



Prof. dr hab. Katarzyna Sikorska

Gdynia, dnia 15 maja 2025r.

Kierownik Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych

Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii

Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT

Gdański Uniwersytet Medyczny

akceptuję
B. Francuski

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Kingi Czarneckiej

„Wpływ otyłości i powikłań metabolicznych na losy pacjenta i jego narządu po transplantacji wątroby”.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Teresy Bączkowskiej i dr hab. n. med. Olgi Troniny – promotora pomocniczego, w Klinice Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przedmiotem rozprawy jest badanie problemu zaburzeń metabolicznych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby poprzez analizę ich profilu metabolicznego, określenie częstości i czasu wystąpienia zaburzeń metabolicznych po transplantacji wątroby oraz ich wpływ na średnio- i długoterminowe przeżycie całkowite biorców wątroby z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych. Bardzo wysoko oceniam podjęcie przez Doktorantkę takiej tematyki badawczej. W krajach rozwiniętych, w których postęp w obszarze nauk medycznych przełożył się na systematyczne wydłużanie życia, dynamiczny rozwój nowych metod leczenia chorób dawniej nieuleczalnych, w tym w



dziedzinie transplantologii, doświadczamy obecnie równie dynamicznego wzrostu zagrożeń dla zdrowia i życia ludzi, powiązanych z cywilizacyjną epidemią otyłości. Słusznie we wstępie Pani Kinga Czarnecka przypomina, że choroba otyłościowa i powiązane z nią konsekwencje zaburzeń metabolicznych stanowią jedno z najbardziej aktualnych wyzwań globalnej polityki zdrowotnej o stałej tendencji wzrostowej, które pilnie należy monitorować i którym pilnie należy przeciwdziałać. Pogłębiona, naukowa, a więc krytyczna analiza problemu szeroko rozumianego zespołu metabolicznego w powiązaniu z patologią wątroby, szczególnie w tak wymagającej grupie jak biorcy wątroby, jest wysoce pożądana. Niemożliwe jest bowiem właściwe planowanie działań prewencyjnych, służących utrzymaniu w wieloletniej dobrej kondycji zdrowotnej pacjentów, którzy w terminalnej, nieuleczalnej fazie choroby wątroby skorzystali z leczenia transplantacyjnego, bez wyczerpującego opisu uwarunkowań otyłości i powikłań metabolicznych w opiece potransplantacyjnej. W tę przestrzeń dociekań naukowych doskonale wpisuje się praca doktorska lek. Kingi Czarneckiej.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską stanowi cykl pięciu spójnych tematycznie prac (jedna pogładowa i cztery oryginalne), opublikowanych w recenzowanych czasopismach, o zasięgu międzynarodowym, o łącznej punktacji IF: 7,9 i MEiN: 240. Publikacje te stanowią część przygotowanego zwięzłego opracowania, liczącego 161 stron, w skład którego wchodzi również rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim z omówieniem kluczowych elementów wszystkich publikacji, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo. Doktorantka załączyła także cztery opinie komisji bioetycznej odnoszące się do realizowanych projektów oraz informacje o indywidualnym wkładzie współautorów w powstanie publikacji. Pani Kinga Czarnecka jest pierwszą autorką wszystkich artykułów, a jej



istotny wkład w ich przygotowanie potwierdzają oświadczenia współautorów dołączone do opracowania rozprawy doktorskiej.

Przedstawione założenia i cel pracy dowodzą bardzo trafnej identyfikacji potrzeby realizacji projektu naukowego w grupie chorych poddanych przeszczepieniu wątroby, właśnie w kontekście problemów metabolicznych z oceną skuteczności strategii monitorowania potencjalnych powikłań, bezpośrednio przekładających się na krótko- i długoterminowe wyniki przeszczepienia. Cele szczegółowe są właściwie zdefiniowane. Szkoda, że Doktorantka nie miała możliwości poszerzenia analizy profilu metabolicznego w badanej grupie nie uzyskując dodatkowego finansowania z grantu PRELUDIUM, o które wnioskowała. Zachęcam do kontynuacji badań z wielką nadzieją, że dorobek publikacyjny pani Kingi Czarneckiej będzie korzystnie wpływał na oceny recenzentów, może w przyszłości opiniujących kolejne wnioski, jeśli zdecyduje się je składać.

Bardzo dobrym wprowadzeniem do przedmiotu rozprawy doktorskiej jest obszerna i ciekawa publikacja poglądowa „Multidirectional facets of obesity management in the metabolic syndrome population after liver transplantation” (Immunity, Inflammation and Disease 2021). Jest przykładem wieloaspektowej analizy złożonego problemu, jaki stanowi zespół metaboliczny w populacji biorców wątroby, której ostateczne konkluzje z powodzeniem można wykorzystać w pracach nad strategią rozwoju opieki nad tą grupą chorych. Niewątpliwie leczeni immunosupresyjnie biorcy wątroby nie stanowią łatwej grupy w kontekście badań klinicznych z nowymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu otyłości. W przewlekłej opiece nad biorcami wątroby, niezależnie od znaczenia modyfikacji mikroflory jelitowej czy



właściwego doboru leków przewlekłe stosowanych, wartościowe byłoby moim zdaniem krytyczne, naukowe zbadanie nawyków żywieniowych i przestrzegania zaleceń dietetycznych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, a także badanie mechanizmów regulacji hormonalnej związanych z głodem i sytością. Proszę Doktorantkę o komentarz dotyczący tego zagadnienia.

W pierwszej z oryginalnych prac „Metabolic profile of liver recipients and determinants of their body fat distribution” (Obesities 2023) przedstawione zostały wyniki analizy profilu metabolicznego biorców wątroby i jego związku z rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej. Zwracam uwagę, że to jednośrodkowe badanie prowadzone było w okresie pandemii COVID-19 (pomiędzy kwietniem 2021 a kwietniem 2022) i gratuluję realizacji tego projektu, gdyż cały krajobraz funkcjonowania placówek medycznych był bardzo zmieniony w tym pamiętnym czasie i nie sprzyjał prowadzeniu naukowego projektu z ludzkim materiałem badawczym. Jednocześnie obserwacje poczynione w tym czasie stanowią istotny wkład w stan wiedzy o wpływie zdarzeń o typie epidemii czy pandemii choroby zakaźnej, rozciągniętych w czasie i gwałtownie zmieniających codzienne życie ludzi, finalnie na zdrowie publiczne, nawet w społeczeństwach żyjących względnie dostatnio, korzystających ze zdobyczy nauki, nowoczesnych technologii i mających dostęp do wiedzy o zdrowym trybie życia. Wyniki tej pracy postrzegam jako niezwykle pouczające, mimo że jest to analiza częściowo ograniczona w założeniach jako retrospektywna. Częstość obserwacji powikłań metabolicznych, stanowiących rzadkie powikłanie w okresie przed przeszczepieniem wątroby gwałtownie wzrosła w okresie potransplantacyjnym. Bardzo interesujące są dane dotyczące dawców. W tej grupie stosunkowo młodej (średni wiek 38 lat) nadwaga i otyłość brzuszna występowała u 34%, a kryteria otyłości spełniało 6%. Potwierdził się związek rosnących wartości BMI i obwodu



talii dawców z rozwojem de novo po przeszczepie otyłości i zespołu metabolicznego. To informacja bardzo nośna w obszarze zdrowia publicznego, populacyjnego. Słuszna jest końcowa konkluzja podkreślająca potrzebę indywidualizacji podejścia do każdego pacjenta z zaplanowaniem planowego monitorowania pod kątem rozwoju powikłań metabolicznych, szczególnie w okresie zagrożeń epidemicznych czy społecznych ograniczeń. Wśród wielu czynników, wymienionych jako składowe charakterystyki pacjentów rozwijających lub nie zespół metaboliczny po przeszczepieniu wątroby, zainteresowała mnie pozytywna korelacja stężenia ferrytyny z rozwojem zespołu metabolicznego po transplantacji wątroby. Poproszę o wyjaśnienie jaka może być przyczyna tego zjawiska i jak odnosi się to spostrzeżenie do pełnego podstawowego profilu gospodarki żelazem.

W trzeciej publikacji, oryginalnej „MASH continues as a significant burden on metabolic health of liver recipients” (Transplantation Proceedings 2024) nacisk położono na zbadanie ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych w zależności czy wskazanie do przeszczepienia wątroby stanowiły powikłania stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z zespołem metabolicznym (dawniej NAFLD). W tym retrospektywnym badaniu, do którego włączono ostatecznie 282 chorych z 384 biorców wątroby przeszczepionych w latach 2010 – 2019, wskazanie do przeszczepienia z powodu powikłań MASH stwierdzono u większej niż w poprzedniej publikacji grupie: 8,2% badanych. Poszukiwano odpowiedzi na pytanie nie tylko o częstość rozwoju zespołu metabolicznego, niekorzystnego przyrostu ciężaru ciała, ale też w jakim czasie te zaburzenia rozwijają się po transplantacji. Odpowiedź na pytania była możliwa dzięki długiej obserwacji pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła blisko 90 miesięcy. Poza dyslipidemią (41,8%) zespół metaboliczny (zgodnie z jego definicją) nie był częstym



rozpoznaniem (6,4%) wśród kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby, a wartość mediany BMI w grupie kandydatów nie przekraczała 23 kg/m². W tym momencie proszę o wytłumaczenie rozbieżności pomiędzy częstością rozpoznania MASH w kwalifikacji do transplantacji (8,2%) a częstością rozpoznania zespołu metabolicznego wśród kandydatów do tego leczenia (6,4%). Cukrzyca w okresie przedtransplantacyjnym dotyczyła 28,4% badanych, ale już w grupie z rozpoznaniem MASH 69,6% badanych. Te dane niewątpliwie rzucają światło na konieczność bardzo uważnego postępowania farmakologicznego z właściwym doбором leków adekwatnie do rozwoju przewidywanych zagrożeń w postaci powikłań metabolicznych. Rozpoznanie MASH u kwalifikowanych do przeszczepienia było istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego de novo (OR: 5,5; 95% CI: 1,524-22,868). W dyskusji spostrzegłam informację o jeszcze większym wzroście wspomnianego ryzyka (do 32,1% na każdy punkt BMI), gdy w okresie po transplantacji z powodu MASH występował wzrost ciężaru ciała. Proszę Doktorantkę o bardziej szczegółowe przedstawienie czy zilustrowanie tych danych, gdyż ta informacja wybitnie wskazuje na potrzebę systematycznej, interdyscyplinarnej kontroli i leczenia biorców wątroby w aspekcie rozwoju nadwagi, otyłości i wszystkich powikłań z tym związanych. Jestem też ciekawa jak w praktyce klinicznej w opiece potransplantacyjnej wygląda współpraca ze specjalistami żywienia

259 chorych, u których wykonano zabieg przeszczepienia wątroby w latach 2010 – 2019 i którzy pozostawali w dalszej obserwacji co najmniej rok, zostało włączonych do badania ukierunkowanego na analizę zależności rozwoju zespołu metabolicznego de novo rok po przeszczepieniu ze średnio- i długoterminowymi wskaźnikami przeżycia, ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych czy nowotworów złośliwych.



Badanie było retrospektywne, a wyniki opublikowano w artykule „De novo metabolic syndrome 1 year after liver transplantation and its association with mid- and long-term morbidity and mortality in liver recipients” (Journal of Clinical Medicine 2024). To kolejna praca w recenzowanym cyklu, w której przedstawiono wartościowe wyniki ważne dla prognozowania wskaźników przeżycia biorców wątroby i opracowania strategii profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych i onkologicznej. Choć wykazano, że rozpoznanie zespołu metabolicznego rok po transplantacji wątroby nie zwiększało całkowitego ryzyka zgonu biorców, wskaźniki 3-, 5- i 10-letniego przeżycia dla ww były już istotnie niższe. Istotnie wyższe było także zależne od czasu ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W pracy tej, mimo że nie wykazano niekorzystnego związku zespołu metabolicznego rozpoznanego rok po transplantacji z wystąpieniem nowotworu złośliwego, zwrócono uwagę na nieskuteczność nadzoru onkologicznego w odniesieniu do nowotworów głowy i szyi oraz potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej. W dyskusji proszę o skomentowanie dość odważnego stwierdzenia, zawartego w treści artykułu o ewentualnej ochronnej roli, w kontekście rozwoju nowotworów de novo, zespołu metabolicznego rozpoznanego rok po transplantacji. Czy zdaniem Doktorantki na te wskaźniki mogła istotnie wpłynąć liczebność w badanych grupach i czy można spodziewać się odwrócenia trendu w sytuacji coraz częstszej kwalifikacji do przeszczepienia chorych z następstwami MASH?

Ostatni z cyklu artykuł „Body mass index: an unreliable adiposity indicator for predicting outcomes of liver transplantation due to hepatocellular carcinoma” (Gastrointestinal Disorders 2024) jest owocem pracy nad analizą związku między przedoperacyjnymi wartościami BMI wyliczonymi w oparciu o suchą masę ciała, a przeżyciem całkowitym, przeżyciem wolnym od



wznowy i ryzykiem nawrotu raka wątrobowokomórkowego u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia z powodu właśnie tego nowotworu. Zarówno przedoperacyjne wartości BMI jak i potransplantacyjny jej wzrost nie okazały się czynnikiem różnicującym ryzyko wymienionych zdarzeń. Natomiast stwierdzany wzrost ciężaru ciała i wartości BMI po przeszczepie we wszystkich 3 grupach pacjentów (z prawidłowym ciężarem ciała, nadwagą i otyłością; kwalifikacja do grup w zależności od ciężaru ciała przed przeszczepieniem) warto odnieść do obserwacji grup o większej liczebności właśnie w aspekcie wyzwań związanych z przeszczepieniem wątroby u chorych z HCC. Ciekawi mnie też jaka była etiologia choroby wątroby towarzysząca rozpoznaniu HCC w tej analizowanej grupie.

Podsumowując cele pracy, zaprojektowanie i przeprowadzenie badań, a także ich skuteczna publikacja w czasopismach o zasięgu międzynarodowym dowodzą bardzo dobrego przygotowania Doktorantki do prowadzenia pracy badawczej i umiejętności w jej sfinalizowaniu. Bardzo doceniam przygotowanie w każdej z prac oryginalnych niezwykle wartościowych wyczerpujących dyskusji, w której krytycznie, bazując na bogatej literaturze przedmiotu, odnoszono się do wszystkich aspektów badania. Potwierdzają one duże zaangażowanie poznawcze i szeroką wiedzę Doktorantki. W pełni pozytywnie oceniam przedstawioną do recenzji pracę doktorską pani Kingi Czarneckiej, stanowi ona istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne. Nie wątpię, że jej prace będą inspirować do dalszych badań w obszarze transplantologii i hepatologii.

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Kingi Czarneckiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie



wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1668 z późn.zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Kingi Czarneckiej do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Doceniając istotny wkład w rozwój dyscypliny, unikalny i nowatorski charakter prowadzonych badań oraz dużą wartość poczynionych obserwacji i uzyskanych wyników, w szerokim odniesieniu zarówno do wiodących problemów w transplantologii i hepatologii, jak i aktualnych wyzwań związanych z chorobami cywilizacyjnymi, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Katarzyna Sikorska