

Warszawa 25.07.2017

Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik
Klinika Chirurgii Ogólnej Onkologicznej,
Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128
04-109 Warszawa

Recenzja

Pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Justyny Kruś-Hadały pt. „Wpływ wybranych operacji bariatrycznych na gospodarkę glikolipidową u pacjentów z otyłością“

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) dostrzegła problem dotyczący otyłości i uznano ją jako epidemię w roku 1998 nakazując jej leczenie. Badania epidemiologiczne wskazują na jej stały wzrost i zaczynają dotyczyć nie tylko osób mieszkających w krajach wysoko rozwiniętych ale także w krajach, w których wydawałoby się problem ten nigdy w takiej mierze nie będzie ich dotyczył. Badania NATPOL PLUS 2011 wskazują, że w Polsce w porównaniu z rokiem 2002 natąpił wzrost osób z otyłością o 3% z 19 do 22%. Szczególnie dotyczy to mężczyzn gdzie wzrost ten wyniósł 10%. Pierwsze operacje bariatryczne wykonano w latach 50 ubiegłego wieku. Wraz z rozwojem technik chirurgicznych jak i nowych sposobów wizualizacji pola operacyjnego, szczególnie w przypadku laparoskopii, doprowadziło to do znacznego upowszechnienia metod chirurgicznego leczenia otyłości. Oczywiście sama technika leczenia nie zyskałaby uznania jeżeli wyniki osiągnane tą metodą byłyby złe lub odsetek powikłań po tego typu operacjach byłyby znaczny. Jak pokazuje zdobyte doświadczenie efekty leczenia operacyjnego są zadawalające i dużo lepsze od leczenia zachowawczego. Jednakże zawsze należy podkreślić, że leczenie operacyjne niesie za sobą pewien procent powikłań i dlatego należy bardzo starannie dobierać chorych do tego typu postępowania

i dokładnie przeanalizować czynniki, które będą miały wpływ na efekt leczenia, który objawia się nie tylko ubytkiem masy ciała ale także ustępowaniem chorób towarzyszących otyłości oraz poprawę jakości życia. Podejmując się leczenia osoby otyłej musimy mieć na uwadze w szczególności bezpieczeństwo chorego, ustąpienie chorób towarzyszących, a co za tym idzie poprawę jakości życia co przekłada się również na zmniejszenie problemów związanych z codziennym życiem. Opracowania ukazujące nam wyniki leczenia chirurgicznego otyłości ukazują nam, że obecnie nie ma lepszej metody leczenia tej choroby jak i jej powikłań niż leczenie chirurgiczne. W ten trend wpisuje się również przedstawiona mi do oceny praca lek. Justyny Kruś-Hadały. Pomimo, że mamy dowody naukowe na skuteczność leczenia chirurgicznego otyłości, jest wielu lekarzy, którzy nie przyjmują tego do wiadomości, dlatego też każda praca ukazująca obiektywnie otrzymane wyniki leczenia jest niezmiernie cenna i dlatego uważam wybór tego ogromnego problemu medycznego jakim jest otyłość na rozprawę doktorską za bardzo trafny i co najistotniejsze ciągle aktualny.

Przedstawiona do oceny praca napisana jest w układzie typowym i obejmuje 9 rozdziałów, w skład których wchodzi m.in wprowadzenie, założenia i cele pracy, metodyka, materiał, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, wykaz piśmiennictwa oraz załączniki. **Brakuje mi w pracy streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim.** Całość jest dobrze zredagowana i napisana poprawnym językiem.

W pierwszej części dezyderatu Doktorantka w sposób dość obszerny przybliżyła nam problem jakim jest obecnie otyłość i jakie niesie za sobą zagrożenia dla zdrowia. Przedstawia nam jedną z obowiązujących definicji otyłości. Zapoznaje nas z możliwościami oceny stopnia otyłości. W następnych podrozdziałach dezyderatu przybliżyła nam epidemiologię, etiopatogenezę i typy otyłości. W sposób jasny i czytelny zarysowuje rolę otyłości i jej ogromny wpływ na występowanie chorób towarzyszących. Szczególne znaczenie poświęca Zespołowi Metabolicznemu, który stanowi ogromny problem u chorych z otyłością i jest istotnym elementem związanym z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych. Doktorantka zapoznaje nas z patofizjologią otyłości. Rozdział ten ma dużą wartość poznawczą.

W kolejnych rozdziałach przedstawia obecne kierunki leczenia otyłości. Przedstawia szczegółowo metody chirurgicznego leczenia otyłości, przybliżyła ich technikę oraz mechanizmy działania wykonywanych operacji. **Z punktu widzenia**

recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na to, że niektóre metody operacyjne przeszły już do historii (np. VBG). Bardzo ciekawie przedstawiono transformację od chirurgii bariatrycznej do metabolicznej. Podsumowując tę część pracy doktorskiej uważam, że Doktorantka miała bardzo dobre przygotowanie teoretyczne do podjęcia tego ważnego społecznie problemu jakim jest leczenie otyłości..

Głównym celem podjętych przez Doktorantkę badań była ocena wpływu operacji ominięcia żołądkowo-jelitowego oraz rękawowej resekcji żołądka na gospodarkę glikolipidową u chorych otyłych w 6-miesięcznym okresie obserwacji. ***Dalsza część zawarta w celach powinna znaleźć się w części materiał i metoda. Powstaje również pytanie dlaczego obserwacja chorych trwała tylko 6 miesięcy? Wiadomo bowiem, że ubytek masy ciała trwa ok. 10-12 miesięcy, a co za tym idzie również parametry zdrowotne również mogą ulegać zmianie.***

W rozdziale dotyczącym metodyki badania Doktorantka przytacza kryteria włączenia i wyłączenia z badania, które są przyjęte jako obowiązujące w przypadku kwalifikacji chorego do operacji. Chorzy zakwalifikowani poddawani byli typowej ocenie przedoperacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem chorób towarzyszących, wykonywano typowe badania i konsultacje, a następnie wykonywano u nich zabieg operacyjny (mankietowa resekcja żołądka lub wyłączenie żołądkowo-jelitowe). Chorzy podlegali badaniu w przeddzień operacji oraz po 1,3,6 miesiącach i oceniano u nich masę ciała, BMI, stężenie glukozy (mg/dl), stężenie insuliny (mcU/ml), stężenie hemoglobiny glikowanej (%), stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL i LDL (mg/dl), stężenie trójglicerydów (mg/dl). Otrzymane wyniki poddano dobrze dobranej analizie statystycznej.

Do badań Autorka zakwalifikowała 40 chorych, u których z powodu otyłości olbrzymiej zostały wykonane zabiegi bariatryczne laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (20 chorych) lub laparoskopowego wyłączenia żołądkowego (20 chorych) leczonych w latach 2013 - 2015. ***Z punktu widzenia recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na małe grupy po 20 chorych włączone do badania co obniża wartość pracy.*** Do grupy zostali włączeni chorzy w wieku pomiędzy 17 a 65 rokiem życia, spełniający kryteria kwalifikacji do operacyjnego leczenia otyłości tj. z BMI > 40 kg/m² lub BMI > 35 kg/m² wraz z chorobami towarzyszącymi. W grupach nie brano pod uwagi płci. Wszystkie badania były uśrednione dla grupy i porównano wyniki w obu grupach.

Wydaje się, że ze względu na małe grupy analiza poszczególnych chorych dałaby dokładniejsze wyniki. ***Kolejne pytanie to u ilu chorych przed operacją stwierdzono odchylenia od prawidłowych wyników badań, czy wszyscy mieli zaburzenia w zakresie prowadzonych badań?***

Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła na 11 wykresach i 12 tabelach. Należy podkreślić staranność i przejrzystość wykonanych rycin i tabel co ułatwia czytanie tej części pracy doktorskiej.

W obu grupach badanych już w miesiąc po przeprowadzonej operacji chorzy uzyskali istotną statystycznie redukcję masy ciała oraz obniżenie wartości wskaźnika BMI. Tendencja spadkowa dotycząca utraty masy ciała i wartości wskaźnika BMI utrzymywała się w obu badanych grupach w sposób liniowy przez cały okres trwania badania. W żadnym punkcie czasowym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie utraty masy ciała i wartości wskaźnika BMI.

Zarówno w grupie operowanej metodą RYGB jak w grupie operowanej metodą LSG po 6 miesiącach od zabiegu chorzy uzyskali istotne statystycznie obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami.

W obu badanych grupach uzyskano istotne statystycznie obniżenie stężenia insuliny we krwi na czczo już w 3 miesiące po przeprowadzonym zabiegu. Tendencja spadkowa utrzymywała się przez cały okres prowadzonej obserwacji. W 6 miesięcy po operacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie stężenia insuliny we krwi na czczo. Wraz z obniżaniem się stężenia insuliny we krwi chorych postępował wzrost wrażliwości tkanek na insulinę. Wartość wskaźnika oporności tkanek na insulinę HOMA-IR uległa istotnemu statystycznie obniżeniu już od pierwszego miesiąca po operacji w grupie I i od 3 miesiąca po zabiegu w grupie II. W punkcie końcowym badania nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Stwierdzono również w obu badanych grupach obniżenie wartości wskaźnika HOMA-B. W 6 miesięcy po operacji wynik ten był istotny statystycznie w obu badanych grupach oraz nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie obniżenia wartości wskaźnika HOMA-B.

Kolejnym parametrem gospodarki węglowodanowej, który uległ znaczącej poprawie u chorych w obu badanych grupach jest odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Zarówno w I jak i w II grupie już w jeden miesiąc po operacji obserwowano istotne statystycznie obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej. Obniżanie się stężenia hemoglobiny glikowanej postępowało proporcjonalnie wraz z utratą masy ciała oraz obniżaniem wartości wskaźnika BMI. Po 6 miesiącach w grupie RYGB uzyskano obniżenie stężenia HbA1c ze średniej wartości 5,64% do 5,2%, natomiast w grupie LSG z 5,64% do 5,0%. Pomiedzy grupami również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w momencie zakończenia badania.

W okresie 6 miesięcy po operacji zarówno w grupie poddanej operacji RYGB jak i LSG nie uzyskano istotnego statystycznie obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego. W grupie I przez cały okres prowadzonego badania obserwowano stopniowe niewielkie obniżanie się stężenia cholesterolu całkowitego we krwi. Natomiast w grupie II po uzyskanym w pierwszym miesiącu spadku stężenia cholesterolu całkowitego we krwi doszło do ponownego jego wzrostu w 3 miesiącu, a następnie stabilizacji (w 6 miesięcy po zabiegu). W podobny sposób zmieniało się stężenie cholesterolu LDL w obu grupach. Pomimo wahań stężeń po 6 miesiącach od zabiegu różnice w stężeniach LDL cholesterolu we krwi pomiędzy badanymi grupami okazały się nie być istotne statystycznie. Natomiast istotny statystycznie wzrost stężenia frakcji HDL-cholesterolu we krwi zaobserwowano w obu grupach już w 3 miesiące po zabiegu. Wzrost ten postępował liniśnie do 6 miesięcy po zabiegu. Stężenie HDL-cholesterolu we krwi zwiększyło się w grupie I ze średniej wartości 40,8mg/dl do 52mg/dl, zaś w grupie II z 43,25 do 54,5mg/dl. Pomiedzy grupami nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w stężeniach HDL-cholesterolu we krwi.

W grupie I po 3 miesiącach od operacji doszło do istotnego statystycznie obniżenia stężenia trójglicerydów (p 0,000777) i ta tendencja spadkowa utrzymała się do 6 miesięcy po operacji. W grupie II już po miesiącu uzyskano istotne statystycznie obniżenie stężenia trójglicerydów (p 0,010935), a w kolejnych miesiącach tendencja spadkowa stężenia trójglicerydów utrzymywała się, choć już słabiej wyrażona. W punkcie końcowym badania nie wykazano co prawda istotnej statystycznie różnicy pomiedzy badanymi grupami w zakresie obniżenia stężenia trójglicerydów, ale jedynie dla tego parametru (p 0,064708) poziom istotności statystycznej był bliski progu istotności ($p < 0,05$).

W omówieniu wyników i dyskusji Doktorantka systematycznie omawia wyniki swoich badań wykazując umiejętność wyważonej, opartej na wysokiej wiedzy,

interpretacji własnych obserwacji w konfrontacji z wynikami badań innych autorów. Dyskusja prowadzona jest ciekawie z właściwymi odniesieniami do aktualnego piśmiennictwa rangi światowej.

Na podstawie uzyskanych wyników Autorka wysnuła następujące wnioski

1. Istotne i porównywalne statystycznie obniżenie masy ciała oraz wartości wskaźnika BMI
 2. Istotne i porównywalne statystycznie obniżenie stężenia glukozy oraz odsetka hemoglobiny glikowanej we krwi
 3. Istotne i porównywalne statystycznie obniżenie stężenia insuliny we krwi, obniżenie wartości wskaźnika oporności tkanek na insulinę HOMA-IR i wskaźnika funkcji komórek Beta wysp trzustkowych HOMA-B
 4. Istotne i porównywalne statystycznie obniżenie stężenia trójglicerydów we krwi
 5. Istotny i porównywalny statystycznie wzrost stężenia HDL-cholesterolu we krwi
- ☒ Chorzy w obu badanych grupach nie uzyskali natomiast istotnego statystycznie obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL we krwi.
- ☒ Wnioskując, w okresie 6 miesięcy po przeprowadzonej operacji, ominięcie żołądkowo-jelitowe oraz rękawowa resekcja żołądka okazują się być równie skuteczne w zakresie redukcji nadmiaru masy ciała, jak również w jednakowy sposób prowadzą do poprawy gospodarki glikolipidowej u chorych otyłych. Obie operacje w korzystny sposób wpływają na redukcję elementów zespołu metabolicznego co może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności u chorych otyłych.

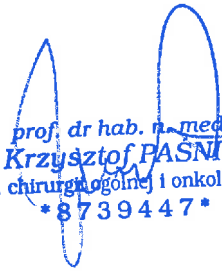
Wnioski są uzasadnione i prawidłowo sformułowane i w pełni odpowiadają na postawione cele przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej.

W pracy wykorzystano 153 pozycje piśmiennictwa właściwie dobrane i przypisanego w tekście pracy.

Całość rozprawy została przygotowana bardzo starannie. Wyniki uzyskane w pracy są istotne i pokazują nam, że chirurgiczne leczenie otyłości ma swoją ugruntowaną pozycję i jest obecnie jedynym skutecznym leczeniem otyłości. Ze względu na małe grupy należy potraktować je jako wstępne do dalszych badań. Uwagi zawarte w

recenzji nie umniejszają wartości naukowej dysertacji. Wykazuje ona niewątpliwie, że Doktorantka dobrze opanowała „warsztat naukowy”.

Uważam, że lek. Justyna Kruś-Hudała uzyskała interesujące wyniki mające oprócz znaczenia poznawczego także potencjalne znaczenie praktyczne. Przedstawiona mi do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym tego rodzaju rozprawom. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Justyny Kruś-Hadały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. n. med.
Krzysztof PASNIK
spec. chirurgii ogólnej i onkologicznej
* 8 7 3 9 4 4 7 *