

Warszawa, dnia 29 listopada 2022 roku

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. MAŁGORZATY DOBRZYCKIEJ PT. „ROLA OTYŁOŚCI W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK METODĄ TRANSPLANTACJI NERKI” (ANG. „THE ROLE OF OBESITY IN TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH KIDNEY TRANSPLANTATION”)

Światowa epidemia otyłości, będąca skutkiem zmian w stylu życia w społeczeństwach, jest jednym z najbardziej istotnych zagrożeń z zakresu zdrowia publicznego. Nadmierna masa ciała odgrywa ważną rolę w patogenezie licznych chorób, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, czy choroby sercowo-naczyniowe i przyczynia się do skrócenia oczekiwanej długości życia. Ze względu na jej skuteczność, chirurgia stała się uznanym sposobem leczenia wybranych chorych z otyłością. Znajduje to odzwierciedlenie w uznaniu operacyjnego leczenia otyłości za wręcz odrębną dziedzinę chirurgii, określanej mianem chirurgii bariatrycznej. Z drugiej strony, otyłość oraz związane z nią choroby i zaburzenia ogólnoustrojowe zwiększają ryzyko okołoperacyjne chorych operowanych z innych przyczyn. Bez wątpliwości można stwierdzić, że problem leczenia chorych z otyłością dotyczy wszystkich chirurgów, w tym chirurgów zajmujących się przeszczepianiem narządów.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Dobrzyckiej pt. „Rola otyłości w leczeniu przewlekłej choroby nerek metodą transplantacji nerki” składa się z cyklu 3 artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych: *Journal of Clinical Medicine* (Impact Factor 4,964, punktacja MEiN 140), *Obesity Surgery* (Impact Factor 4,129, punktacja MEiN 100) oraz *European Journal of Translational and Clinical Medicine* (punktacja MEiN 40). Pierwsze dwie publikacje stanowią prace oryginalne, trzecia zaś przegląd systematyczny. Doktorantka jest zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem wszystkich trzech artykułów.

Praca doktorska została mi przedstawiona do oceny w formie oprawionej i składa się ze streszczeń w językach polskim i angielskim, omówienia przeprowadzonych badań, informacji bibliometrycznych oraz kopii trzech publikacji naukowych. Dodatkowo Doktorantka zawarła w swojej pracy listę skrótów oraz spis piśmiennictwa.

Pierwsza publikacja pt. „*Pretransplant BMI significantly affects perioperative course and graft survival after kidney transplantation: a retrospective analysis*” (*Journal of Clinical Medicine* 2022;11:4393) dotyczy wpływu otyłości na wyniki przeszczepiania nerek. Analizie poddano dane 433 biorców transplantacji w okresie pomiędzy 2014 a 2017 rokiem, dzieląc chorych ze względu na współczynnik masy ciała na tych o prawidłowej masie, z nadwagą oraz otyłością. Przeszczepienia wykonywane w tej ostatniej grupie trwały istotnie dłużej oraz charakteryzował je dłuższy czas ciepłego niedokrwienia narządu. W okresie pooperacyjnym, otyłość była związana z większym ryzykiem wystąpienia powikłań chirurgicznych i opóźnionego podjęcia funkcji przez przeszczepioną nerkę, wyższymi stężeniami kreatyniny w surowicy oraz gorszym przeżyciem przeszczepionego narządu. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu nadwagi na badane punkty końcowe. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wnioskuję, że redukcja masy ciała przed transplantacją (w tym przez chirurgię bariatryczną) może poprawić wyniki transplantacji u otyłych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Praca została wykonana poprawnie, a wyniki przedstawione w sposób przejrzysty. Publikację kończy dyskusja, umiejscawiająca uzyskane wyniki w kontekście innych badań. Wniosek Doktorantki o pozytywnym wpływie redukcji masy ciała w okresie przed transplantacją, jakkolwiek najpewniej słuszny, nie wynika bezpośrednio z uzyskanych wyników i dla Recenzenta pozostaje hipotezą. Hipoteza ta jest jednak w pełni uzasadniona uzyskanymi wynikami. Wydaje się również, że doskonałym rozwinięciem badania byłaby analiza przyczynowo-skutkowa pomiędzy otyłością, a gorszymi wynikami transplantacji nerki. W mojej opinii trudno powiązać jedynie wydłużenie czasu operacji o kilkanaście minut oraz czasu ciepłego niedokrwienia o 3 minuty z częstszym występowaniem opóźnionego podjęcia funkcji i gorszym przeżyciem przeszczepionego narządu. W grupie chorych otyłych można spodziewać się zdecydowanie częstszego występowania chorób współistniejących, takich jak otyłość czy choroby sercowo-naczyniowe i potwierdzają to przedstawione w artykule dane. Przeprowadzenie analiz związków pomiędzy otyłością w wynikami przeszczepienia nerki w podgrupach chorych mogłoby w szerszym zakresie odpowiedzieć na pytanie, jaka jest przyczyna gorszych wyników uzyskiwanych w tej grupie chorych. W mojej opinii porównanie przeżycia przeszczepionych narządów powinno być uzupełnione pokazaniem konkretnych rycin zawierających krzywe przeżycia. Pragnę nadmienić, że powyższe uwagi nie umniejszają jednak wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Celem drugiej publikacji pt. „*Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese end-stage kidney disease patients as preparation for kidney transplantation. Matched pair*”

analysis in a high volume bariatric and transplant center” (*Obesity Surgery*. 2020;30:2708-2714) była ocena skuteczności operacji bariatrycznych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniu stanowiącym podstawę artykułu analizie poddano dane 20 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek oraz 20 chorych bez niewydolności nerek, dobranych na podstawie wieku, płci i rodzaju wykonanej operacji bariatrycznej z grupy wszystkich 1199 chorych. Spośród rodzajów wykonanych operacji dominowały OAGB i RYGB (po 45%), mniejszość chorych (10%) została poddana rękawowej resekcji żołądka. Uzyskane w czasie rocznej pooperacyjnej obserwacji wyniki wskazały na porównywalną skuteczność operacji bariatrycznych w obu grupach chorych w zakresie wybranych parametrów, tj.: spadku BMI, procentowego zmniejszenia BMI i procentowego zmniejszenia nadmiarowego BMI. W mojej opinii wartościowym uzupełnieniem pracy byłaby analiza bezpośredniego przebiegu pooperacyjnego w obu grupach chorych w kontekście powikłań i długości hospitalizacji. Dodatkowo uważam, że w związku z ograniczoną liczbą chorych włączonych do badania zdecydowanie czulszą statystycznie metodą wykrycia zmian w zakresie analizowanych parametrów byłaby ich łączna analiza w czasie w obu grupach, na przykład z wykorzystaniem procedury *mixed models* z oceną istotności zmian w czasie, porównania między grupami oraz efektu interakcji. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała w pełni uzasadniony wniosek dotyczący korzyści w zakresie redukcji masy ciała poprzez operacje bariatryczne w grupie otyłych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Trzecia publikacja pt. „*Obesity in work-up of kidney transplant candidates – review of clinical practice guidelines*” (*European Journal of Translational and Clinical Medicine* 2020;3 (2):72-79) stanowi przegląd wytycznych w zakresie postępowania z chorymi z otyłością kwalifikowanymi do przeszczepienia nerki. Doktorantka omawia różnice pomiędzy wytycznymi różnych towarzystw naukowych oraz słusznie zauważa, że w związku z brakiem odpowiedniej jakości danych naukowych wytyczne te są niezwykle ograniczone w zakresie wyboru właściwej strategii redukcji masy ciała. Artykuł stanowi cenne uzupełnienie cyklu publikacji, a przedstawione w nim informacje dowodzą jak istotny problem kliniczny stanowi podstawę wykonania prac oryginalnych składających się na rozprawę doktorską.

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską składa się cykl trzech publikacji, które ukazały się w uznanych, recenzowanych czasopismach naukowych. Dowodzą one poprawnego warsztatu naukowego Doktorantki, zawierają oryginalne rozwiązania problemów

naukowych oraz mogą mieć wpływ na praktykę kliniczną. Wartościowe dyskusje wskazują na odpowiednią wiedzę Doktorantki w zakresie podejmowanej problematyki.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Dobrzyckiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r., poz. 478 ze zm.). Wnioskuje do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Małgorzaty Dobrzyckiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora.

Prof. dr hab. n. med. Michał Grąt
Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii
Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny