

Gdańsk, 11.09.2023

Dr hab. n. med. Wojciech Makarewicz  
Powiślańska Szkoła Wyższa w Kwidzynie



RPW/7974/2023  
Data: 2023-09-12  
UMB

## Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Pauliny Głuszyńskiej

### Ocena wpływu laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest bardzo interesującym studium nad wpływem rękawowej resekcji żołądka na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby.

Rosnąca powszechność występowania otyłości oraz cukrzycy typu 2 na świecie przyczynia się do nieustannego wzrostu częstości występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. non – alcoholic fatty liver disease – NAFLD). Szacuje się, że NAFLD dotyczy 25 – 30% populacji ogólnej i aż 50 – 90% pacjentów otyłych, co koreluje ze wskaźnikiem otyłości. Całkowitą liczbę przypadków dotyczących przewlekłych chorób wątroby szacuje się na ok. 1,5 miliarda na całym świecie, z czego NAFLD stanowi aż 59%. Pozostałe diagnozy obejmują zakażenie wirusem wątroby typu B (29%) i C (9%) oraz alkoholową chorobę wątroby (2%). Z uwagi na powyższe powikłania oraz odległe następstwa NAFLD stają się coraz większym wyzwaniem dla zdrowia publicznego.

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby definiuje się jako ektopowe, patologiczne gromadzenie się tłuszczu w hepatocytach, przy wykluczeniu innych, wtórnych przyczyn nadmiernej akumulacji tłuszczu w wątrobie takich jak: alkoholizm, wirusowe zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby czy choroby genetyczne. Spektrum choroby obejmuje kilka stadiów zaczynając od niealkoholowego prostego stłuszczenia wątroby i stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. non-alcoholic steatohepatitis – NASH) do włóknienia i marskości wątroby ze wszystkim klinicznymi powikłaniami takimi jak: encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej czy niewydolność nerek.

Złotym standardem w rozpoznawaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby pozostaje biopsja wątroby, pomimo tego, że jest badaniem inwazyjnym, niosącym ze sobą ryzyko powikłań oraz ograniczeń związanych z wysokimi kosztami procedury [9]. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest zalecane jako badanie obrazowe „pierwszego rzutu” w przypadku podejrzenia NAFLD. Podstawą rozpoznania stłuszczenia wątroby w badaniu USG jamy brzusznej jest stwierdzenie zwiększenia echogeniczności mięszu wątroby w porównaniu z korą prawej nerki. Z uwagi na swój nieinwazyjny charakter oraz powszechny dostęp badanie to jest szeroko wykorzystywane do diagnostyki NAFLD, pomimo, że jego wykonanie może być problematyczne u pacjentów z otyłością olbrzymią ze względu na znaczne nagromadzenie tkanki podskórnej.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku rozpoznania NAFLD opiera się głównie o modyfikację diety oraz stylu życia celem redukcji masy ciała. Dane dostępne w literaturze dowodzą, iż 5 – 10% spadek masy ciała może prowadzić do poprawy wszystkich cech niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, włącznie ze stanem zapalonym oraz zwłóknieniem.

W ostatnich latach laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka (ang. laparoscopic sleeve gastrectomy – LSG) stała się najczęściej wykonywaną procedurą bariatryczną na świecie. LSG jest przykładem operacji restrykcyjnej, w której poprzez zmniejszenie objętości żołądka o 75 – 80% ograniczona zostaje ilość spożywanego pokarmu. Dodatkowy mechanizm wpływający na skuteczność tego zabiegu wiąże się z usunięciem dna żołądka, a co za tym idzie komórek, które odpowiadają za wytwarzanie hormonu o nazwie grelina odpowiedzialnego za uczucie głodu. Zmniejszenie stężenia greliny w krwiobiegu wiąże się z szybszym uczuciem sytości i nieodczuwaniem głodu.

Dane dostępne w piśmiennictwie dowodzą, iż laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka powoduje znaczną oraz długotrwałą utratę masy ciała u pacjentów z otyłością olbrzymią. Dodatkowo LSG prowadzi do poprawy kontroli oraz ustępowania chorób współistniejących z otyłością, w tym: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, obturacyjnego bezdechu sennego oraz do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo – naczyniowych. Skutkuje to znaczną poprawą jakości życia pacjentów oraz redukcją ryzyka przedwczesnej śmierci w porównaniu z osobami z otyłością olbrzymią.

W literaturze dostępne są prace, które analizują związek pomiędzy spadkiem masy ciała a przebiegiem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Coraz częściej ocenia się także wpływ operacji bariatryczno-metabolicznych i pooperacyjnej redukcji masy ciała na ustępowanie NAFLD i NASH. Zadowalające wyniki doprowadziły do umieszczenia NAFLD na liście chorób współistniejących z otyłością, które stanowią wskazanie do kwalifikacji do zabiegu operacyjnego u pacjentów otyłością I stopnia (BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>).

Badania w prezentowanej pracy doktorskiej jako jedne z pierwszych w Polsce i nielicznych na świecie podnoszą tematykę wpływu laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u pacjentów z otyłością olbrzymią w obserwacji rocznej.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była ocena wpływu laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w obserwacji rocznej u pacjentów poddanych zabiegowi z powodu otyłości olbrzymiej, w tym:

- a) Porównanie wyników badania ultrasonograficznego jamy brzusznej z uwzględnieniem stopnia stłuszczenia wątroby przed zabiegiem operacyjnym, jak i 6 oraz 12 miesięcy po leczeniu chirurgicznym;
- b) Porównanie wyników wybranych parametrów biochemicznych (w tym aktywności enzymów wątrobowych, profilu lipidowego oraz glikemii na czczo) i ich zmian w obserwacji rocznej;
- c) Ocena wyniku bariatrycznego oraz analiza, czy pooperacyjna redukcja masy ciała wpływa na ryzyko rozwoju zaawansowanego włóknienia wątroby na podstawie NAFLD Fibrosis Score.

Badania uwzględnione w pracy doktorskiej przeprowadzone zostały w latach 2019 – 2021 w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Grupę badaną stanowili pacjenci poddani laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka z powodu otyłości olbrzymiej ze współistniejącą niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby rozpoznaną w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej.

Dane kliniczne dotyczące pacjentów biorących udział w badaniu obejmowały: wiek w trakcie zabiegu operacyjnego, płeć, przedoperacyjną masę ciała, przedoperacyjny BMI oraz główne choroby współistniejące takie jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, choroby sercowo – naczyniowe, depresja, bezdech, żylaki kończyn dolnych, choroba zwyrodnieniowa stawów. Badania laboratoryjne obejmowały następujące parametry: płytki krwi, stężenie albumin, bilirubinę, aminotransferazę asparaginianową (AST) i alaninową (ALT), dehydrogenazę mleczanową (LDH), gamma – glutamylotranspeptydazę (GGTP), cholesterol całkowity, cholesterol HDL i LDL, triglicerydy oraz glikemię na czczo. Na podstawie danych klinicznych oraz laboratoryjnych dokonano oceny włóknienia wątroby na podstawie wskaźnika zwłóknienia wątroby w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD Fibrosis Score). Do jego wyliczenia zastosowano poniższą formułę:

$$\text{NAFLD Fibrosis Score} = -1.675 + 0.037 \times \text{wiek (lata)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{hiperglikemia na czczo/cukrzyca typu 2 (tak = 1, nie = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{płytki krwi (}\times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{stężenie albumin (g/dL)}.$$

Wartości poniżej -1,455 wskazują na brak zaawansowanego włóknienia wątroby, a powyżej 0,676 na duże ryzyko zaawansowanego włóknienia wątroby. Wartości od -1,455 do 0,676 wskazują na umiarkowane ryzyko w odniesieniu do obecności zaawansowanego zwłóknienia wątroby.

Powyższe parametry zostały ocenione zarówno przedoperacyjnie jak i pół roku oraz rok po zabiegu rękawowej resekcji żołądka.

Efekt leczenia bariatrycznego został oceniony 6 i 12 miesięcy po zabiegu przy użyciu następujących wskaźników:

- Procent utraty nadmiernej masy ciała (%EWL – percentage of excess weight loss) =  $(\text{przedoperacyjna masa ciała} - \text{masa ciała w trakcie kontroli}) / (\text{przedoperacyjna masa ciała} - \text{idealna masa ciała}) \times 100$ , gdzie idealna masa ciała została zdefiniowana jako masa ciała odpowiadająca BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>,

- Procent utraty całkowitej masy ciała (%TWL – percentage of total weight loss) =  $(\text{przedoperacyjna masa ciała} - \text{masa ciała w trakcie kontroli}) / \text{przedoperacyjna masa ciała} \times 100$ ,
- Procent utraty nadmiaru BMI (%EBMIL – percentage of excess BMI loss) =  $(\text{przedoperacyjne BMI} - \text{BMI w trakcie kontroli}) / (\text{przedoperacyjne BMI} - 25) \times 100$ .

Ocena stopnia stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej została dokonana przedoperacyjnie oraz pół roku i rok po zabiegu operacyjnym. Stopień stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej został oceniony według poniższej klasyfikacji:

- Stopień 0 (brak stłuszczenia) – prawidłowa echogeniczność wątroby,
- Stopień 1 (łagodne stłuszczenie) – nieznaczny i rozlany wzrost echogeniczności wątroby,
- Stopień 2 (umiarkowane stłuszczenie) – umiarkowany wzrost echogeniczności wątroby,
- Stopień 3 (ciężkie stłuszczenie wątroby) – wyraźny wzrost echogeniczności wątroby.

W trakcie zabiegu operacyjnego został pobrany wycinek z wątroby do badania histopatologicznego, w którym oceniono obecność bądź brak stłuszczenia, włóknienia oraz stanu zapalnego wątroby.

Cykl składa się z dwóch prac: jednej oryginalnej i jednej poglądowej, które zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych umieszczonych na Liście Filadelfijskiej. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) cyklu wyniósł 9.928. Łączna punktacja MNiSW to 280.0 punktów.

- a) Paulina Głuszyńska, Dorota Lemancewicz, Janusz Bogdan Dzięcioł, Hady Razak Hady.

*“Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and bariatric/metabolic surgery as its treatment option: a review.”*

Journal of Clinical Medicine. 2021: 10, 24, 14 pp, Article ID 5721.

DOI: [10.3390/jcm10245721](https://doi.org/10.3390/jcm10245721)

Wskaźnik Impact Factor ISI: 4.964, punktacja MNiSW: 140.000.

b) Paulina Głuszyńska, Aleksander Łukaszewicz, Inna Diemiszczyk, Jan Chilmończyk, Joanna Reszeć, Anna Citko, Łukasz Szczerbiński, Adam Krętowski, Hady Hady Razak.

*“The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on the course of non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients during one year of follow up.”*

Journal of Clinical Medicine. 2023 : 12, 12, 11 pp, Article ID 4122.

DOI: 10.3390/jcm12124122

Wskaźnik Impact Factor ISI: 4.964, punktacja MNiSW: 140.000

Sam fakt opublikowania prac w tak renomowanym wydawnictwie jakim jest *Journal of Clinical Medicine* świadczy o ich wysokim poziomie merytorycznym.

Pierwszą pracę w cyklu stanowi praca pogładowa *“Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and bariatric/metabolic surgery as its treatment option: a review”*, w której omówiono epidemiologię, patogenezę, diagnostykę oraz opcje leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, poświęcając oddzielny paragraf wpływowi chirurgii bariatryczno – metabolicznej, w tym laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka na przebieg wyżej wymienionego schorzenia.

W ostatnich latach szeroko badano wpływ dostępnych leków, które mogłyby być użyte w terapii oraz modyfikacji przebiegu NAFLD. Należą do nich leki przeciwcukrzycowe [metformina, pioglitazon, analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. glucagon-like peptide 1 – GLP-1), inhibitory kotransportera sodowo – glukozowego 2 (ang. sodium – glucose co – transporter 2 – SGLT2)], leki obniżające stężenie lipidów oraz witamina E. Prowadzone są również badania nad nowymi lekami, które mogłyby być wykorzystane w terapii NASH oraz NAFLD. Są to między innymi: agoniści receptora X farnesoidu (ang. farnesoid X receptor – FXR), kwas obetycholowy, przeciwciała przeciwko oksydazie lizylowej typu 2 (ang. inhibitory antibody to lysyl oxidase 2 – LOXL-2) czy inhibitory kinazy regulującej sygnał apoptozy (ang. apoptosis signal-regulating kinase 1 – ASK1). Niestety wszystkie wymienione leki pozostają w trakcie badań klinicznych i nie zostały zatwierdzone w leczeniu NASH. Jediną skuteczną metodą leczenia NAFLD jest redukcja masy ciała, która w przypadku pacjentów z otyłością olbrzymią jest często trudna do osiągnięcia w wyniku modyfikacji diety oraz leczenia

farmakologicznego. Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka jest metodą chirurgicznego leczenia otyłości olbrzymiej, która nie tylko zapewnia znaczą redukcję masy ciała, ale także pozwala na długotrwałe utrzymanie efektu. Dostępne dane w literaturze sugerują, że LSG poprawia przebieg NAFLD prowadząc do całkowitego ustąpienia bądź zmniejszenia stłuszczenia wątroby, co jest widoczne w badaniach laboratoryjnych oraz obrazowych, w tym w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej.

Drugą pracę w cyklu stanowi artykuł *“The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on the course of non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients during one year of follow up”*. Celem powyższej pracy była ocena przebiegu NAFLD po operacji rękawowej resekcji żołądka u pacjentów z otyłością olbrzymią w obserwacji rocznej. Dodatkowo podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy pooperacyjna redukcja masy ciała ma wpływ na zmniejszenie ryzyka zwłóknienia wątroby na podstawie NAFLD Fibrosis Score.

Badanie zostało przeprowadzone w latach 2019 – 2021 i obejmowało chorych poddanych LSG z współistniejącą NAFLD zdiagnozowaną na podstawie badania USG jamy brzusznej. Przedoperacyjnie zebrano dane kliniczne oraz pobrano materiał do badań laboratoryjnych. Śródoperacyjnie wykonano pobranie wycinka wątroby do oceny histopatologicznej. Wizyty kontrolne odbyły się 6 i 12 miesięcy po zabiegu operacyjnym, w trakcie których dokonano oceny redukcji masy ciała, wykonano kontrolne badania biochemiczne oraz ultrasonograficzną ocenę wątroby.

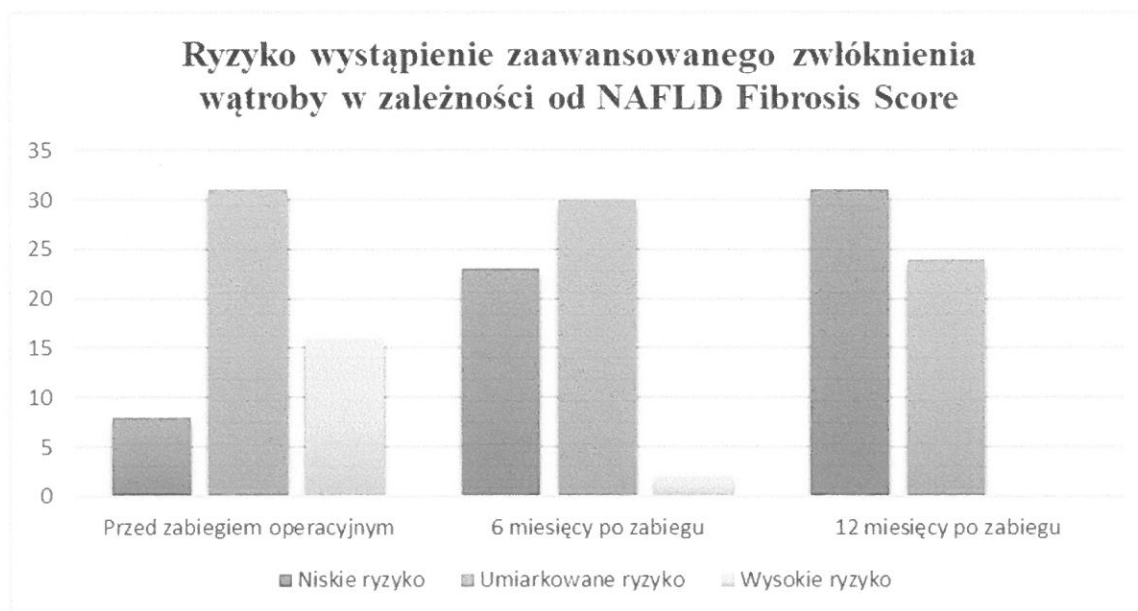
W badaniu uczestniczyło 55 pacjentów, z czego kobiety stanowiły 42% (n = 23). Średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu wyniósł 43,5 roku. Mediana przedoperacyjnego BMI wyniosła 45.6 (42.5 – 50.2) kg/m<sup>2</sup>. Spośród chorób współistniejących z otyłością najczęściej zdiagnozowanymi były: nadciśnienie tętnicze (62%), hipercholesterolemia (41%) oraz insulinooporność i cukrzyca typu 2 (27%). W biopsji wątroby pobranym w trakcie zabiegu operacyjnego do badania histopatologicznego stłuszczenie wątroby zostało potwierdzone u wszystkich pacjentów, cechy zapalenia zostały stwierdzone u 58% badanych (n = 32), a zwłóknienie wątroby uwidoczniono w 22% przypadków (n = 12).

Przedoperacyjne badania ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło cechy stłuszczenia I stopnia u 6 pacjentów (11%), II stopnia – 33 pacjentów (60%), III stopnia – 16 badanych (29%). Rok do zabiegu operacyjnego jedynie u 21 pacjentów (38%) obserwowano

cechy stłuszczenia wątroby w USG – w stopniu I u 19 pacjentów (35%), II – 2 uczestników badania (4%).

Analiza parametrów pooperacyjnej utraty masy ciała wykazała spadek BMI z 45.6 kg/m<sup>2</sup> (42.5 – 50.2) do 31.0 kg/m<sup>2</sup> (27.5 – 34.5) rok po zabiegu,  $p < 0,0001$ . Mediana %TWL wzrosła z 29.2% (25.2 – 32.4) 6 miesięcy po zabiegu do 32.5% (28.2 – 36.9) rok po operacji,  $p = 0,0003$ . Obserwowano również istotny statystycznie wzrost wartości %EWL (53.5% (46.3 – 62.4) vs. 61.8% (52.4 – 72.3),  $p = 0,0013$ ) oraz %EBMIL (61.8% (53.6 – 74.4) vs. 71.0% (61.3 – 86.9),  $p = 0,0036$ ).

Przedoperacyjna mediana NAFLD Fibrosis Score wyniosła 0.18 (-0.8 – 1.0) i zmniejszyła się do -1.59 (-2.4 – -0.4) rok po laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka. Rycina przedstawia zmiany ryzyka rozwoju zaawansowanego zwłóknienia wątroby na podstawie NAFLD Fibrosis Score w obserwacji rocznej. Analiza statystyczna wykazała umiarkowaną ujemną korelację pomiędzy NAFLD Fibrosis Score, a %TWL ( $r = -0,434$ ,  $p < 0,0001$ ), %EWL ( $r = -0.456$ ,  $p < 0,0001$ ) oraz %EBMIL ( $r = -0.512$ ,  $p < 0,0001$ ).



**Rycina** Zmiany ryzyka wystąpienia zaawansowanego zwłóknienia wątroby na podstawie wartości NAFLD Fibrosis Score

Podsumowując, powyższe prace prezentują wpływ laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Jako jedne z pierwszych w Polsce podnoszą ten temat i dotyczą licznej grupy osób uczestniczących w badaniu. Ponadto badanie uwzględniało ocenę stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym oraz dodatkowo w badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby, co jest obecnie złotym standardem w rozpoznawaniu NAFLD. Przeprowadzone badania pozwoliły



potwierdzić, że laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka prowadzi do znacznej redukcji masy ciała w obserwacji rocznej i pozwala osiągnąć korzystny efekt zabiegu bariatrycznego u osób badanych. W badaniu potwierdzono korzystny wpływ zabiegu operacyjnego na aktywność enzymów wątrobowych w trakcie 12 – miesięcznej obserwacji. Dodatkowo analiza wyników badań ultrasonograficznych wykazała, że w wyniku przebytej laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka dochodzi do zmniejszenia stopnia stłuszczenia wątroby bądź jego całkowitego ustąpienia w obserwacji rocznej.

Autorka sformułowała następujące wnioski:

- Laparoskopowa rękawowa resekcja powoduje znaczną redukcję masy ciała w obserwacji rocznej u pacjentów z otyłością olbrzymią oraz współistniejącą niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.
- Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka prowadzi do całkowitego ustąpienia bądź zmniejszenia stopnia stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym w trakcie rocznej obserwacji.
- Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka powoduje istotny spadek aktywności enzymów wątrobowych w obserwacji rocznej.
- Pooperacyjna redukcja masy ciała prowadzi do zmniejszenia ryzyka zwłóknienia wątroby na podstawie NAFLD Fibrosis Score.

**W podsumowaniu stwierdzam, że lek. Paulina Głuszyńska jest w pełni ukształtowanym pracownikiem naukowym, zdolnym do rozwiązywania złożonych problemów badawczych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 574). Jej rozprawa doktorska ma charakter oryginalnej, dobrej pracy klinicznej spełniającej wszelkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Paulinę Głuszyńską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Równocześnie biorąc po uwagę fakt, że oceniana praca doktorska ma bardzo oryginalny charakter zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie wyróżnienia.

Wojciech Stabrowski