

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Magdaleny Edyty Łuby

„Ocena możliwości chirurgicznego leczenia otyłości olbrzymiej i cukrzycy typu 2 metodą rękawowej resekcji żołądka”.

Alarmujące dane Światowej Organizacji Zdrowia, na temat epidemiologii otyłości, niewątpliwie stawiają przed współczesną medycyną i systemami opieki zdrowotnej duże wyzwania. W 2014 roku 1,9 miliarda osób w wieku powyżej 18 lat miało nadwagę, jest to 39% dorosłej światowej populacji. W latach 1980 - 2014 globalna prevalencja otyłości wzrosła ponad dwukrotnie.

Większość światowej populacji mieszka w krajach, w których nadwaga i otyłość zabijają więcej ludzi niż niedowaga.

Liczba pacjentów cierpiących na otyłość również w Polsce ma tendencję wzrostową, w grupie 11-latków nasz kraj stał się liderem wśród państw europejskich. Zgodnie z danymi OECD/WHO (2014) wskaźnik otyłości osób dorosłych w Polsce – ustalony na podstawie wzrostu i wagi – wynosi 15,8%, czyli niewiele mniej niż średnia OECD wynosząca 17,2%. Rosnąca prevalencja otyłości zwiastuje zwiększenie występowania problemów zdrowotnych oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej w przyszłości w naszym kraju.

Duża ilość przeprowadzonych badań naukowych identyfikuje następujące istotne zagrożenia dla zdrowia i życia wynikające z otyłości: skrócenie długości życia, w porównaniu do osób z normalną wagą, ryzyko przedwczesnej śmierci u osób chorobliwie otyłych, które jest od 50 do 100% wyższe. W populacji osób chorobliwie otyłych dochodzi bowiem do rozwoju chorób wtórnych, takich jak cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia, hiperlipidemia, choroby układu kostno-stawowego, wzrostu

zachorowalności na niektóre nowotwory (piersi, macicy, czy jelita grubego), choroby refluksowej przełyku – GERD), chorób układu oddechowego (np. bezdechu sennego czy astmy), problemów z płodnością, czy zaburzeń urologicznych, czy wreszcie zaburzeń psychicznych.

Jednym z najważniejszych i najgorźniejszych powikłań otyłości jest cukrzyca typu 2. Ogromna skala zachorowań wręcz epidemia zachorowań na cukrzycę typu 2 (w 2014 ponad 387 mln przypadków), sprawiła, że zjawisko to nazywamy diabetesy.

Taki stan rzeczy musi spowodować zwiększenie zapotrzebowanie na procedury chirurgii metabolicznej, która jak wiadomo jest najbardziej efektywną metodą leczenia otyłości i chorób do niej wtórnych, co potwierdzają liczne badania naukowe, czy zalecenia różnych towarzystw naukowych, w tym np. ADA (American Diabetes Association). Do metod chirurgii bariatrycznej/metabolicznej zaliczamy operacje o charakterze restrykcyjnym i restrykcyjno-malabsorpcyjnym, w obu przypadkach zaobserwowano ustępowanie zespołu metabolicznego u operowanych pacjentów, chociaż to ten drugi typ operacji jest raczej preferowany w przypadku otyłych chorebliwie pacjentów z towarzyszącą cukrzycą typu 2. Należy jednak nadmienić, że do tej pory stanowisko i zalecenia międzynarodowych towarzystw bariatrycznych, nie jest w tej kwestii jednoznaczne.

Stąd bardzo ciekawe wydaje się przeprowadzenie badania obserwacyjnego grupy otyłych chorebliwie pacjentów z towarzyszącą cukrzycą typu 2, poddanych operacji rękawowej resekcji. Jak wiadomo, zabieg ten jest znacznie częściej obecnie wykonywany w ośrodkach bariatrycznych na całym świecie, co tłumaczy się mniejszą ingerencją w anatomię układu pokarmowego i mniejszą ilością potencjalnych powikłań w porównaniu do zabiegów wyłączeniowych.

Celem recenzowanej pracy było wykazanie efektywności rękawowej resekcji żołądka w kontekście trwałej utraty masy ciała i remisji cukrzycy typu 2 w dwuletnim okresie obserwacji.

Do badania włączono 75 chorobliwie otyłych z rozpozną przedoperacyjnie cukrzycą typu 2, hospitalizowanych w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Doktorantka w ramach wprowadzenia wyczerpująco omawia kwestie epidemiologii oraz sposobów leczenia otyłości chorobliwej, ze szczególnym uwzględnieniem metod chirurgicznych, również tych o znaczeniu historycznym. Opisuje także wyczerpująco patomechanizm zmian metabolicznych po zabiegach bariatrycznych ze szczególnym uwzględnieniem rękawowej resekcji żołądka i remisji cukrzycy typu 2 w dwuletniej pooperacyjnej obserwacji klinicznej.

Należy podkreślić, że Doktorantka w większości wykonanych i opisanych operacji była także członkiem zespołu operacyjnego.

Ocenę efektów przeprowadzonej terapii oparto o wyniki utraty masy ciała w okresie 1,3,6,12 i 24 miesiące (obliczono w tych okresach standardowe parametry %WL, %EWL, %EBL). Dokonano również oceny insulinooporności, która wyliczana była na podstawie pomiaru glikemii, poziomu hemoglobiny glikolowanej, a także współczynnika HOMA-IR.

Efekty metaboliczne przeprowadzonej operacji opisywano na podstawie profilu lipidowego oraz stężenia enzymów wątrobowych. Ze względu na opisywany wpływ długości trwania cukrzycy i sposobu leczenia, na jej remisję, zasadnie grupę 75 chorych podzielono na podgrupy ze względu na czas trwania choroby (<2 lat, 2-6 lat, .>6 lat) oraz rodzaj terapii zachowawczej stosowanej przedoperacyjnie.

Jako kryteria remisji cukrzycy przyjęto rekomendacje ADA ($HbA1c < 6$, poziom glikemii na czczo $< 100 \text{ mg/dl}$ przy braku jakiegokolwiek farmakoterapii w ciągu roku od leczenia operacyjnego).

Wyniki przeprowadzonej pracy zostały przedstawione w formie wykresów, na których Doktorantka pokazała zmiany parametrów wagowych i metabolicznych w całej grupie 75 operowanych chorych oraz z uwzględnieniem podziału na podgrupy w zależności od czasu trwania cukrzycy typu 2 (< 2 lat, 2-6, > 6 lat). Opisane wyniki dotyczyły zmiany masy ciała, BMI, %EWL, %EBL oraz parametrów metabolicznych takich jak: poziom glikemii, $HbA1c$, HOMA-IR, czy wreszcie zmiany profilu lipidowego pacjentów w okresie 1, 3, 6, 12 i 24 miesięcy po operacji rękawowej resekcji żołądka.

Wydaje się, że w celu poprawy homogenności opisywanych grup i atrakcyjności opisywanych wyników, może lepiej byłoby pogrupować chorych nie tylko w oparciu o czas trwania cukrzycy, ale również o rodzaj stosowanej terapii zachowawczej. Sądzę, że zwłaszcza w grupie cukrzyków przyjmujących duże dawki insuliny od wielu lat wyniki remisji zaburzeń metabolicznych powinny różnić się od grupy pacjentów na doustnej terapii.

Dużą zaletą przeprowadzonych analiz jest ich prospektywny charakter. Zastosowane metody statystyczne wydają się prawidłowe dla tak zaprojektowanego badania. Ciekawa jestem jedynie czy liczba 75 chorych, ujęta w pracy doktorskiej oparta była o wyliczenie *power study* (określenie minimalnej liczebności próby dającej badaniu odpowiednią siłę oddziaływania statystycznego).

W dyskusji Doktorantka umiejętnie interpretuje własne wyniki w kontekście światowych publikacji dotyczących remisji cukrzycy typu 2 po operacji restrykcyjnej. Dokonuje prezentacji potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za to zjawisko.

Słusznie podkreśla, że przeprowadzone przez nią badania wpisują się w światowy trend badań nad skutecznością rękawowej resekcji żołądka (obecnie najpopularniejszą procedurą chirurgii metabolicznej) w kontekście trwałej utraty masy ciała oraz remisji cukrzycy typu 2.

Niewątpliwie ciekawe będzie dalsze rozwijanie badań nad tym zjawiskiem, zwłaszcza próba wytlumaczenia mechanizmów warunkujących regresję zaburzeń matabolicznych.

Wnioski wynikające z przeprowadzonej pracy doktorskiej logicznie pokrywają się z postawionymi na początku celami i założeniami. Doktorantka konkluduje, że operacja rękawowej resekcji żołądka jest zabiegiem pozwalającym na trwałą redukcję masy ciała w grupie otyłych chorobliwie pacjentów z towarzyszącą cukrzycą typu 2 w okresie 2-letniej obserwacji. We wnioskach zawarto również bardzo ważną obserwację korelacji długości przedoperacyjnego trwania cukrzycy typu 2 na jej pooperacyjną remisję oraz lepsze wyniki metaboliczne i te związane z utratą masy ciała.

Przekłada się to na bardzo istotny aspekt kliniczny, że leczenie bariatryczne powionno się w tej grupie chorych proponować możliwie jak najwcześniej.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca stanowi manuskrypt 101-stronnicowy podzielony na typowe dla prac biomedycznych części. Zawiera spis skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis dobrze dobranego piśmiennictwa (170 pozycji, z czego połowa bardzo aktualnych publikacji - po 2010 r). Manuskrypt jest odpowiednio ilustrowany poprzez 5 fotografii oraz 5 tabel zawierających wyniki opracowań statystycznych.

Wstęp (może nieco rozbudowany pierwsze 50 stron manuskryptu), ale zawierający wszystkie potrzebne i nowoczesne informacje na temat epidemiologii,

patofizjologii i leczenia otyłości chorobliwej oraz wtórnych do niej zaburzeń metabolicznych, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy typu 2. Stanowi to ważne wyjaśnienie zasadności podjęcia opisywanego tematu badawczego. Dyskusja jest napisana umiejętnie, świadczy o odpowiednim przygotowaniu warsztatu naukowego Doktorantki.

Osobiście cieszy mnie każde kolejne opracowanie naukowe poświęcone chirurgii metabolicznej, przed którą stoi bardzo wiele wyzwań, zarówno jeśli chodzi o sprostanie zapotrzebowania na te procedury w polskiej populacji, jak również przełamywaniu ciągle jeszcze niekorzystnego jej postrzegania w środowisku lekarskim.

Mam nadzieję, że obserwacje prezentowanej grupy chorych będą nadal prowadzone przez kolejne lata i pozwolą na powstanie wartościowej publikacji naukowej.

Moim dużym zastrzeżeniem do recenzowanej pracy są bardzo liczne błędy interpunkcyjne i sotsunkowo liczne błędy stylistyczne oraz literowe. Mam nadzieję, że w swoich przyszłych opracowaniach naukowych Doktorantka zwróci na ten aspekt należną uwagę, co niewątpliwie ułatwi pracę potencjalnym recenzentom.

Podsumowując dobrze oceniam przedstawioną do recenzji pracę lek. med. Magdaleny Łuby. Prezentowana dysertacja to ciekawe badanie kliniczne, zarówno o walorach poznawczych, jak też o potencjalnym znaczeniu w praktyce klinicznej.

Oceniam, że praca spełnia wszelkie warunki pracy na stopień doktora medycyny i wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med Monika Proczko-Stepaniak

dr hab. n. med. Monika Proczko-Stepaniak
specjalista chirurgii ogólnej
ZUS nr 7895888