



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
Oraz Dietetyki Klinicznej
Prof. Dr hab. n. med. Paweł Bogdański

Ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. 61 8691132
fax: 61 8478 529
e-mail: pbogdanski@ump.edu.pl

Poznań, dnia 30 maja 2025 r.

RECEZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Mgr Beaty Zyśk pt. „Poszukiwanie markerów stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD)”

”

(promotor: prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska)

- wydana zgodnie z pismem z dnia 04.04.2025 r. Prof. dr hab. Bożeny Dobrzyckiej
Prodziekan ds. Kolegium Nauk i Ewaluacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Olbrzymi wzrost zachorowań na otyłość w ostatnich dziesięcioleciach skutkuje nieobserwowanym dotychczas rozpowszechnieniem się zaburzeń metabolicznych powiązanych z występowaniem nadmiernej masy ciała. Jednym z nich jest stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease). W literaturze wcześniej znana pod nazwą niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease). Nowa nomenklatura zaproponowana przez ekspertów wyraźnie podkreśla relację pomiędzy wystąpieniem stłuszczeniowej choroby wątroby a zaburzeniami metabolicznymi. Co ciekawe, relacja ta może mieć dwukierunkowy charakter, jednocześnie wpływając na powstanie MASLD i nasilając zaburzenia metaboliczne. Wśród procesów powiązanych z występowaniem stłuszczenia wątroby należy podkreślić rolę insulinooporności i stanu zapalnego związanego z otyłością trzewną. Istnieje silne powiązanie występowania MASLD z całym zespołem metabolicznym oraz jego poszczególnymi komponentami. Należy zaznaczyć, że MASLD prowadzi najczęściej do procesu uszkodzeniowo-zapalnego, a następnie włóknienia wątroby co może skutkować wystąpieniem marskości wątroby oraz raka

wątrobowokomórkowego. Ocena rozpowszechnienia stłuszczeniowej choroby wątroby nastręcza jednak wielu problemów badaczom i klinicystom. Wynika to m.in. z początkowo bezobjawowego przebiegu choroby. Większość przypadków wykrywalnych jest przy okazji wykonywania badań diagnostycznych w innym kierunku. Szacuje się jednak, że MASLD występuje u ponad 70% populacji osób chorujących na otyłość i ponad 30% populacji ogólnej. Wskazuje to na około 50% wzrost liczby zachorowań od lat 90 tych. Rozpoznanie MASLD obecnie najczęściej bazuje na badaniach obrazowych oraz laboratoryjnych, jednak „złotym standardem” pozostaje przezskórna biopsja miększu wątroby oraz spektroskopia rezonansu magnetycznego wątroby. Metody te, ze względu na ich inwazyjność oraz koszty, są trudne do zaakceptowania zarówno przez pacjenta jak i system opieki zdrowotnej. Zasadnym wydaje się wobec powyższego poszukiwanie bardziej dostępnych i akceptowalnych metod oceny stłuszczenia wątroby. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie MASLD oraz implikacje kliniczne poszukiwać należy metod, które mogą mieć charakter badań przesiewowych. W tym kontekście weryfikacja obranych przez Doktorantkę celów, jakimi są analiza stężenia wybranych adipokiny i cytokiny w różnych materiałach biologicznych (m.in. ślinie) oraz rozważenie ich użyteczności przy rutynowej diagnostyce MASLD wydaje się niezwykle ciekawe i wpisujące się w aktualne potrzeby systemu opieki zdrowotnej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 107 strony starannie przygotowanego wydruku komputerowego. Praca posiada klasyczny układ, typowy dla prac doktorskich o charakterze empirycznym opartych na cyklu publikacji.

Dysertacja została odpowiednio zaplanowana i prawidłowo przeprowadzona metodycznie. Użyte skróty zostały w większości wyjaśnione i zebrane w specjalnie utworzonym „wykazie stosowanych skrótów”, co ułatwia odbiór tekstu.

Ocena merytoryczna

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech spójnych tematycznie manuskryptów opublikowanych w recenzowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Łączny ImpactFactor prac wynosi 15,91, punktacja Ministerstwa Nauki Szkolnictwa Wyższego 420. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Zawarte w dysertacji manuskrypty poprzedza przygotowane przez Doktorantkę wprowadzenie (strony 8-13), w którym przedstawione zostały aktualne dane epidemiologiczne dotyczące choroby otyłościowej oraz niepokojące prognozy. Autorka zwraca uwagę na szczególnie niekorzystny trend wzrostu nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży w naszym kraju.

W dalszej części definiuje, zgodnie z obowiązującymi standardami, otyłość i jej kliniczne konsekwencje. Wśród ponad 200 powikłań choroby otyłościowej umieszcza stłuszczeniową chorobę wątroby z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD). Odnosi się do aktualizacji nazewnictwa MASLD, której dokonano w ostatnim czasie. Przedstawia trudności w zakresie ustalenia rzeczywistej częstości występowania MASLD ze względu na trudności diagnostyczne. Zwraca uwagę, że choroba ta diagnozowana jest często w późniejszych etapach jej rozwoju, co niewątpliwie wpływa niekorzystnie na rokowanie. Analizuje dostępne metody diagnostyczne MASLD, odnosząc je do złotego standardu – biopsji, wskazując na zalety i wady każdej z nich.

Kolejną część wprowadzenia Doktorantka poświęca funkcji wydzielniczej tkanki tłuszczowej, konsekwencjom klinicznym produkowanych i wydzielanych w nadmiarze adipocytokin oraz potencjalnym możliwościom diagnostycznym określającym stężenia produktów tkanki tłuszczowej. W szczególny sposób koncentruje się na roli adipocytokin w złożonej patogenezie MASLD u pacjentów chorujących na otyłość. Wskazuje na szczególne zainteresowanie wykorzystania oceny stężenia adipocytokin w ślinie, podkreślając nieinwazyjność i niskie koszty. Idea wykorzystania tego materiału biologicznego bez wątpienia jest nowatorskim podejściem, o rosnącym zainteresowaniu, czego dowodzi wzrastająca liczba publikacji.

Kolejny rozdział rozprawy doktorskiej Doktorantka poświęciła przedstawieniu celów pracy oraz uzasadnieniu podjętej tematyki badawczej. W czytelny sposób przedstawiła hipotezy badawcze. Odnosząc się do wskazanych hipotez badawczych wskazała na cele pracy: ocenę związku pomiędzy zawartością i rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a rozwojem stłuszczenia wątroby; analizę korelacji wybranych adipokin i cytokin w surowicy u osób z MASLD oraz analizę korelacji wybranych adipokin i cytokin w ślinie u osób z MASLD. Przedstawione cele są ciekawe z poznawczego i praktycznego punktu widzenia.

Rozdział materiał i metody badań zawiera informacje dotyczące charakterystyki badanej populacji oraz zastosowanych metod badawczych. Układ tego rozdziału jest typowy i przejrzysty. Autorka recenzowanej rozprawy doktorskiej bardzo precyzyjnie przedstawiła kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Podkreślić należy dużą dbałość w zakresie uzyskania spójnie metodologicznej grupy. Procedura włączenia do badania odbyła się zgodnie z wymogami *Good ClinicalPractice*. Autorka wskazała numer zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na realizację projektów badawczych. Wskazała na źródła finansowania badań. Przedstawiła sposób rekrutacji pacjentów oraz miejsca wykonywania procedur badania.

Opis metod badawczych, zarówno w zakresie oceny stanu odżywienia, pomiaru stłuszczenia i sztywności wątroby, oceny parametrów biochemicznych oraz stężenia adipokin i cytokin w surowicy oraz oceny stężenia adipokin i cytokin w ślinie został przedstawiony w sposób nie budzący zastrzeżeń. Autorka do realizacji swoich hipotez posłużyła się nowoczesnymi metodami badawczymi, które bez wątpienia podnoszą wartość pracy. W prawidłowy i wyczerpujący sposób opisuje zasady działania aparatury badawczej.

Na podkreślenie zasługuje staranność opisu doboru odpowiednich metod statystycznych, którymi Doktorantka posłużył się w opracowywaniu wyników. Opis tego podrozdziału wzbogaciłaby przedstawiona ocena wielkości próby badanej niezbędna do osiągnięcia założonych celów badania.

Kolejny rozdział stanowi omówienie manuskryptów recenzowanych, a następnie opublikowanych w czasopiśmie *International Journal of MolecularSciences* (2

pierwsze publikacje) oraz w *Nutrients* (ostatnia publikacja). W praktyczny i dydaktyczny sposób Doktorantka przedstawia kluczowe treści prac, wyników swojej pracy badawczej, stanowiącej podstawę do przygotowania recenzowanej dysertacji. Sygnalizuje chęć prowadzenia dalszych badań, używając określenia – badanie pilotażowe.

Rozdział ten kończy podsumowanie wyników badań i dyskusja. Rozdział ten świadczy o dużej wiedzy Doktorantki w zakresie zagadnień będących przedmiotem rozprawy. Autorka dokonuje w nim wnikliwej analizy uzyskanych wyników, które w umiejętny sposób zestawia z pracami innych autorów. Zwraca uwagę ogromna dociekliwość Doktorantki i formułowanie kolejnych ważnych klinicznie pytań, które stanowić mogą punkt wyjścia do zaprojektowania kolejnych badań. Warto również podkreślić niezwykle praktyczny charakter dyskusji. W ostatnim, bardzo cennym rozdziale - *Ograniczenia badania*, Autorka wskazuje na ograniczenia dotyczące zarówno populacji, jak i użytych metod badawczych, co świadczy o jej dużej dojrzałości i potrzebnym w środowisku naukowym podejściu do samokrytycznej oceny własnych osiągnięć.

Doktorantka cytuje w sposób poprawny (zgodnie z kolejnością występowania w tekście) 61 pozycji piśmiennictwa, w znacznej większości obcojęzycznego. Ponad 50% cytowanych prac zostało opublikowanych w ostatnich 5 latach. Autorka uwzględniła aktualne prace ściśle nawiązujące do tematyki dysertacji. Piśmiennictwo poprawnie odnosi się do omówionych kwestii

PODUMOWANIE I WNIOSEK

Reasumując, rozprawa doktorska mgr Beaty Ziśk spełnia wymagania art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Doktorantka jest badaczem prawidłowo planującym, przeprowadzającym i prezentującym oryginalne badania własne. Całość rozprawy doktorskiej wskazuje jednoznacznie na bardzo dobre opanowanie warsztatu naukowego przez Autorkę.

Na podstawie niniejszej pozytywnej oceny zwracam się do Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie mgr

Beaty Zyśk do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim oraz wyróżnienie pracy.

Paweł Bogdański

Prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych

oraz Dietetyki Klinicznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu