Łódź, 21.03.2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii
I Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarz Pauliny Łucji Werel-Ołdziejewskiej p.t. „**Porównanie nieinwazyjnych i inwazyjnych metod diagnostycznych włóknienia wątroby u chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi**", wykonanej w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Hepatologii Państwowego Instytutu Medycznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie, pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Iriny Kowalskiej oraz promotora pomocniczego, dr. n. med. Andrzeja Gietka.

Otyłość jest jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych XXI wieku, bowiem istotnie zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych, mięśniowo-szkieletowych, niektórych nowotworów, a także zespołu otępiennego i depresji. Jednym z powikłań, zwłaszcza otyłości brzusznej, jest stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Obecnie jest najczęstszą przyczyną nieinfekcyjnego zapalenia wątroby na świecie. MASLD, poprzez stadium stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), może prowadzić do marskości wątroby i jej konsekwencji. Wczesna diagnostyka jest istotna dla prewencji tych powikłań oraz włączenia odpowiedniego leczenia. Obecnie złotym standardem diagnostyki MASH jest badanie histopatologiczne ze skalą oceny histopatologicznej biopsji gruboigłowej wątroby. Stosowanie tego badania w coraz szybciej rosnącej populacji osób z otyłością jest bardzo problematyczne. Z tego powodu celowe było przeprowadzenie badań dotyczących oceny przydatności nieinwazyjnych metod diagnostycznych w wykrywaniu istotnego włóknienia wątroby u chorych z MASLD.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla prac doktorskich. Liczy 81 stron tekstu, zilustrowanego 10 rycinami oraz 18 tabelami. Podzielona jest na 11 rozdziałów, na które składa się: wstęp oparty o przegląd literatury, założenia i cele pracy, charakterystyka

grupy badanej i stosowanych metod badawczych, prezentacja wyników, dyskusja oraz podsumowanie z wnioskami. Całość rozprawy uzupełniają streszczenia pracy w języku polskim i angielskim oraz lista 114 pozycji piśmiennictwa. Doktorantka wykazała się dobrym doborem literatury obejmującym współczesne prace zarówno anglojęzyczne, jak i rodzime.

We wstępie Kandydatka przedstawiła definicję i epidemiologię otyłości oraz zespołu metabolicznego. Następnie, szczegółowo opisała stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi, uwzględniając definicję, kryteria rozpoznawania, patogenezę, diagnostykę i współczesne leczenie. Szczególną uwagę zwróciła na zmieniające się dość liczne nieinwazyjne metody biochemiczne i obrazowe oceny stłuszczenia oraz włóknienia wątroby oraz na metody identyfikacji chorych z „grupy ryzyka" MASH. Podkreśliła, że tylko niektóre metody znalazły zastosowanie w powszechnej praktyce klinicznej i nadal, według wytycznych European Association for the Study of the Liver (EASL) oraz American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), złotym standardem diagnostyki MASH jest badanie histopatologiczne ze skalą oceny histopatologicznej biopsji gruboigłowej wątroby – NASH Clinical Research Network histological scoring system. Przedstawiła również proponowane algorytmy identyfikacji pacjentów z MASLD z grupy ryzyka zaawansowanego włóknienia w codziennej praktyce klinicznej, jak i współczesne możliwości leczenia, w tym stosowanie farmakoterapii.

Sposób przedstawienia zagadnień omawianych we wstępie do pracy świadczy o dobrym przygotowaniu Kandydatki do podjęcia i prowadzenia pracy badawczej oraz o znajomości podjętej tematyki.

W dalszej części Autorka przedstawiła założenia pracy oraz jej szczegółowe cele dotyczące charakterystyki klinicznej grupy chorych z MASLD, w zależności od stopnia włóknienia wątroby, porównania wyników nieinwazyjnych metod diagnostycznych z wynikiem badania histopatologicznego biopsji gruboigłowej wątroby, a także oceny przydatności nieinwazyjnych metod diagnostycznych w wykrywaniu istotnego włóknienia wątroby u chorych z MASLD.

W kolejnym rozdziale Doktoranta opisała grupę badaną. Autorka przeprowadziła retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 139 osób ze stłuszczeniową chorobą wątroby, potwierdzoną w biopsji gruboigłowej wątroby, hospitalizowanych w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Hepatologii Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie w okresie od 1.01.2018r. do 30.06.2023r. Ostatecznie do badania włączyła 80 pacjentów (25 kobiet, 55 mężczyzn), u których nie występowały inne potencjalne przyczyny

stłuszczenia wątroby oraz, u których w dokumentacji medycznej były istotne dla analizy dane kliniczne, a także wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych.

W następnej części pracy Doktorantka przedstawiła metodykę badań, w której podała formuły, wg których obliczono nieinwazyjne wskaźniki oceny stłuszczenia i włóknienia wątroby oraz insulinooporności. Bardzo dobrym wyborem było uwzględnienie rzadko stosowanego wskaźnika TyG, tym bardziej, że tylko u 28 osób były dane dotyczące stężenia insuliny na czczo.

Rozdział poświęcony wynikom, lekarz Paulina Werel-Ołdziejewska rozpoczęła od przedstawienia charakterystyki grupy badanej. Następnie przeprowadziła analizy porównawcze pomiędzy grupą z włóknieniem małego stopnia z grupą z istotnym włóknieniem wątroby, rozpoznanych na podstawie badania hisptopatologicznego. W grupie z istotnym włóknieniem odnotowała częstsze występowanie składowych zespołu metabolicznego poza dyslipidemią co, jak podaje Autorka, wynika najprawdopodobniej z zaburzonego metabolizmu lipidów, który pojawia się wraz ze wzrostem stopnia włóknienia wątroby.

Grupy istotnie różniły się wszystkimi nieinwazyjnymi parametrami oceny włóknienia wątroby, natomiast nie było różnic w zakresie parametrów stłuszczenia wątroby. Analizując wyniki badań histopatologicznych, Doktorantka odnotowała wyższy stopnień zapalenia wątroby w grupie z istotnym włóknieniem, bez różnic w zakresie stopnia stłuszczenia i zwyrodnienia balonowatego.

Doktorantka w kolejnym podrozdziale przeprowadziła szczegółową analizę wyników biopsji gruboigłowej wątroby w odniesieniu do pomiarów antropometrycznych, badań laboratoryjnych i obrazowych. U pacjentów z MASLD wykazała korelację nasilenia stłuszczenia w biopsji gruboigłowej wątroby z masą ciała, BMI oraz aktywnością AST i ALT, czyli badaniami możliwymi do przeprowadzenia w każdym gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Jednakże nie stwierdziła różnic w zakresie analizowanych parametrów pomiędzy pacjentami z MASLD i MASH.

Następnie Autorka oceniła przydatność nieinwazyjnych metod diagnostycznych w wykrywaniu istotnego włóknienia wątroby. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy odnotowała, że wszystkie nieinwazyjne metody oceny włóknienia istotnie dodatnio korelowały ze stopniem włóknienia wątroby stwierdzonym w badaniu histopatologicznym. Badanie przy użyciu fibroscanu charakteryzowało się największą przydatnością diagnostyczną, zaś testy uwzględniające parametry biochemiczne wykazywały podobną przydatność diagnostyczną z nieznaczną przewagą FIB-4 i NAFLD Fibrosis Score. Stosunek AST/ALT wykazał

się najmniejszą wiarygodnością. Przeprowadzanie dobrej analizy statystycznej pozwoliło autorce wykazać, mimo niewielkiej grupy badanej, że stosowanie kombinacji nieinwazyjnych testów poprawia ich skuteczność diagnostyczną w identyfikacji chorych z zawansowanym włóknieniem wątroby, co może być przydatne w identyfikowaniu tych osób, bez wykonania inwazyjnej biopsji wątroby.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła na bardzo dobrze przygotowanych tabelach i rycinach, ułatwiających czytającemu interpretację wyników.

W dyskusji Autorka szeroko omówiła wyniki badań własnych odnosząc się do rezultatów uzyskanych przez innych badaczy. Analizę przeprowadziła prawidłowo, z uwzględnieniem współczesnego piśmiennictwa. Doktorantka starała się wyjaśnić uzyskane wyniki, wykazując się umiejętnością precyzowania spostrzeżeń i wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Słusznie podkreśla, że odnotowane różnice w stosunku do wyników innych badaczy mogą być częściowo spowodowane niższą liczebnością grupy badanej. Jednakże zwraca również uwagę, że większość analiz nieinwazyjnych wskaźników włóknienia wątroby była przeprowadzona przez innych badaczy u chorych z przewlekłymi zapaleniami wątroby, innymi niż MASLD i była w nich brana pod uwagę zdolność do wykluczania lub potwierdzania bardziej zaawansowanego włóknienia (na poziomie F3-F4). Autorka słusznie podkreśla, że uwzględniając wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby, pacjenci z MASH i włóknieniem już na poziomie ≥F2 mają zwiększone ryzyko rozwoju marskości wątroby i jej powikłań i z tego powodu przedmiotem rozprawy była analiza porównująca grupy F0-F1 i F2-F4. Było to tym bardziej uzasadnione, że nowoczesna farmakoterapia włóknienia wątroby jest już wskazana od stadium F2.

W dyskusji brakuje nieco szerszego omówienia kwestii występowania stłuszczenia wątroby również u pacjentów bez otyłości – z prawidłową masą ciała lub nadwagą (blisko 60% badanych). Warto zwrócić uwagę, że u tych osób również może dojść nie tylko do stłuszczenia, ale także włóknienia wątroby. Biorąc pod uwagę retrospektywny charakter pracy, brak jest wywiadu dotyczącego występujących w przeszłości chorób (m.in. otyłości), a w dyskusji brakuje odniesień do tego wątku.

Doktorantka dyskusję kończy przedstawieniem ograniczeń badania, którym jest przede wszystkim mała liczebność grupy oraz braki w oznaczeniu niektórych parametrów u wszystkich badanych, brak weryfikacji histopatologicznej przez drugiego patomorfologa, mała grupa chorych z zaawansowanym włóknieniem F3-F4. Szczególnie nieliczna jest liczba osób, u których oceniono najpopularniejsze wskaźniki insulinooporności – HOMA – IR, QUICKI-

IR. Wykonano je tylko u 27/80 pacjentów, co znacznie ogranicza możliwości wnioskowania dotyczącego tych parametrów.

Należy natomiast podkreślić, że znacznym walorem tej pracy jest możliwość odniesienia parametrów klinicznym, laboratoryjnych oraz obrazowych do wyniku badania histopatologicznego z biopsji gruboigłowej wątroby, które nadal pozostaje złotym standardem diagnostycznym MASLD.

Pracę kończy podsumowanie z 6 wnioskami wynikających z przeprowadzonych badań. Autorka słusznie podkreśla rolę nieinwazyjnych testów w diagnostyce włóknienia wątroby. Doktorantka wnioskuje, aby przy stosowaniu nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby rozważyć zastosowanie dwóch metod jednocześnie, co poprawi ich przydatność diagnostyczną. Wczesne wykrycie zaburzeń już przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz diabetologów, endokrynologów i kardiologów może bowiem przełożyć się na szybsze włączanie obecnie dostępnej farmakoterapii przeznaczonej dla chorych z MASH z istotnym włóknieniem.

Drobna nieścisłość pojawiła się w Streszczeniu, bowiem nie u wszystkich badanych oznaczono najpowszechniejsze wskaźniki insulinooporności (HOMA-IR, QUICKI-IR).

Zaprezentowana przez Doktorantkę znajomość warsztatu badawczego, rzetelność i wnikliwość w opracowaniu materiału, oraz prawidłowa analiza uzyskanych danych świadczą o umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Przedstawione uwagi, w niczym nie wpływają na ogólną bardzo dobrą ocenę dysertacji.

W mojej opinii jako recenzenta, omawiana praca spełnia warunki dotyczące wymagań stawianych rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571). Na tej podstawie mam przyjemność przedłożyć Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o przyjęcie rozprawy lekarz Pauliny Łucji Werel-Ołdziejewskiej p.t. „**Porównanie nieinwazyjnych i inwazyjnych metod diagnostycznych włóknienia wątroby u chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi**" i dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.