

Warszawa, 30.08.2026 r.

Ocena pracy doktorskiej lek. Agnieszki Ciby-Stempniewskiej pt.

„Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby – pozawątrobowe implikacje kliniczne”

Wstęp

Metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (MASLD) jest obecnie najczęstszym przewlekłym schorzeniem wątroby na świecie, na które, według metaanaliz, choruje około 38% dorosłej populacji, z prognozowanym wzrostem częstości do ponad 55% do 2040 roku. MASLD przebiega zwykle bezobjawowo, a aktywność aminotransferaz może pozostawać w normie nawet w zaawansowanych stadiach zwłóknienia, co sprawia, że znaczna część przypadków pozostaje nierozpoznana do momentu wystąpienia powikłań, takich jak stłuszczeniowe zapalenie wątroby (MASH), zwłóknienie, marskość i rak wątrobowokomórkowy. Jednocześnie w wyniku złożonych mechanizmów patogenetycznych MASLD istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, które pozostaje główną przyczyną zgonów w tej populacji. Kluczowe znaczenie ma fakt, że obecnie MASLD rozpoznana na wczesnym etapie jest potencjalnie odwracalna dzięki modyfikacji stylu życia i włączeniu celowanego leczenia, podczas gdy jej zaawansowane stadia wiążą się już z istotnie wyższą śmiertelnością. Dlatego aktualne wytyczne EASL–EASD–EASO oraz AASLD jednoznacznie rekomendują aktywne poszukiwanie MASLD i ocenę ryzyka zwłóknienia u osób z czynnikami ryzyka, podkreślając wagę wczesnego rozpoznania tej choroby. W recenzowanej pracy, Doktorantka podjęła się charakterystyki dużej kohorty pacjentów z MASLD diagnozowanych według aktualnie obowiązujących kryteriów, tym samym zwracając uwagę na krytyczne elementy w ich obrazie klinicznym pozwalające na wczesne ustalenie rozpoznania. **Dlatego też uważam, że badania podjęte przez lek. Agnieszkę Cibę-Stempniewską stanowią oryginalny wkład w rozwój nauki.**

Recenzowana praca została wykonana w Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach pod opieką Dr hab. n.med. Iwony Gorzycy-Głowackiej i Promotor



pomocniczej Dr n.med. Magdaleny Doleckiej-Ślusarczyk, które zapewniły Doktorantce dostęp do niezbędnych środków, materiałów i technik badawczych.

Dysertacja została przygotowana na podstawie trzech współautorskich artykułów naukowych (1 pracy poglądowej i 2 prac oryginalnych), w których Doktorantka pełniła wiodącą rolę, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych (**o łącznym współczynniku oddziaływania 0,5; łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 270**)..

Składające się na rozprawę publikacje zostały uzupełnione autorskim komentarzem obejmującym klasyczne elementy pracy naukowej: wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, materiały i metody, wnioski, implikacje kliniczne oraz spis piśmiennictwa. Praca liczy 56 stron i jest skompletowana zgodnie z formalnymi wymogami stawianymi rozprawom doktorskim realizowanym w tym trybie.

We wstępie Doktorantka przedstawia aktualne kryteria rozpoznania MASLD i zwraca uwagę na rolę niedoboru witaminy D w patogenezie choroby, a także na współchorobowość oraz różnice w obrazie klinicznym związane z płcią. Taka konstrukcja wstępu w pełni uzasadnia podjętą przez Doktorantkę tematykę badawczą oraz cele postawione w dysertacji. Cel główny rozprawy – ocena charakterystyki klinicznej pacjentów z MASLD, diagnozowanych według aktualnie obowiązujących kryteriów – został sformułowany jasno i precyzyjnie. Cztery cele szczegółowe (przedstawienie aktualnych kryteriów diagnostycznych MASLD, ocena schorzeń współistniejących, porównanie profilu klinicznego kobiet i mężczyzn, ocena związku między niedoborem witaminy D a MASLD) logicznie rozwijają cel główny i znajdują jednoznaczne odzwierciedlenie w treści publikacji wchodzących w skład cyklu.

Materiał badawczy prac oryginalnych stanowi retrospektywny, jednośrodkowy rejestr pacjentów hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach w okresie od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2023 r., z jasno określonymi kryteriami włączenia (rozpoznanie MASLD) i wykluczenia (etiologia stłuszczenia inna niż metaboliczna).



W pierwszej z trzech prac składających się na cykl, pt. *Praktyczne aspekty diagnostyki stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi*, opublikowanej w czasopiśmie *Lekarz POZ*, Doktorantka w oparciu o przegląd literatury, przedstawiła epidemiologię oraz aktualną definicję stłuszczeniowej choroby wątroby, a także omówiła praktyczne aspekty związane z jej diagnostyką, zwracając uwagę na konieczność wczesnego rozpoznawania. Tym samym artykuł ten stanowi rodzaj wstępu do omówionych w kolejnych pracach wyników badań własnych dotyczących charakterystyki klinicznej pacjentów z MASLD, diagnozowanych według aktualnie obowiązujących kryteriów

W drugiej z prac włączonych do cyklu, pt. *Vitamin D deficiency as a risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, opublikowanej w czasopiśmie *Medical Studies*. Doktorantka przedstawiła wyniki retrospektywnego, jednośrodkowego badania oceniającego dane medyczne 446 pacjentów hospitalizowanych na oddziale internistycznym w okresie od stycznia 2021 r. do grudnia 2022 r. ocenianych pod kątem spełniania kryteriów MASLD i stężenia witaminy D. Przeprowadzona analiza wykazała, że niedobór witaminy D (definiowany jako stężenie $\leq 27,6$ ng/ml i dotyczący blisko 80% pacjentów z MASLD) wraz ze współistniejącą cukrzycą, otyłością lub nadwagą, a także płeć męska stanowią czynniki ryzyka MASLD. Na tej podstawie Doktorantka doszła do słusznego wniosku, że suplementacja witaminy D może stać się interwencją terapeutyczną mającą na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia stłuszczeniowej choroby wątroby.

Trzecia z prac włączonych do cyklu, pt. *Sex-related differences in the prevalence, clinical characteristics, and comorbidities of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, opublikowana w czasopiśmie *Medical Research*, zawiera wyniki badań dotyczących różnic związanych z płcią w częstości występowania i charakterystyce klinicznej pacjentów z MASLD, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących. Oceniając uwarunkowania demograficzne, społeczne i kliniczne 887 pacjentów oddziału internistycznego (461 kobiet i 426 mężczyzn), Doktorantka zaobserwowała istotne statystycznie różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, kamicy żółciowej, niewydolności serca i nikotynizmu między kobietami a mężczyznami z MASLD. Jednak zastosowana analiza wielkości efektu (ϕ) kazała interpretować stwierdzone różnice jako słabe lub bardzo słabe, co, jak słusznie ujęto w dyskusji, może wynikać między innymi z zaawansowanego wieku badanej kohorty (mediana 70 lat). Istotną obserwacją jest



również wykazanie, że u zdecydowanej większości chorych z MASLD (73,5%) ryzyko sercowo-naczyniowe jest bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie, niezależnie od płci.

Całość pracy wieńczą wnioski – zwarte, logicznie wynikające z przedstawionych wyników i jednoznacznie przyporządkowane do każdej z trzech publikacji wchodzących w skład cyklu, co znacząco ułatwia ocenę stopnia realizacji poszczególnych celów szczegółowych. W krótkiej dyskusji zatytułowanej *Następstwa kliniczne prowadzonych badań* Doktorantka trafnie przekłada wyniki swoich prac na wskazówki dla lekarzy praktyków dotyczące identyfikacji pacjentów, u których należy aktywnie poszukiwać MASLD. Krytycznie odnosi się również do potencjalnych ograniczeń w prowadzonych badaniach wynikających z ich charakteru retrospektywnego.

Jako lekarz praktyk, uważam, że wyniki prac składających się na rozprawę doktorską lek. Agnieszki Ciby-Stemplewskiej stanowią oryginalny i wartościowy wkład w rozwój badań nad oceną czynników ryzyka MASLD. Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie jednak zwrócić uwagę na kilka kwestii, o których wyjaśnienie poproszę Doktorantkę podczas publicznej obrony pracy:

- Czym uzasadniona jest decyzja o zawężeniu okresu włączania pacjentów w publikacji nr 2 (styczeń 2021 – grudzień 2022) względem pełnego okresu rejestru wykorzystanego w publikacji nr 3 (styczeń 2018 – grudzień 2023)? Czy dobór tego podokresu mógł wpłynąć na uzyskane oszacowania częstości niedoboru witaminy D (np. ze względu na sezonowość oznaczeń)?
- Czy analizowano ewentualny wpływ statusu menopauzalnego kobiet (a nie tylko wieku jako zmiennej ciągłej) na obserwowane w publikacji nr 3 różnice/podobieństwa profilu klinicznego MASLD między kobietami i mężczyznami, biorąc pod uwagę wskazywany we Wstępie protekcyjny wpływ estrogenów?
- Jak Doktorantka ocenia ryzyko selekcji związane z ograniczeniem badania do populacji hospitalizowanej (starszy wiek, wyższa współchorobowość) w kontekście przełożenia wniosków klinicznych na szerszą, w tym ambulatoryjną, populację pacjentów z MASLD?

Pragnę jednak podkreślić, że postawione w tej recenzji pytania nie mają na celu umniejszenia wartości przedłożonej rozprawy, którą oceniam pozytywnie, a jedynie stanowić przyczynek do dyskusji nad dalszym rozwojem badań w ramach podjętej przez Doktorantkę tematyki



Podsumowanie

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lek. Agnieszki Ciby-Stemplewskiej, uważam, że przedstawiona do oceny dysertacja wskazuje na ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w zakresie, którego dotyczą poruszane w pracy zagadnienia. Składający się na rozprawę cykl artykułów jest dowodem na Jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a równocześnie stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a tym samym spełnia wszystkie kryteria zawarte w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Z pełnym przekonaniem wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lek. Agnieszki Ciby-Stemplewskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego oraz publicznej obrony.



Podpisano przez/ Signed by:
ALINA
KURYŁOWICZ
Data/ Date: 30.08.2026 20:47
mSzafir

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz