiąże się z nasileniem otyłości i zaawansowaniem NAFLD.

Powikłania obejmują:

1. Zaburzenia metaboliczne: hiperlipidemia, insulinooporność i ogólnoustrojowa reakcja zapalna.
2. Choroby układu krążenia.
3. Pewne rodzaje nowotworów.

Skuteczność leczenia u pacjentów z nadwagą często definiowany jest procentowym ubytkiem wyjściowej masy ciała, u pacjentów z otyłością zaś wyrażany jest za pomocą procentowego ubytku nadmiaru masy ciała.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 113 stron i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego w twardej oprawie. Składa się z 14 rozdziałów poprzedzonych spisem treści, wykazem słów kluczowych. Dysertacja zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zawiera 30 tabel, 12 rycin i 212 pozycji piśmiennictwa.

We „*Wstępie*” liczącym 3 strony, który stanowi **Rozdział I** monografii, Autor wprowadza czytelnika w problematykę będącą przedmiotem dysertacji. Jednocześnie przedstawia krótki rys historyczny dotyczący postrzegania problemu otyłości określanej przez Autora jako „sprzeczną z naturą człowieka cena płacona za postęp cywilizacyjny oraz rozwój myśli ludzkiej” na przełomie dziejów.

Rozdział II „Przegląd piśmiennictwa” obejmuje 6 podrozdziałów.

W **podrozdziale 1. „Definicja otyłości”** Autor przedstawia definicję otyłości, opisuje możliwości pomiaru ilości tkanki tłuszczowej, zasadę interpretacji wskaźnika masy ciała, znaczenie pomiaru obwodu talii i wskaźnika talia-biodro, co pozwala na zróżnicowanie otyłości w zależności od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

W **podrozdziale 2. „Epidemiologia”** Autor przedstawia częstość występowania nadwagi i otyłości w USA i Polsce, związek pomiędzy otyłością a wiekiem, wykształceniem i statusem społecznym i miejscem zamieszkania.

Podrozdział 3. poświęcony jest mechanizmom patogenetycznym odpowiedzialnym za rozwój otyłości. Rozwój otyłości wynika z braku równowagi pomiędzy ilością spożytej energii a wydatkiem energetycznym. Szczegółowo omówiony został bilans energetyczny, ośrodkowa i hormonalna kontrola przyjmowania pokarmów. W kolejne części tego podrozdziału przedstawiona została rola brunatnej i białej tkanki tłuszczowej, z uwzględnieniem jej roli endokrynej. W tabeli przedstawiono, z podziałem na grupy, czynniki syntetyzowane przez tkankę tłuszczową. W kolejnych fragmentach podrozdziału Autor omawia predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, uwarunkowania psychoemocjonalne, w tym zespół niepohamowanego objadania i zespół nocnego jedzenia, które sprzyjają rozwojowi otyłości.

W **Podrozdziale 4.** omówiono powikłania otyłości i przedstawiono zależność pomiędzy stopniem otyłości a ryzykiem wystąpienia tych powikłań. Szczegółowo opisano zaburzenia metabolizmu lipidów i mechanizm patogenetyczny ich powstawania oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej z uwzględnieniem insulinooporności i opisem wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego dla insuliny. Dodatkowo przedstawiono wpływ adipokin – leptyny i adiponektyny na regulację insulinooporności. Syntetycznie zobrazowano powikłania sercowo-naczyniowe spowodowane rozwojem otyłości, które obejmują nadciśnienie tętnicze, dysfunkcję nabolka i miażdżycę. Autor omawia patomechanizm

powstawania nadciśnienia tętniczego, obejmujący nadmierną stymulację osi renina-angiotensyna-aldosteron, w tym patologiczny wpływ leptyny na ten proces. Zwraca uwagę na rolę wolnych kwasów tłuszczowych i niektórych adipokin w uszkodzeniu śródbłonna. Szczegółowo omawia problem i zasady rozpoznawania zespołu metabolicznego.

Podrozdział 5. „Leczenie otyłości” przedstawia kolejno metody zachowawcze obejmujące dietę, aktywność fizyczną, psychoterapię behawioralną i farmakoterapię. Autor zwraca uwagę na konieczność współwystępowania/wspólnego zastosowania kilku metod w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego, wyrażonego procentowym ubytkiem bezwzględnej masy ciała. Podkreśla, że leczenie farmakologiczne obecnie wpisuje się w ogólną strategię leczenia otyłości i przedstawia kryteria oceny skuteczności farmakoterapii. Krótko opisuje dostępne w chwili obecnej leki oraz nowe leki o działaniu ośrodkowym.

Kolejna część podrozdziału 5. przedstawia rozwój technik operacyjnych stosowanych w leczeniu otyłości, których podstawy powstały w połowie XX w. Obejmują one zabiegi wyłączające i restrykcyjne. Autor szczegółowo omawia kryteria kwalifikacji do zabiegu bariatrycznego, zwracając uwagę na konieczność kompleksowej oceny pacjenta, która musi obejmować ocenę internistyczną i psychologiczną. Przed leczeniem chirurgicznym niezbędne jest wdrożenie metod zachowawczych. Przedstawia także podstawowe przeciwwskazania do leczenia bariatrycznego. Autor bardzo klarownie opisuje kryteria oceny skuteczności leczenia otyłości, w tym leczenia operacyjnego. Efekt leczenia u pacjentów z nadwagą wyrażany jest procentowy ubytek wyjściowej masy ciała, a u otyłych jako procentowy ubytek nadmiaru masy ciała. W tabeli Autor przedstawia kilka wzorów do obliczania idealnej masy ciała. Kryteriami skuteczności leczenia jest uzyskanie utraty co najmniej 50% nadmiaru masy ciała.

Podrozdział 6. „Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby” poświęcony jest zdefiniowaniu NAFLD. Autor w kolejnych fragmentach tego podrozdziału przybliży dane epidemiologiczne, opisuje złożony patomechanizm choroby, omawia metody i kryteria służące do rozpoznania tego schorzenia oraz wspomina o zasadach leczenia.

Autor omawia zwięźle przebieg naturalny i bardziej wnikliwie zagadnienia związane z patogenezą NAFLD, zwracając szczególną uwagę na szkodliwe działanie wolnych kwasów tłuszczowych, stres oksydacyjny i aktywację receptorów rozpoznających wzorce i inflamasomów, które leżą u podstaw rozwoju choroby. Następnie przybliży metody diagnostyczne, podkreślając znaczenie biopsji wątroby, jak również wskazuje na jej ograniczenia. Dokładnie opisuje znaczenie biopsji wątroby, która stanowi złoty standard w rozpoznawaniu NAFLD. Charakteryzuje używane w chwili obecnej półilościowe skale oceny histopatologicznej i przedstawia kryteria histopatologiczne pozwalające na rozpoznanie NASH.

W dalszej części charakteryzuje metody nieinwazyjne takie jak algorytmy matematyczne oparte na zmiennych laboratoryjnych i demograficznych, metody obrazowe tj. ultrasonografię, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Następnie przybliża zasadę działania elastografii dynamicznej z wykorzystaniem współczynnika kontrolowanego tłumienia fali, która jest, co raz powszechniej stosowana do oceny zaawansowania stłuszczenia i włóknienia wątroby u pacjentów z NAFLD. Zaznacza jednocześnie, że metody te nie pozwalają na odróżnienie prostego stłuszczenia od NASH. Podrozdział 6. kończy omówieniem zasad leczenia NAFLD.

W **Rozdziale III** Autor przedstawia trzy cele pracy. Cel główny definiuje, jako ocenę skuteczności chirurgicznego leczenia otyłości patologicznej. Cel drugi zakłada ocenę częstości występowania NAFLD oraz wpływu operacji bariatrycznych na obraz histopatologiczny wątroby. Ostatni, 3. cel zakłada ocenę wpływu leczenia operacyjnego na przebieg chorób towarzyszących otyłości.

Rozdział IV zawiera charakterystykę badanej populacji i opisy metodologiczne zastosowanych badań. Do grupy badanej Autor włączył 24 osoby w wieku $44,92 \pm 8,58$ lat. U pacjentów tych przeprowadzono zabieg chirurgicznego leczenia otyłości, podczas którego wykonano brzezną biopsję wątroby. Następnie u wszystkich tych pacjentów przeprowadzono zabieg naprawczy powłok brzusznych z powodu przepukliny w bliźnie pooperacyjnej z ponownym pobraniem bioptatu wątroby, w odstępie średnio 28 m-cy, ale nie krótszym niż 18 m-cy. Autor zaznacza, że z badania wyłączono pacjentów spożywających nadmiar alkoholu. Szczegółowo charakteryzuje sposób oceny masy ciała, BMI, masy i procentowego udziału tkanki tłuszczowej, masy beztłuszczowej i zawartości wody w organizmie, które zostały wykorzystane do oceny stopnia otyłości i skuteczności leczenia operacyjnego. Wymienia wszystkie oceniane parametry biochemiczne, z dokładnym opisem metody dla każdego z nich. Szczególnie dokładnie scharakteryzowana jest kwalifikacja i przygotowanie do zabiegu operacyjnego oraz przebieg operacji bariatrycznych: pionowej plastyki żołądka i ominięcia żołądkowo-jelitowego. W dalszej części Autor omawia sposób utrwalania bioptatów wątroby, a następnie zasady oceny histopatologicznej. W ostatnim fragmencie Rozdziału IV omówione zostały metody statystyczne wykorzystywane do obliczeń. Analizę statystyczną uzyskanych wyników, Autor przeprowadził przy użyciu programu IBM SPSS 23.0 oraz MedCalc, przyjmując za kryterium istotności statystycznej wartość $p < 0,05$.

Na przeprowadzenie badań Autor uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Skan zgody przedstawiony został w **Rozdziale XIV**.

W **Rozdziale V „Wyniki”** Autor prezentuje w sposób przejrzysty uzyskane wyniki badań w postaci opisów, tabel i wykresów. **Podrozdział 1.** obejmuje charakterystykę badanej grupy. **Podrozdział 2.** podsumowuje wyniki leczenia bariatrycznego. Z kolei **Podrozdział 3. „Ocena wątroby”** podsumowuje wyniki badania histopatologicznego bioptatów wątroby pobranych podczas operacji bariatrycznej i ponownie podczas zabiegu naprawczego powłok jamy brzusznej. W podrozdziale tym Autor porównuje także parametry antropometryczne oraz biochemiczne pomiędzy grupami pacjentów z różnym obrazem histopatologicznym („norma vs. stłuszczenie vs. NASH”). Następnie zwraca uwagę na przydatność oznaczania stężenia CRP w różnicowaniu NASH. W **Podrozdziale 3** Autor ocenia częstość występowania powikłań metabolicznych towarzyszących otyłości, jednocześnie analizując wpływ zabiegu bariatrycznego na spadek częstości ich występowania.

Rozdział VI „Omówienie wyników” stanowi dyskusja, w której Autor w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki oraz konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych badaczy. Lektura tego rozdziału wskazuje na dobrą znajomość trudnego obszaru badań, które stanowią przedmiot rozprawy doktorskiej.

Rozdział VII zawiera cztery wnioski, stanowiące podsumowanie badań.

Wniosek 1. stanowi, że operacje pionowej plastyki żołądka i ominięcia żołądkowo-jelitowego pozwalają uzyskać trwałą redukcję nadmiaru masy ciała, a jednocześnie nie prowadzą do pogorszenia obrazu histopatologicznego wątroby.

Wniosek 2. wskazuje, że stłuszczenie oraz zapalenie w tkance wątroby w przebiegu NAFLD są odwracalne.

Wniosek 3. wykazuje, iż ocena stężenia CRP pozwala wytypować otyłych pacjentów obarczonych zwiększonym ryzykiem występowania NASH.

Natomiast wniosek 4. wskazuje, że CRP może stanowić marker ustępowania procesu zapalnego w obrębie wątroby w trakcie redukcji nadmiaru masy ciała.

Rozdziały VIII. i IX. stanowią dobrze skonstruowane streszczenia w języku polskim i angielskim.

Rozdział X. to alfabetyczny wykaz skrótów, a **Rozdziały XI. i XII** to odpowiednio spisy tabel i rycin w kolejności w jakiej pojawiają się w monografii.

Rozdział XIII. „Piśmiennictwo”, zawiera 212 poprawnie, tematycznie dobranych pozycji literaturowych, z których 199 to pozycje angielskojęzyczne, a 13 polskojęzyczne.

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego, jaki Autor postawił sobie w rozprawie, i poprawności językowej pracy z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi redakcyjne

1. W monografii naprzemiennie używany jest skrót NAFLD i pełna nazwa choroby - niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, skrót NASH i stłuszczeniowe zapalenie wątroby oraz skrót CRP i białko C-reaktywne, co wymaga ujednoczenia w wersji przeznaczonej do druku.
2. W tabelach, w których zawarta jest ocena/porównanie różnych podgrup analizowanych pacjentów (np. z prostym stłuszczeniem i NASH) brak danych dotyczących ich liczebności, co może utrudniać interpretację wyników.

Uwagi merytoryczne

1. W Rozdziale „*Materiał i metody*” w podrozdziale „*Pacjenci*” autor nie podaje w sposób jednoznaczny jaka jest ostateczna liczba pacjentów włączonych do badania, ani jaka jest liczebność kobiet i mężczyzn. Informacje to pojawiają się dopiero w Rozdziale „*Wyniki – Charakterystyka badanej grupy*”.
2. W Rozdziale „*Materiał i metody*” w podrozdziale „*Pacjenci*” Autor nie definiuje jasnych kryteriów włączenia do badania. Podobnie Autor nie przedstawia jasnych kryteriów wyłączenia (np. współistniejące choroby wątroby, choroby psychiczne itp.). Jedynym opisanym kryterium wyłączenia jest nadmierne spożycie alkoholu, ale tu także brak informacji, jaka ilość spożytego alkoholu uznawana była za nadmierne spożycie. Brak także informacji na temat dobrowolnej zgody pacjenta na udział w badaniu.
3. W Rozdziale „*Materiał i metody*” w podrozdziale „*Badania biochemiczne – metodyka badań biochemicznych*” w opisie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej podano wartości referencyjne w mg/dl podczas gdy powinny one być wyrażone w IU/l (U/l) gdyż są to tkankowo niespecyficzne enzymy.
4. W Rozdziale „*Wyniki*” znajduje się podrozdział „*Ocena wątroby*”. Wydaje się, że tytuł tego podrozdziału jest niezgrabny i niecałkowicie pasujący do jego zawartości. W przeprowadzonym badaniu bioptaty wątroby zostały poddane badaniu histopatologicznemu, a nie oceniano całej wątroby. Jednocześnie w opisie pod ryciną 10. zamieszczoną w tym podrozdziale Autor używa sformułowania „*częstość występowania patologii wątroby*”, co odnosi się przecież nie tylko do oceny

histopatologicznej, z którą tutaj mamy do czynienia. Bardziej adekwatne wydaje się sformułowanie „częstość występowania zmian histopatologicznych w tkance wątroby”.

5. W analizie wyników nie uwzględniono „*NAFLD Activity Score*” wynikającego z używanej półilościowej skali histopatologicznej oceniającej NAFLD, który określa aktywność choroby. Uwzględnienie tego wskaźnika mogłoby być cennym uzupełnieniem uzyskanych wyników.
6. W przypadku opisywania aminotransferaz, które są enzymami tkankowo niespecyficznymi, prawidłowo powinno używać się terminu aktywność, a nie „*poziom, wartość czy prawidłowy AST*”.
7. Wnioski 3. i 4. powinny zostać połączone, gdyż tak naprawdę 4. wynika z 3.
8. Należy także zwrócić uwagę, iż Autor formułując wnioski, powinien wspomnieć o ograniczeniach badania, które przeprowadził, a do których niewątpliwie należą: stosunkowo mała grupa pacjentów, mała liczebność w podgrupie pacjentów poddanych zabiegowi ominięcia żołądkowo-jelitowego, obecność jedynie jednego pacjenta z zaawansowanym włóknieniem wątroby, brak oceny stopnia insulinooporności.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Pawła Ziemiańskiego pt.: **”Wpływ operacji bariatrycznych na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby”** porusza ważne aspekty dotyczące wpływu leczenia bariatrycznego na NAFLD/NASH i towarzyszące im zaburzenia metaboliczne. Dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w obszarze możliwości terapeutycznych pacjentów z NAFLD, a przedstawione uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autor dysertacji wykazał się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, jak również bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autora, lekarza Pawła Ziemiańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Michał Kukła

Michał Kukła
Kobowice 05/02/2019