

Recenzja pracy doktorskiej

mgr Marietty Bracha

pt.: „*Przebieg procesu zapalnego u pacjentów po zabiegu bariatrycznym na podstawie analizy poziomu wybranych cytokin*”

Recenzja została wykonana na podstawie uchwały nr 52/2025, Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu podjętej w dniu 10 kwietnia 2025 r. oraz na podstawie nadesłanego egzemplarza rozprawy doktorskiej.

Podstawą oceny był zbiór artykułów stanowiących rozprawę dokorską, złożony z trzech publikacji. W wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Publikacja pierwsza to praca pogładowa, z kolei druga i trzecia to prace oryginalne. Publikacje te były wykonywane zespołowo. Prace opublikowane zostały w czasopiśmie anglojęzycznym, o zasięgu międzynarodowym. Łączny IF cyklu publikacji wynosi 5,8 pkt.

Rozprawa doktorska dotyczy analizy poziomu wybranych cytokin w przebiegu procesu zapalnego u pacjentów otyłych po zabiegu bariatrycznym. Należy nadmienić, że otyłość to aktualny problem zdrowia publicznego w krajach wysoko uprzemysłowionych, a także tych rozwijających się.

Większość populacji świata żyje w krajach, w których nadwaga i otyłość powodują więcej zgonów niż niedożywienie. Według raportu opublikowanego przez WHO w 2022 r. ponad miliard ludzi na świecie jest otyłych, w tym 650 milionów dorosłych, 340 milionów nastolatków i 39 milionów dzieci. W Europie 60% populacji ma nadwagę lub jest otyłych, a wskaźnik ten nadal rośnie.

Nadmierną masę ciała stwierdza się u blisko 60% osób dorosłych w Polsce, a w grupie najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego u 85% osób. Na otyłość choruje co piąty mieszkaniec Polski. Choroba otyłościowa to zaburzenia homeostazy energetycznej organizmu objawiające się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej. Otyłość jawi się jako podstawowy element zespołu metabolicznego. Przyjmuje się jako kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego obecność otyłości oraz dwóch spośród trzech wskaźników: podwyższonego ciśnienia tętniczego, nieprawidłowego metabolizmu glukozy lub podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL (aterogenna dyslipidemia).

Podjęta przez Doktorantkę problematyka badawcza jest aktualna, wychodząc naprzeciw współczesnym problemom zdrowotnym polskiego społeczeństwa.

Głównym celem rozprawy doktorskiej była ocena wpływu operacji bariatrycznej poprzez laparoskopową, rękawową resekcję żołądka (LSG- Laparoscopic Sleeve Gastrectomy) na stężenie wybranych cytokin: IL-6, IL-10 i TNF- α , w przebiegu redukcji masy ciała. Z kolei celami szczegółowymi było określenie zmiennych i czynników sukcesu metabolicznego po 3 i 12 miesiącach od operacji bariatrycznej (LSG). Cele te tożsame z celami prac 2 i 3 z zaprezentowanego cyklu.

Należy nadmienić, że na podstawie stanowiska Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości dotyczącego „*Zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na otyłość*” z 2024 r. można stwierdzić, że rękawowa resekcja żołądka (LSG) obok wyłączenia żołądkowego z zespoleniem pętlowym lub metodą ominięcia żołądkowego Roux-Y należy do najczęściej stosowanych współcześnie metod chirurgicznego leczenia otyłości.

Badając skutki laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (LSG) Doktorantka skupiła się przede wszystkim na zbadaniu poziomów cytokin: Interleukiny 6, Interleukiny 10 i TNF- α .

Interleukina 6 (IL-6) to cytokina, która odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej, regulacji stanów zapalnych i procesach krwiotwórczych. Jest produkowana głównie przez monocyty i makrofagi, ale także przez inne komórki, takie jak fibroblasty i komórki śródbłonna. IL-6 uczestniczy w reakcji ostrej fazy, stymulując produkcję białek ostrej fazy w wątrobie.

Z kolei interleukina 10 (IL-10) to cytokina o działaniu przeciwzapalnym, która reguluje odpowiedź immunologiczną. Pełni kluczową rolę w zapobieganiu stanom zapalnym i chorobom autoimmunologicznym. IL-10 jest produkowana przez różne komórki układu odpornościowego, w tym limfocyty T, makrofagi i komórki dendrytyczne. Jej głównym działaniem jest hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IFN- γ i IL-2.

Natomiast badany TNF- α , czyli czynnik martwicy nowotworu alfa, jest cytokiną, która odgrywa kluczową rolę w zapaleniu i odpowiedzi immunologicznej.

W publikacji pierwszej cyklu pt. „*Selected blood parameters with potential diagnostic application in the course of inflammation in chronically obese individuals undergoing bariatric surgery*” dokonano kompleksowego przeglądu literatury dotyczącego wpływu operacji bariatrycznych na poziom cytokin prozapalnych. Na podstawie przeglądu literatury badań innych autorów pokazano, że wyniki coraz większej liczby badań wskazują, że operacja bariatryczna obniża parametry zapalne we krwi.

U osób z przewlekłą otyłością przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia odgrywa kluczową rolę w rozwoju chorób metabolicznych. Stan ten wynika ze zwiększonego uwalniania

czynników prozapalnych w odpowiedzi na zwiększoną liczbę adipocytów i komórek odpornościowych w tkance tłuszczowej. Coraz większa liczba badań nad wpływem operacji bariatrycznej na poziom parametrów zapalnych we krwi dowodzi zmniejszenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego w wyniku utraty tkanki tłuszczowej. Najnowsze badania wykazują, że w skutek operacji bariatrycznych następuje spadek poziomu prozapalnej IL-6 i TNF- α . Z kolei poziom przeciwzapalnej IL-10 charakteryzował się wartościami podwyższonymi. W ten sposób na podstawie doniesień z badań innych autorów operacja bariatryczna jawi się jako najskuteczniejsza metoda długoterminowego leczenia otyłości.

W pierwszym przeprowadzonym badaniu przedstawionym w drugim artykule cyklu pt. „*Elevated Interleukin-6 Is Associated with Successful Weight Loss 3 Months Postlaparoscopic Sleeve Gastrectomy*” poddano pięćdziesięciu czterech pacjentów zaplanowanych na rękawową gastrektomię oceniono pod kątem kwalifikowalności na 1 tydzień przed operacją. Spośród nich czterech spełniło kryteria wykluczenia, a ośmiu zdecydowało się nie uczestniczyć w badaniu. Spośród 42 uczestników zapisanych, dwóch odmówiło wzięcia udziału w badaniu kontrolnym z przyczyn pozamedycznych. W rezultacie 40 z nich (w wieku ≥ 18 lat) miało wykonane profilowanie biochemiczne.

U wszystkich pacjentów wykonano pomiary ciała, a także poziomy interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-10 (IL-10) i TNF-alfa na początku i 3 miesiące po operacji.

W publikacji nr 2, która jest pracą oryginalną Doktorantka starała się zbadać związek między otyłością a stanem zapalnym, diagnoza dotyczyła wczesnych skutków operacji bariatrycznej (laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka) na cytokiny zapalne i przeciwzapalne (TNF- α , IL-6, IL-10). Sformułowała hipotezę, że stan zapalny o niskim stopniu nasilenia występuje 3 miesiące po operacji bariatrycznej, a stężenia markerów stanu zapalnego mają istotny wpływ na pooperacyjną utratę wagi.

Badanie wykazało, że 3 miesiące po operacji bariatrycznej stan zapalny utrzymuje się, a jego markery znacząco wpływają na utratę wagi pooperacyjnej, co wskazuje zakres BMI. Odmienne zachowania IL-10 i IL-6 w odniesieniu do otyłości podkreślają konieczność uwzględnienia indywidualnych profili cytokin podczas oceny wyników operacji bariatrycznej.

W drugim przeprowadzonym badaniu zaprezentowanym w trzecim artykule cyklu artykule pt. „*Waist Circumference Is a Strong Predictor of a Positive Outcome Evaluated One Year After Sleeve Gastrectomy*” po 12 miesiącach kompletne dane antropometryczne z końcowego pomiaru kontrolnego uzyskano od 49 pacjentów, u 39 z nich wykonano profilowanie biochemiczne tożsame z badaniem pierwszym (po 3 miesiącach od operacji bariatrycznej). Sformułowano hipotezę, że rok po operacji bariatrycznej poziomy cytokin będą

wskazywać na brak stanu zapalnego, a te czynniki immunologiczne będą miały wpływ na stopień utraty masy ciała. Założono, że pomiar obwodu talii może służyć jako ważny, bardziej precyzyjny niż BMI wskaźnik antropometryczny znacząco przyczyniający się do sukcesu pooperacyjnego, zgodnie z definicją utraty wagi.

Tu należy nadmienić, że istotnie wskaźnik BMI nie oddaje jednak precyzyjnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej trzewnej lub pośladkowo-udowej w organizmie człowieka. Dlatego w diagnostyce otyłości wykorzystuje się pomiary obwodu talii. Wysokość linii pomiaru wyznacza się w połowie odległości od dolnej krawędzi łuku żebrowego i najwyższego punktu talerza biodrowego w linii pachowej środkowej.

Wyniki badań pokazały, że rok po operacji obwód talii wyraźnie się zmniejszył. Model regresji logistycznej pokazał, że zmniejszenie początkowego obwodu talii o zaledwie 1 cm zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka o 12%. Ponadto zaobserwowano istotny wzrost stężenia IL-10, jednocześnie przy znacznym spadku stężenia IL-6. Badanie dostarczyło dowodów potwierdzających korzyści laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka zarówno w zakresie utraty wagi, jak i zmniejszenia stanu zapalnego. Obwód talii okazał się silnym czynnikiem długoterminowego sukcesu operacji bariatrycznej rok po jej przeprowadzeniu, podczas gdy zwiększone poziomy IL-10 sygnalizowały pozytywne zmiany immunologiczne.

We wnioskach rozprawy doktorskiej autorka trafnie stwierdziła, że zrealizowała cel główny i cele szczegółowe prezentowanej rozprawy. Laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka (LSG) jawi się jako skuteczna metoda leczenia otyłości gwarantująca znaczną i trwałą redukcję masy ciała oraz poprawę zdrowia metabolicznego pacjentów. Zmiany w poziomach interleukiny 6 i interleukiny 10 istotnie mogą podkreślać ich znaczenie jako markerów adaptacji organizmu do utraty masy ciała oraz przywrócenia zdrowia metabolicznego. Zdiagnozowano, że Interleukina 6 odgrywa kluczową rolę w krótkoterminowej odpowiedzi organizmu, z kolei interleukina 10 wskazuje na poprawę równowagi immunologicznej w długim okresie. Krótkoterminowa utrata masy ciała po LSG związana jest z przejściowym stanem zapalnym natomiast w dłuższym okresie dochodzi do stabilizacji metabolicznej i immunologicznej.

Wnioski z opisu dzieła można byłoby uzupełnić o te podane w trzecim artykule cyklu pt. „*Waist Circumference Is a Strong Predictor of a Positive Outcome Evaluated One Year After Sleeve Gastrectomy*”, że znaczący wzrost poziomów IL-10, któremu towarzyszył znaczący spadek IL-6, zaobserwowano 1 rok po operacji. Pacjenci z wyższymi stężeniami IL-10 1 rok po operacji wykazali większe zmniejszenie obwodu talii. Poziomy IL-10 i obwód talii mogą dostarczyć cennych informacji na temat długoterminowej skuteczności operacji bariatrycznej.

Na stronie 34 rozprawy doktorskiej autorka zastrzegła, że choć badania dostarczyły wyników, gdzie zarysowały się istotne statystycznie różnice to ograniczenia tego badania obejmują przede wszystkim stosunkowo małą liczebność grupy badanej oraz koncentrację na jednym rodzaju procedury chirurgicznej czyli laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (LSG).

Ograniczenia małej liczebności grupy badanej powinny być uwzględniane w planowanych w przyszłości badaniach na większych grupach pacjentów i powinny obejmować dłuższy okres obserwacji oraz analizę innych markerów zapalnych powszechnie stosowanych w przypadku hospitalizacji. Niewątpliwie pozwoli to na lepsze poznanie i analizę długoterminowych efektów laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (LSG).

Interesujące w przyszłych badaniach nad utratą wagi na skutek laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (LSG) byłoby wyodrębnienie grupy porównawczej badanych podejmujących po operacji regularną aktywność fizyczną wg. rekomendacji Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości dotyczącej „Zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na otyłość” z 2024 r. Aktywność fizyczna bowiem to jeden z kluczowych elementów leczenia otyłości, zarówno w procesie redukcji masy ciała, jak i w utrzymaniu zdrowej wagi. Regularne ćwiczenia fizyczne, w połączeniu z odpowiednią dietą mogą przyczynić się do zwiększenia spalania kalorii, budowy masy mięśniowej i poprawy ogólnego stanu zdrowia.

Również na stronie 34 rozprawy doktorskiej autorka napisała, że mała liczebność dotyczy grupy badawczej. W tym wypadku jednak chodzi o grupę badaną podlegającą procedurom badawczym. Z kolei grupa badawcza to ta, która prowadziła badania.

Doktorantka wielokrotnie używa terminu sukces metaboliczny. Sformułowanie to jednak nie jest w pełni ukształtowanym naukowo terminem, który byłby powszechnie wykorzystywany w publikacjach o podobnej tematyce. Sukces metaboliczny można wywodzić od ogólnego stanu zdrowia pod względem metabolicznym. Można powiedzieć, że ten status charakteryzujące się prawidłowym funkcjonowaniem procesów przemiany materii w organizmie, a także obejmuje: utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy we krwi, odpowiedni profil lipidowy oraz brak cech zespołu metabolicznego. Osiągnięcie takiego prozdrowotnego statusu metabolicznego wymaga zdrowego stylu życia, w tym odpowiedniej diety, regularnej aktywności fizycznej i dbania o odpowiednią masę ciała.

Zamiast określenia: sukces metaboliczny można byłoby użyć utrwalonego w literaturze przedmiotu terminu: poprawa zdrowia metabolicznego lub poprawa prozdrowotnego statusu metabolicznego.

W rozdziale trzecim rozprawy doktorskiej pt. „Cykl publikacji będący podstawą rozprawy doktorskiej” autorka napisała, że publikację pierwszą jako pracę pogładową opublikowano w czasopiśmie *Long Term Care Nursing (Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej)*. Czasopismu temu przypisano 1,63 punktów Impact Factor, jednak to czasopismo w rzeczywistości nie posiada wskaźnika IF.

Z kolei trzecia publikacja z cyklu zgłoszonego do oceny pt. „*Waist Circumference Is a Strong Predictor of a Positive Outcome Evaluated One Year After Sleeve Gastrectomy*” nie jest pracą pogładową tylko oryginalną.

Wniosek końcowy

Podsumowując ocenę przedstawionej rozprawy doktorskiej mgr Marietty Bracha stwierdzam, że wskazane w założeniach cele zostały jasno sprecyzowane, a w toku prac badawczych zostały osiągnięte. Wykorzystano nowoczesne techniki badawcze. Sformułowano poprawne wnioski z przeprowadzonych badań w świetle dyskutowanych doniesień innych autorów, w zakresie wpływu laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka (LSG) na zmiany stężenia cytokin IL-6, IL-10 i TNF- α w przebiegu procesu redukcji masy ciała.

Poddany mojej recenzji, a przedłożony w rozprawie doktorskiej jednotematyczny cykl prac będący podstawą postępowania o stopień doktora nauk o zdrowiu **oceniam pozytywnie**.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Przedkładam zatem Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie dr Marietty Bracha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, dn. 5.07.25 r.



PODPIS ZAUFANY
RAFAŁ TADEUSZ
ROWIŃSKI
05.07.2025 21:01:57 (GMT+2)
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

dr hab. n. o zdr. Rafał Rowiński prof. Uczelni