

RECENZJA

Autorem rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Ewaluacja protokołu i wyników przeszczepienia trzustki i trzustki z nerką w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus UCK WUM” jest lek. Paweł Skrzypek.

Rozprawa została przygotowana w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego WUM pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Lisika.

Praca oparta jest na cyklu czterech publikacji, obejmujących: ogólnopolską analizę walidacyjną skal P-PASS i PDRI, retrospektywną analizę wyników przeszczepiania trzustki w Polsce w latach 1998–2015, opis pionierskiego w Polsce przeszczepienia wątroby i trzustki u chorej z mukowiscydozą oraz jednoośrodkowe badanie prospektywno-retrospektywne oceniające wpływ przeszczepienia trzustki na ryzyko sercowo-naczyniowe z użyciem wskaźnika TyG.

Ocena celu pracy i jego znaczenia

Cele pracy zostały sformułowane jasno i są wyraźnie wyspecyfikowane: walidacja skal P-PASS i PDRI w polskiej populacji dawców, retrospektywna ocena wyników przeszczepiania trzustki i identyfikacja optymalnych grup dawców i biorców, prezentacja trudnego przypadku klinicznego oraz ocena długoterminowych korzyści metabolicznych i sercowo-naczyniowych przeszczepienia trzustki przy wykorzystaniu zaktualizowanego, jednolitego protokołu ośrodka. Tak zdefiniowane cele są spójne, korespondują z aktualnymi wyzwaniami transplantacji trzustki (duży stopień złożoności procedury, niska częstość wykonywania, brak jednoznacznych narzędzi predykcyjnych) i mają istotne znaczenie zarówno naukowe, jak i praktyczne.

Szczególnie wartościowe jest powiązanie ogólnokrajowej analizy wyników z wdrożeniem nowego standardu postępowania i jego oceną, co nadaje pracy charakter translacyjny i wdrożeniowy.

Przegląd piśmiennictwa i osadzenie pracy w stanie wiedzy

Autor przedstawił obszerny i aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący: epidemiologii cukrzycy, wskazań do przeszczepienia trzustki (PTA, PAK, SPK, SPL), wyników rejestrowych i roli skal ryzyka (P-PASS, PDRI), a także dotychczasowej wiedzy o zastosowaniu wskaźnika TyG jako markera insulinooporności i ryzyka sercowo-naczyniowego. Bibliografia obejmuje zarówno klasyczne już opracowania transplantologiczne, jak i najnowsze prace z lat 2022–2025, w tym raporty rejestrowe i przeglądy systematyczne, co świadczy o dobrej orientacji autora w aktualnym stanie wiedzy. W części dotyczącej TyG index autor trafnie akcentuje wcześniejsze zastosowania wskaźnika w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych po przeszczepieniu nerki i wątroby oraz jego walidację jako markera ryzyka metabolicznego, co podkreśla oryginalność zastosowania go w grupie biorców trzustki. Przegląd literatury jest logicznie uporządkowany, wypełnia obszar wiedzy w zakresie transplantacji trzustki oraz dobrze uzasadnia potrzebę podjęcia badań.

Material i metody z oceną poprawności metodologicznej

Ogólnopolskie analizy retrospektywne

Trzon pracy stanowią dwie duże analizy retrospektywne obejmujące wszystkie dostępne przeszczepienia trzustki w Polsce w latach 1998–2015 ($n = 407$), z wykorzystaniem danych z czterech ośrodków i dokumentacji wykraczającej poza zasoby Poltransplantu.

Tak szeroki materiał stanowi bardzo mocną stronę pracy, gdyż jest to największa baza danych dotycząca przeszczepienia trzustki w Polsce, co umożliwia wiarygodną ocenę skal P-PASS i PDRI oraz identyfikację kluczowych czynników dawców i biorców wpływających na wynik.

Autor jasno definiuje kryteria utraty czynności trzustki (powrót do insulinoterapii lub konieczność usunięcia graftu), rozdziela przedziały czasowe analogicznie do Biuletynu Poltransplantu i stosuje podejście umożliwiające porównanie wyników w dwóch okresach (1998–2006 vs 2007–2015).

W analizie walidacyjnej skal P-PASS i PDRI autor ocenia ich wartość predykcyjną względem przeżycia przeszczepu, wskazując na brak istotnej użyteczności tych narzędzi w polskich warunkach, przy skuteczności zbliżonej do losowej, oraz identyfikuje wiek i BMI dawcy jako czynniki o istotnym znaczeniu prognostycznym.

Podejście to odpowiada współczesnym wymaganiom analizy narzędzi predykcyjnych, choć w samej rozprawie streszczono jedynie główne wyniki, a znajdujące szczegóły statystyczne (np. AUC, czułość, swoistość) mogłyby zostać w rozprawie nieco szerzej omówione.

Analiza jednoośrodkowa i nowy protokół

Czwarta praca, obejmująca 86 chorych po przeszczepieniu trzustki w Klinice w latach 2016–2025, opiera się na jednorodnym protokole kwalifikacji, techniki chirurgicznej i immunosupresji (schemat czterolekowy z takrolimusem, MMF, glikokortykosteroidami i tymoglobuliną). Autor retrospektywnie analizuje stężenia glukozy i trójglicerydów w surowicy oraz oblicza wskaźnik TyG w kilku punktach czasowych (przed transplantacją, po 1, 3, 6 i 12 miesiącach). Zastosowanie dwóch modeli statystycznych – ANOVA z powtarzanymi pomiarami w podgrupie z kompletnymi danymi ($n = 14$) oraz modelu mieszanego dla szerszej grupy z brakami danych – należy ocenić jako metodologicznie poprawne i adekwatne do struktury danych. Analiza trendów (zgrupowanie miesięcy 1–3 oraz 6–12) stanowi rozsądny kompromis między szczegółowością a możliwą do uzyskania mocą statystyczną przy dużej różnorodności terminów wizyt kontrolnych. Wartością dodaną jest szczegółowe omówienie częstości powikłań chirurgicznych (zakrzepica graftu, zapalenie trzustki, nieszczelność zespolenia dwunastniczo-jelitowego) na tle danych z piśmiennictwa, co pozwala ocenić bezpieczeństwo stosowanego protokołu.

Główne wyniki i ich interpretacja

Skale P-PASS i PDRI

Analiza ogólnopolska wykazała, że skale P-PASS i PDRI, mimo ich szerokiego zastosowania w Eurotransplancie i OPTN, mają w polskiej populacji niską wartość predykcyjną, w związku z czym, nie powinny stanowić jedynej podstawy decyzji o akceptacji dawcy trzustki.

Jednocześnie wykazano wyraźny wpływ wieku i BMI dawcy na przeżycie graftu, co pozwoliło wskazać na dawców <30 r.ż. i z BMI <25 jako grupę dawców o najlepszym rokowaniu.

Retrospektywna analiza wyników w Polsce

W drugiej pracy wykazano, że w analizowanym osiemnastoletnim okresie nie odnotowano w skali kraju istotnej poprawy wyników przeszczepiania trzustki, a odsetek czynnych graftów po roku pozostawał istotnie poniżej 70%. Ponadto stwierdzono niekorzystny spadek odsetka biorców z dobrą funkcją przeszczepionej trzustki w obserwacji kilkuletniej, co podkreśla potrzebę zmian organizacyjnych i modyfikacji protokołów. Na podstawie analizy wieku biorców wykazano, że najlepsze wyniki uzyskiwano u pacjentów w wieku 21–30 lat, co ma ważne implikacje dla kwalifikacji chorych i momentu kierowania ich do ośrodków transplantacyjnych.

Nowy protokół i wyniki ośrodka

Po wdrożeniu w 2016 r. nowego protokołu doboru dawców, procedury pobrania, opracowania trzustki i leczenia pooperacyjnego, w Klinice wykonano 90 przeszczepień trzustki (PTA, SPK, PAK), uzyskując 93% czynnych graftów po roku, co istotnie przewyższa wcześniejsze wyniki ogólnopolskie. W badaniu szczegółowym w grupie 86 kolejnych chorych wykazano przeżycie roczne biorców na poziomie bliskim 98% oraz 96,43% biorców z zachowaną dobrą funkcją przeszczepionego narządu po 12 miesiącach. Odsetek poważnych powikłań chirurgicznych (zakrzepica, nieszczelność zespolenia) był niższy niż raportowany w piśmiennictwie, co potwierdza wysoki poziom organizacyjny i techniczny ośrodka.

Ryzyko sercowo-naczyniowe – wskaźnik TyG

W badaniu z użyciem TyG index wykazano istotny statystycznie i klinicznie spadek wartości wskaźnika już po 1–3 miesiącach od przeszczepienia, z utrzymaniem i dalszym nasileniem efektu w obserwacji do 12 miesięcy.

Spadek TyG wynikał z równoległego obniżenia stężeń glukozy i trójglicerydów w surowicy, co odzwierciedla poprawę kontroli glikemii i gospodarki lipidowej oraz przekłada się na zmniejszenie długoterminowego ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych.

Autor słusznie interpretuje to jako ważny argument na rzecz traktowania przeszczepienia trzustki nie tylko jako metody normalizacji glikemii i uzyskania niezależności od insuliny, ale jako interwencji korygującej globalne ryzyko sercowo-naczyniowe chorych z ciężką cukrzycą typu 1.

Oryginalność i wartość naukowa

Rozprawa wnosi istotny wkład do krajowej i międzynarodowej wiedzy na temat przeszczepienia trzustki. Najważniejsze elementy oryginalne to: przeprowadzenie pierwszej w Polsce, szerokiej walidacji skal P-PASS i PDRI w realnych warunkach krajowych i wykazanie ich ograniczeń prognostycznych; identyfikacja jednoznacznych progów wieku i BMI dawcy oraz wieku biorcy sprzyjających lepszym wynikom, co można przełożyć na politykę kwalifikacji i alokacji narządów; opis pierwszego w Polsce jednoczasowego przeszczepienia wątroby i trzustki u chorej z trzewną postacią mukowiscydozy, udokumentowany w

czasopiśmie międzynarodowym; zastosowanie wskaźnika TyG do oceny odległego ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców trzustki i wykazanie istotnej, szybko występującej i utrzymującej się redukcji tego ryzyka po transplantacji.

Wyniki pracy mają wymiar aplikacyjny, ponieważ stały się podstawą opracowania i wdrożenia nowego protokołu przeszczepiania trzustki, który przyniósł znaczącą poprawę wyników w jednym z wiodących ośrodków w kraju.

Udział własny doktoranta

Z oświadczeń współautorów wynika, że doktorant miał znaczący udział w planowaniu, gromadzeniu i analizie materiału badawczego oraz w przygotowaniu manuskryptów stanowiących podstawę rozprawy.

Autor w opisie własnego rozwoju zawodowego przedstawia drogę od obserwatora zabiegów po samodzielnego operatora w pobraniach wielonarządowych i przeszczepieniach trzustki, co wskazuje na bardzo głębokie, praktyczne zaangażowanie w badany obszar.

Charakter pracy, łączący wieloletnią obserwację kliniczną, złożone analizy wieloośrodkowe oraz wdrożenie nowego protokołu sugeruje, że udział doktoranta wykraczał poza czysto techniczne opracowanie danych i obejmował współkształtowanie koncepcji badawczych.

Uwagi krytyczne i zastrzeżenia

1. Brak grupy kontrolnej w badaniu TyG

Autor świadomie rezygnuje z grupy kontrolnej, argumentując to względami etycznymi (brak możliwości „pozostawienia” kwalifikowanych chorych bez oferowania przeszczepienia), co jest zrozumiałe; jednak w warstwie metodologicznej ogranicza to jednoznaczność wniosków o skali redukcji ryzyka w stosunku do naturalnego przebiegu choroby. W rozprawie można by szerzej omówić możliwości wykorzystania zewnętrznych danych porównawczych (np. kohort chorych z zaawansowaną cukrzycą leczonych zachowawczo) choćby w formie dyskusji teoretycznej.

2. Braki danych i wielkość próby w analizie TyG

Kompletny zestaw danych (wszystkie punkty czasowe) uzyskano zaledwie u 14 chorych, co wymusiło zastosowanie modelu mieszanego i agregację punktów czasowych. Autor uczciwie to opisuje i odpowiednio koryguje podejście statystyczne, niemniej ogranicza to możliwość pełnej, wielowymiarowej analizy czynników modyfikujących dynamikę zmian TyG (np. typ transplantacji, płeć, długość trwania cukrzycy).

3. Opis szczegółowych metod statystycznych

W części polskojęzycznej rozprawy streszczone są główne wyniki, przy stosunkowo skąpym przedstawieniu parametrów ilościowych (np. wartości wskaźników dopasowania modeli predykcyjnych dla skal P-PASS i PDRI). Skoro praca ma być samodzielnym dokumentem, warto byłoby dołączyć w aneksie bardziej szczegółowe tabele wyników statystycznych, tak aby recenzent nie musiał sięgać do pełnych tekstów publikacji.

4. Ogólnokrajowe implikacje organizacyjne

Autor słusznie podkreśla, że wyniki analizy nie doprowadziły do zmiany zasad doboru dawców przez Poltransplant, choć stały się wskazówką dla ośrodka.

Można by oczekiwać nieco szerszej refleksji na temat możliwych kierunków modyfikacji systemu kwalifikacji dawców i biorców na poziomie krajowym oraz barier wdrożenia takich zmian. Należy zaznaczyć, że przedstawione uwagi nie podważają zasadności wniosków ani nie obniżają znacząco wartości naukowej pracy; mają charakter propozycji uzupełnień i pogłębienia dyskusji.

Zgodność z wymaganiami rozprawy doktorskiej

Rozprawa spełnia formalne i merytoryczne wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne: dotyczy ważnego, złożonego problemu klinicznego o znaczeniu ogólnokrajowym; zawiera jasno określone cele, adekwatne metody badawcze i spójne wnioski; wnosi oryginalny wkład do wiedzy, zarówno w zakresie oceny istniejących narzędzi (P-PASS, PDRI), jak i wykorzystania nowego parametru (TyG) w populacji biorców trzustki; ma bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną i organizację leczenia (opracowanie i wdrożenie skutecznego protokołu przeszczepiania trzustki, poprawa wyników ośrodka do poziomu czołowych centrów europejskich); dokumentuje istotny, udokumentowany udział autora w planowaniu, realizacji i interpretacji badań.

Konkluzja i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny rozprawy, znaczącą wartość oryginalną przedstawionych wyników, poprawność metodologiczną zastosowanych analiz, a także istotne znaczenie praktyczne pracy dla rozwoju transplantologii trzustki w Polsce, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (D. U. 2018 poz. 1668), wnioskuję o dopuszczenie lek. Pawła Skrzypka do publicznej obrony rozprawy doktorskiej oraz o nadanie Mu stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej

prof. dr hab. n. med. Marek Kuczmarski

Poznań, 24.04.2026