

Dr hab. n. med. Joanna Musialik

Katowice, 12 maja 2025

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Kingi Czarneckiej

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

wykonanej w

Klinice Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. Teresa Bączkowska

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Olga Tronina

Rozprawa doktorska lek. Kingi Czarneckiej spełnia warunki określone w *art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)*”.

Podjęty przez Doktorantkę temat jest niezwykle istotny w aspekcie opieki nad chorymi po transplantacji narządów unaczynionych, bowiem, mimo postępu technik operacyjnych, dostępu do nowoczesnej i skutecznej terapii immunosupresyjnej oraz skrupulatnej, nierzadko wielospecjalistycznej opieki nad biorcą narządu, odległa skuteczność transplantacji mierzona oceną przeżywalności od lat pozostaje na podobnym poziomie. Ten brak poprawy wiąże się z występowaniem dodatkowych czynników związanych z przeszczepieniem narządu jakimi są przede wszystkim leki immunosupresyjne w swych działaniach niepożądanych mających wpływ na gospodarkę węglowodanową, rozwój nadciśnienia, przyspieszenie procesów miażdżycowych czy też

promocje infekcji wirusowych. Stąd, w odległym okresie po przeszczepieniu, przyczyną pogorszenia jakości życia czy zgonu chorego pozostają późne efekty wspomnianych czynników – powikłania cukrzycy z niewydolnością nerek i promocją procesów miażdżycowych, występowanie incydentów sercowo-naczyniowych czy rozwój nowotworów. Poszukiwanie i opisanie modyfikowalnych czynników współodpowiedzialnych za te zaburzenia stanowi istotny problem w opiece nad chorym po transplantacji i tym właśnie problemem – wpływem otyłości i wynikającym z niej zaburzeń metabolicznych w swojej rozprawie zajęła się Doktorantka.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na cyklu 5 publikacji stanowiących elegancką analizę prowadzącą poprzez kolejne niuanse problemów metabolicznych po transplantacji wątroby. Są to:

1. Praca pogładowa omawiająca w sposób szeroki i wyczerpujący wieloczynnikowy problem zaburzeń metabolicznych u chorych po transplantacji wątroby.
Czarnecka, K., Czarnecka, P., Tronina, O., Bączkowska, T., and Durlik, M. Multidirectional facets of obesity management in the metabolic syndrome population after liver transplantation. Immunity, Inflammation and Disease, 2021. Punkty IF: 3,200 Punkty MEiN: 20, oraz
2. 4 prace oryginalne podejmujące kolejne aspekty problematyki zespołu metabolicznego u chorych po transplantacji wątroby:
 - a. **Czarnecka, K., Czarnecka, P., Tronina, O., Bączkowska, T., Jagielska, A., and Durlik, M. Metabolic profile of liver recipients and determinants of their body fat distribution. Obesity, 2023. Punkty IF: 0,000 Punkty MEiN: 20**
 - b. **Czarnecka, K., Czarnecka, P., Tronina, O., Bączkowska, T., and Durlik, M. MASH continues as a significant burden on metabolic health of liver recipients. Transplantation Proceedings, 2024. Punkty IF: 0,800 Punkty MEiN: 40**
 - c. **Czarnecka, K., Czarnecka, P., Tronina, O., Bączkowska, T., and Durlik, M. 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. Punkty IF: 3,000 Punkty MEiN: 140**
 - d. **Czarnecka, K., Czarnecka, P., Tronina, O., Bączkowska, T., and Durlik, M. Body mass index: an unreliable adiposity indicator for predicting outcomes of liver**

transplantation due to HCC. Gastrointestinal disorders, 2024. Punkty IF: 0,900

Punkty MEiN: 20

Sumaryczny Impact Factor publikacji wynosi 7,9 punktów, a punktacja MEiN: 240 co spełnia wymagania związane z tego typu rozprawą doktorską. Zwraca uwagę bardzo wysoki indywidualny udział procentowy Doktorantki w przygotowaniu kolejnych publikacji wynoszący od 90-95% co wskazuje na wiodący udział w procesie zarówno przygotowania założeń kolejnych opracowań jak i analizy czy finalnie powstania publikacji tworzących cykl.

Praca doktorska liczy 161 stron, a układ redakcyjny przedstawionej do recenzji pracy jest, w mojej opinii, nieco nieprzejrzysty i przedstawia się następująco:

- wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy, a następnie
- wykaz stosowanych skrótów i słowa kluczowe i kolejno:
- wstęp,
- rozdział nazwany streszczeniem a będącym omówieniem publikacji tworzących podstawę rozprawy kolejno w języku polskim i angielskim;
- założenia i cel pracy z wyodrębnieniem obok celu głównego także celów szczegółowych, po którym następują
- kopie prac będących podstawą rozprawy;
- kolejny rozdział stanowi podsumowanie i wnioski.

Od strony 127 w pracy ujęto opinie komisji bioetycznych oraz oświadczenia współautorów dotyczące procentowego udziału w opublikowanych pracach. Rozprawę zamyka bibliografia do wstępu i podsumowania (każda publikacja ma niezależne piśmiennictwo) licząca 85 pozycji zaktualizowanych wobec opublikowanych prac.

We Wstępie, obejmującym 12 stron, Doktorantka przedstawiła obszernie definicję otyłości oraz zespołu metabolicznego wg różnych towarzystw naukowych a następnie epidemiologię tych zjawisk na świecie oraz narastający w ostatnich latach problem otyłości w populacji ogólnej w Polsce. Stanowi to wstęp do podjęcia się analizy tych samych problemów w populacji biorców wątroby z uwzględnieniem zmieniającego się w ostatnich latach profilu biorców, wśród których coraz częściej pojawiają się chorzy z chorobą wątroby na tle metabolicznie zależnej choroby wątroby (MASLD). Doktorantka zwróciła też uwagę na dodatkowe czynniki nasilające zaburzenia metaboliczne jak wpływ leków immunosupresyjnych. Wstęp zawiera jedynie ułamek bardzo bogatego

omówienia tego problemu, który został zawarty w pierwszej publikacji zgłoszonej do cyklu stanowiącego podstawę rozprawy, a który został niezależnie zrecenzowany w wysokoimpaktowym czasopiśmie - *Immunity, Inflammation and Disease*, 2021, IF 3,2 . Lektura tej publikacji wskazuje na dogłębne opracowanie tematu i wykazuje gruntowne przygotowanie do rozwinięcia tematu w pracach oryginalnych.

W kolejnej części (Streszczenie) omówiono kolejne publikacje wchodzące w skład cyklu. Wykazują one na zagłębianie się Doktorantki w temat zaburzeń metabolicznych u chorych po LTx z podejmowaniem kolejnych aspektów tego problemu. I tak w pierwszej publikacji oryginalnej (*Metabolic profile of liver recipients and determinants of their body fat distribution, Obesities*, 2023) mającej w mojej ocenie, w kontekście do kolejnych prac – charakter wstępnie oceniający zaburzenia metaboliczne u chorych po LTx z uwagi na znaczny rozrzut okresu po LTx mogącego wpływać na nasilenie zmian metabolicznych (procesy starzenia, zmiany stylu życia) podjęto się identyfikacji zaburzeń metabolicznych w grupie 100 chorych po LTx, głównie mężczyzn w bardzo różnym momencie po LTx wynoszącym średnio około 7,7 lat {0,57 do 17,27}. Wykazano typowe nieprawidłowości u chorych u których stwierdzono MS po LTx wskazując na „nawrót” problemu u chorych z zaburzeniami metabolicznymi przed LTx i predyspozycje u chorych kwalifikowanych do LTx z powodu pozapalnej (HCV) marskości. Bardzo ciekawym elementem tej pracy jest analiza zaburzeń metabolicznych u dawców będących przedstawicielami populacji ogólnej i dającej wgląd w tę populację wraz z sugestią możliwości przeniesienia problemu metabolicznego wraz z przeszczepioną wątrobą.

W drugiej publikacji oryginalnej (*MASH continues as a significant burden on metabolic health of liver recipients, Transplantation Proceedings*, 2024) podjęto próbę określenia czasu po przeszczepieniu, w którym się rozwijają zaburzenia metaboliczne. Podobnie jak pierwsza analiza i ta miała charakter retrospektywny obejmując chorych średnio 7,5 roku po LTx. Wykazała ona, że większość analizowanych zaburzeń, czyli nadciśnienie tętnicze i cukrzyca rozwinęło się w ciągu pierwszego roku po Ltx.. Dodatkowym problemem podjętym obok problematyki ME była ocena występowania nowotworów w tej grupie chorych która wykazała niedomogi w badaniach przesiewowych w kierunku nowotworów obszaru głowy i szyi, jak również minimalizowaniu ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej.

W kolejnej pracy oryginalnej - 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), Doktorantka pojęła temat wpływu ME rozpoznanego rok po przeszczepieniu wątroby na średnio- i długoterminowe wskaźniki przeżycia, ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych u biorców wątroby od zmarłego dawcy. Badanie miało ponownie charakter retrospektywny i oparto je na podobnie jak w poprzedniej analizie na grupie chorych wynoszącej ponad 270 osób. Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego około 90 miesięcy u ponad 60% chorych doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego, u prawie 50% cukrzycy typu 2, i u podobnej liczby hipertriglicerydemii. Przeprowadzona analiza udokumentowała szybki przyrost masy ciała we wczesnym okresie po przeszczepieniu, w szczególności u pacjentów z MASH, prowadzący do rozwoju nadwagi lub otyłości u wielu biorców.

W publikacji zamykającej cykl - Body mass index: an unreliable adiposity indicator for predicting outcomes of liver transplantation due to HCC, *Gastrointestinal disorders*, 2024 - podjęto problem zależności przedoperacyjnej wartości BMI a wynikami potransplantacyjnymi chorych poddawanych przeszczepieniu z powodu raka wątrobowokomórkowego. To nieco inna grupa chorych, najczęściej bez głębokich zaburzeń funkcji wątroby i wyniszczenia typowego na niewydolnej wątroby. Analiza wykazała, że BMI nie jest wiarygodnym markerem otyłości w celu przewidywania wyników potransplantacyjnych u biorców przeszczepu wątroby z powodu HCC.

Cel pracy, zarówno główny jak i szczegółowe zostały zdefiniowane w sposób właściwy i w przedstawionych publikacjach stanowiących podstawę rozprawy znajduje się udokumentowanie przedstawionego podsumowania i wyciągniętych wniosków. Przeprowadzone badania zwiększają wiedzę dotyczącą zależności rozwoju zaburzeń metabolicznych z przeżyciem chorych po LTx, zwracając uwagę na fakt, że rozwój zaburzeń metabolicznych już we wczesnym okresie po transplantacji, kiedy to niejako umyka to naszej uwadze wobec wczesnych problemów potransplantacyjnych związanych głównie z doбором dawki terapii immunosupresyjnej, jest kluczowym momentem wpływającym na rozwój zaburzeń metabolicznych w przyszłości. Badania zostały przeprowadzone na stosunkowo unikalnej grupie chorych, jednakże właśnie w

tej grupie – chorych po przeszczepach narządów unaczynionych, problemy metaboliczne stanowią istotny problem po kilku latach od Tx, kiedy funkcja narządu przeszczepionego jest stabilnie dobra, a pojawiają się inne problemy wpływające na przeżycie chorych. Kolejne analizy wiążące się z poszukiwaniem nowych markerów zaburzeń metabolicznych i ich wzajemnych zależności wskazują, że problem ten może przyczynić się do poprawy przeżycia odległego po przeszczepie. Do najciekawszych spostrzeżeń należy zdecydowanie zaliczyć zwrócenie uwagi na stężenie kwasu moczowego jako kolejnego parametru metabolicznego wiążącego się w sposób bezpośredni zarówno z zespołem metabolicznym jak i akumulacją brzusznej tkanki tłuszczowej a ponadto stężenia witaminy D, szczególnie niskiego w początkowym okresie po LTx i zależności tego stężenia w tej wczesnej fazie z rozwojem zaburzeń metabolicznych w przyszłości. Przedstawione spojrzenie na problem zaburzeń metabolicznych po LTx ma charakter nowatorski, szkoda, że do analiz retrospektywnych nie dodano oceny prospektywnej z uwzględnieniem badania nowych markerów metabolicznych.

Z obowiązku recenzenta należy wymienić niedociągnięcia zauważone w trakcie lektury rozprawy jak błędy interpunkcyjne oraz gramatyczne.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Kingi Czarneckiej spełnia ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła niezwykle istotny temat poszukiwania czynników związanych z poprawą jakości życia i jego długości w rosnącej grupie chorych p transplantacji wątroby. Zmieniający się profil chorych po LTx otwiera przed doktorantką nowe pola badawcze. Zdecydowanie zachęcam Doktorantkę do podjęcia zbliżonych problemów badawczych w przyszłości.

Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Kingi Czarneckiej do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.